

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Frau Prof. Dr. med. D. Berg)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

KLINISCHE PARAMETER DES ESSENZIELLEN TREMORS

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ANJULI AHLF

aus Hamburg

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Dr. Gregor Kuhlenbäumer

2. Berichterstatter: Herr PD Dr. Andreas van Baalen

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Mai 2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.05.2017

gez.:

Prof. Dr. Johann Roider

1 Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Anhangsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Essenzieller Tremor: Definition	1
1.2 Epidemiologie.....	2
1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	3
1.4 Klinik.....	4
1.5 Diagnostik.....	6
1.6 Therapie.....	8
1.7 Zielsetzung der Dissertation.....	9
1.8 Fragestellungen	9
2 Material und Methoden	11
2.1 Studiendesign	11
2.1.1 Rekrutierung.....	11
2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	12
2.1.3 Soziodemografischer Hintergrund.....	12
2.2 Methodik.....	13
2.2.1 Datenerhebung.....	13
2.2.2 Digitalisierung	17
2.2.3 Statistische Analyse.....	17
3 Ergebnisse	19
3.1 Geschlechterverteilung.....	19
3.2 Altersverteilung.....	19
3.3 Tremor-Dauer	20
3.4 Manifestationsalter	22
3.5 Tremor-Lokalisation.....	25
3.6 Familienanamnese.....	27
3.7 Alkoholsensitivität.....	29
3.8 Vordiagnose essenzieller Tremor.....	30
3.9 Tremorschwere nach der <i>Bain and Findley Spirography Scale</i>	31
3.10 Tremorschwere nach der <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	37
3.11 Anti-Tremor-Medikation.....	42
3.12 Therapie-Effekt.....	47

3.13	Begleiterkrankungen.....	49
3.14	Tremorigene Medikation.....	51
4	Diskussion.....	55
4.1	Geschlechterverteilung.....	55
4.2	Altersverteilung.....	55
4.3	Tremor-Dauer.....	57
4.4	Manifestationsalter.....	57
4.5	Tremor-Lokalisation.....	59
4.6	Familienanamnese.....	60
4.7	Alkoholsensitivität.....	61
4.8	Vordiagnose essenzieller Tremor.....	62
4.9	Tremorschwere nach der <i>Bain and Findley Spirography Scale</i>	64
4.10	Tremorschwere nach der <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	65
4.11	Anti-Tremor-Medikation.....	67
4.12	Therapie-Effekt.....	69
4.13	Begleiterkrankungen.....	70
4.14	Tremorigene Medikation.....	72
4.15	Auswahl der statistischen Testverfahren.....	73
4.16	Stärken und Defizite des Studiendesigns.....	74
4.17	Ausblick.....	76
5	Zusammenfassung.....	78
	Literaturverzeichnis.....	VIII
	Anhang.....	XV
	Danksagung.....	LIII
	Akademischer Lebenslauf.....	LIV

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomografie
DBS	Deep brain stimulation; tiefe Hirnstimulation
ET	Essenzieller Tremor
MDS	Movement Disorder Society
MRT	Magnetresonanztomografie
RLS	Restless-legs-Syndrom
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
TRIG	Tremor Investigation Group
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Archimedes-Spirale	11
Abbildung 2: Alter, Häufigkeitsverteilung	13
Abbildung 3: Zeichenaufgaben des Teils B der <i>Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale</i>	16
Abbildung 4: Tremor-Dauer in Relation zum Alter bei Untersuchung, Streudiagramm..	21
Abbildung 5: Manifestationsalter, Häufigkeitsverteilung.....	22
Abbildung 6: Manifestationsalter in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung	24
Abbildung 7: Tremor-Lokalisation, Häufigkeitsverteilung	25
Abbildung 8: Kombinationen auftretender Tremor-Lokalisationen, Häufigkeitsverteilung	25
Abbildung 9: Anzahl betroffener Personen in der Familie (inkl. Indexpatient) bei positiver Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung.....	28
Abbildung 10: Alkoholsensitivität in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung	30
Abbildung 11: Vordiagnose essenzieller Tremor, Häufigkeitsverteilung	31
Abbildung 12: Tremorschwere, Häufigkeitsverteilung.....	32
Abbildung 13: Tremorschwere in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung	33
Abbildung 14: Tremorschwere in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung	34
Abbildung 15: Tremorschwere in Abhängigkeit des Alters, Häufigkeitsverteilung.....	35
Abbildung 16: Tremorschwere in Abhängigkeit der Tremor-Dauer, Häufigkeitsverteilung	36
Abbildung 17: Tremorschwere in Abhängigkeit der Anzahl an Tremor-Lokalisationen, Häufigkeitsverteilung	37
Abbildung 18: Tremor Rating Scale mit Fahn A-C, Häufigkeitsverteilung.....	37
Abbildung 19: Fahn A in Relation zur Archimedes-Spirale	38
Abbildung 20: Fahn B in Relation zur Archimedes-Spirale.....	39
Abbildung 21: Fahn C in Relation zur Archimedes-Spirale.....	40
Abbildung 22: Fahn gesamt in Relation zur Archimedes-Spirale.....	41
Abbildung 23: Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit der Alkoholsensitivität, Häufigkeitsverteilung	44
Abbildung 24: Anzahl der Anti-Tremor-Medikamente, Häufigkeitsverteilung	44
Abbildung 25: Anti-Tremor-Medikamente, Häufigkeitsverteilung.....	45
Abbildung 26: Mono- und Mehrfachtherapie des ET, Häufigkeitsverteilung	46
Abbildung 27: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Anti-Tremor- Medikation, Häufigkeitsverteilung	47
Abbildung 28: Therapie-Effekt für die Medikamente Propranolol, andere β -Blocker und Primidon, Häufigkeitsverteilung	48

Abbildung 29: Tremorschwere in Abhängigkeit des Therapie-Effektes der Anti-Tremor-Medikation, Häufigkeitsverteilung	49
Abbildung 30: Begleiterkrankungen, Häufigkeitsverteilung.....	50
Abbildung 31: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen, Häufigkeitsverteilung	51
Abbildung 32: Tremorigene Medikamente, Häufigkeitsverteilung	52
Abbildung 33: Tremorigene Medikation in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung	53
Abbildung 34: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer tremorigenen Medikation, Häufigkeitsverteilung	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlecht, Häufigkeitsverteilung	12
Tabelle 2: Diagnose nach TRIG, Häufigkeitsverteilung.....	13
Tabelle 3: Altersverteilung, deskriptive Statistik	19
Tabelle 4: Geschlechtsabhängige Altersverteilung, deskriptive Statistik.....	19
Tabelle 5: Tremor-Dauer, deskriptive Statistik.....	20
Tabelle 6: Geschlechtsabhängige Tremor-Dauer, deskriptive Statistik.....	20
Tabelle 7: Manifestationsalter, deskriptive Statistik.....	22
Tabelle 8: Manifestationsalter in Abhängigkeit des Geschlechts, deskriptive Statistik....	23
Tabelle 9: Manifestationsalter in Abhängigkeit der Familienanamnese, deskriptive Statistik.....	24
Tabelle 10: Anzahl der vom Tremor betroffenen Körperregionen, Häufigkeitsverteilung	26
Tabelle 11: Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung	27
Tabelle 12: Alkoholsensitivität in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung	29
Tabelle 13: Alkoholsensitivität in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung	29
Tabelle 14: Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung	42
Tabelle 15: Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung	42
Tabelle 16: Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit der Alkoholsensitivität, Häufigkeitsverteilung	43
Tabelle 17: Anzahl der Anti-Tremor-Medikamente, Häufigkeitsverteilung.....	44
Tabelle 18: Vorhandensein von Begleiterkrankungen in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung	50
Tabelle 19: Vorhandensein einer tremorigenen Medikation in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung	52

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: TRIG-Klassifikation des essenziellen Tremors.....	XV
Anhang 2: Rekrutierungsbogen	XVI
Anhang 3: Codebuch für die SPSS-Datendatei.....	XX
Anhang 4: Kombinationen auftretender Tremor-Lokalisationen, Häufigkeitstabelle ..	XXXI
Anhang 5: Anzahl betroffener Personen in der Familie (inkl. Indexpatient) bei positiver Familienanamnese, Häufigkeitstabelle	XXXI
Anhang 6: Vordiagnose essenzieller Tremor, Häufigkeitstabelle.....	XXXII
Anhang 7: Tremorschwere, Häufigkeitstabelle	XXXII
Anhang 8: Tremorschwere in Abhängigkeit des Geschlechts, Kreuztabelle	XXXIII
Anhang 9: Tremorschwere in Abhängigkeit der Familienanamnese, Kreuztabelle ..	XXXIV
Anhang 10: Anti-Tremor-Medikamente, Häufigkeitstabelle	XXXIV
Anhang 11: Mono- und Mehrfachtherapie des ET, Häufigkeitstabelle	XXXV
Anhang 12: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Anti-Tremor-Medikation, Kreuztabelle	XXXVI
Anhang 13: Therapie-Effekt der Medikamente Propranolol, andere β -Blocker und Primidon, Kreuztabelle	XXXVII
Anhang 14: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen, Kreuztabelle.....	XXXVIII
Anhang 15: Tremorigene Medikation in Abhängigkeit des Geschlechts, Kreuztabelle	XXXIX
Anhang 16: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer tremorigenen Medikation, Kreuztabelle	XL
Anhang 17: Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und das Landeszentrum für Datenschutz	XLI
Anhang 18: Ergänzende Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.....	XLII
Anhang 19: Patientenaufklärung und Einverständniserklärung.....	XLIII
Anhang 20: Ausschnitt aus der Publikation „Early and late onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups“	LII

1 Einleitung

1.1 Essenzieller Tremor: Definition

Die *Movement Disorder Society* definiert Tremor als rhythmische und unwillkürliche oscillatorische Bewegung eines Körperteils (Deuschl et al. 1998). Unter der Bezeichnung essenzieller Tremor (ET) versteht man im klassischen Sinn einen sichtbaren und anhaltenden beidseitigen Halte-Tremor der Hände und Unterarme mit oder ohne kinetischen Tremor. Der Tremor kann sich asymmetrisch ausprägen und zusätzlich andere Körperteile betreffen. Trotz des persistierenden Vorhandenseins sind Fluktuationen der Tremor-Amplitude möglich. Eine Behinderung durch den Tremor kann auftreten, ist jedoch nicht obligat (Deuschl et al. 1998). Laut Klassifikation der *Tremor Investigation Group*, kurz TRIG, gehören zur Definition darüber hinaus eine Zeitkomponente mit einer erforderlichen Tremor-Dauer von mehr als drei bzw. fünf Jahren sowie verschiedene Ausschlusskriterien. Diese beinhalten andere pathologische neurologische Zeichen, das Vorliegen eines verstärkten physiologischen Tremors, die Einnahme Tremor fördernder Drogen und Medikamente, ein Zustand des Drogen- oder Medikamentenentzuges, ein dem Tremor maximal drei Monate vorausgehendes Trauma des Kopfes oder peripheren Nervensystems, Hinweise auf einen psychogenen Ursprung des Tremors sowie der Nachweis eines plötzlichen Beginns des Tremors oder eines schrittweisen degenerativen Verlaufs (Deuschl et al. 1998). Peter G. Bain und Leslie J. Findley definierten in den 90er Jahren verschiedene Tremor-Formen wie folgt. Bei den oben aufgeführten Tremores „Haltetremor“ und „kinetischer Tremor“ handelt es sich um Varianten des so genannten Aktionstremors. Dieser schließt jegliche Tremor-Formen ein, welche während einer willkürlichen Muskelkontraktion auftreten und steht damit dem Ruhetremor gegenüber. Dieser äußert sich in einem Körperteil, das gegen die Schwerkraft abgestützt und muskulär nicht willkürlich aktiviert ist. Ein Haltetremor tritt während einer willentlich gegen die Schwerkraft gehaltenen Körperposition wie dem Halten der vorgestreckten Arme auf. Hingegen ist ein Tremor kinetisch, wenn er sich während einer Bewegung äußert. Der Intentionstremor als Sonderform des kinetischen Tremors betrifft zielgerichtete Bewegungen und zeigt eine deutliche Exazerbation am Bewegungsende in der Nähe des Ziels (Bain und Findley 1993). Vor dem Hintergrund der gewonnenen Erkenntnisse einer klinisch breit gefächerten Symptomatik mit heterogenen motorischen und nicht-motorischen Eigenschaften wird die Definition des essenziellen Tremors in

jüngeren Quellen zunehmend weiter gefasst (Louis 2009). Diese Heterogenität wird unter anderem in aktuellen Kontroversen zum Anlass genommen, ET in Abgrenzung zu einer einzelnen Krankheitsentität als eine Familie von Erkrankungen zu betrachten und unter dem Pluralbegriff der essenziellen Tremores zusammenzufassen (Louis 2014). Rodger J. Elble beschreibt den essenziellen Tremor nicht als eine spezifische Erkrankung, sondern als ein klinisches Syndrom mit einer Tremor-Symptomatik unklaren Ursprungs. Dieses erscheine auf trügerische Weise simpel, sei jedoch komplex und befinde sich noch immer im Prozess der Definierung (Elble, R. J. 2013).

1.2 Epidemiologie

Der essenzielle Tremor gilt als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (Chunling und Zheng 2016). Es handelt sich um die häufigste Bewegungsstörung des Erwachsenen (Louis et al. 1998b) bzw. nach dem Restless-legs-Syndrom um die zweithäufigste sich im Erwachsenenalter manifestierende Bewegungsstörung (Louis und Ferreira 2010). ET stellt die häufigste Tremor-Erkrankung dar (Romero et al. 2012). Zugleich wird er als eine in ihrem Vorkommen unterschätzte (Benito-León et al. 2005), häufig unerkannte und nicht dokumentierte Erkrankung der Allgemeinbevölkerung betrachtet, da nur ein geringer Anteil der Betroffenen ärztlich vorstellig werde (Benito-León et al. 2003). In verschiedenen Quellen schwanken die Größenangaben bezüglich Inzidenz und Prävalenz des essenziellen Tremors. So wurde in einer 45-jährigen retrospektiven Studie für die weiße US-Bevölkerung insgesamt eine Inzidenz von 23,7 pro 100.000 Einwohner im Jahr ermittelt. Die Inzidenz stieg mit zunehmendem Alter. Die geschätzte Prävalenzrate betrug dort im Jahr 1979 0,3% (Rajput et al. 1984). In den 90er Jahren lag die Prävalenz in Spanien bei 4,8% der Gesamtbevölkerung ab 65 Jahren mit in zunehmendem Alter steigender Tendenz (Benito-León et al. 2003). Die zugehörige Inzidenz wurde mit jährlich 616 pro 100.000 Einwohner ab 65 Jahren angegeben (Benito-León et al. 2005). Diese Ergebnisse passen zu den Erkenntnissen einer türkischen epidemiologischen Studie aus dem Jahr 2002. Bei einer Prävalenz von 4,0% unter mindestens 40-Jährigen stieg das ET-Risiko mit jedem Lebensjahr um 3% (Dogu et al. 2003). Eine Metaanalyse ergab eine geschätzte Gesamt-Prävalenz von 0,4-0,9% über alle Altersgruppen und eine Prävalenz von 4,6-6,3% für die Gruppe der ≥ 65 -Jährigen mit einer deutlich steigenden Tendenz mit zunehmendem Alter (Louis und Ferreira 2010). Bezüglich geschlechtsspezifischer Prävalenz-Werte enthält die Literatur Ergebnisse zu-

gunsten des männlichen Geschlechts (Mancini et al. 2007), seltener des weiblichen (Benito-León et al. 2003) und am häufigsten eine ausgeglichene Geschlechterverteilung (Rajput et al. 1984), (Dogu et al. 2003). Unterschiede im Vorkommen von ET in verschiedenen ethnischen Gruppen sowie regionale Unterschiede werden für möglich gehalten, die aktuelle Datenlage sei jedoch nicht ausreichend (Louis und Ferreira 2010).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Laut aktuellem Forschungsstand handelt es sich beim essenziellen Tremor am ehesten um eine multifaktorielle Erkrankung, bei deren Entstehung sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle zu spielen scheinen (Tanner et al. 2001; Louis 2001; Louis 2008). Die genaue Ätiologie ist jedoch bis heute unbekannt. Hinweise auf die genetische Komponente liefert unter anderem die in diversen Studien gefundene familiäre Häufung des essenziellen Tremors (Bain et al. 1994; Louis et al. 2001b). Die relativen Häufigkeiten einer positiven Familienanamnese divergieren in der Literatur mit Angaben zwischen 30 und 40% (Benito-León et al. 2003; Dogu et al. 2003; Rajput et al. 1984) bis über 60% (Koller et al. 1994). In einer amerikanischen Studie ergab sich für Angehörige von ET-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein knapp fünffach erhöhtes Risiko an ET zu erkranken (Louis et al. 2001b). Eine hohe Heritabilität des ET wurde zudem in der ersten populationsbasierten Zwillingsstudie mit Konkordanzraten von 93% für monozygote und 29% für dizygote Zwillinge gefunden (Lorenz et al. 2004). Familienanalysen in der Vergangenheit führten zu der verbreiteten Ansicht eines autosomal dominanten Vererbungsschemas (Rajput et al. 1984; Bain et al. 1994; Louis 2009). Durch die epidemiologischen Erkenntnisse bezüglich ET ist anzunehmen, dass zum einen ein monogener Vererbungsmodus sowie zum anderen ein sporadischer ET mit einem genetisch komplexen Muster existiert. Trotz einer hohen Anzahl durchgeführter Studien zur Detektion ursächlicher Gene blieben die Resultate begrenzt. Drei Kandidatengene, namentlich LINGO1, SLC1A2 und FUS, wurden bis dato mit einem erhöhten Risiko für ET in Zusammenhang gebracht. Darüber hinaus wird der Genlokus ETM2 auf Chromosom 2 als erfolgversprechend für zukünftige Studien angesehen (Kuhlenbäumer et al. 2014). Als ET auslösende und oder modulierende Umweltfaktoren werden vor allem β -Alkaloide der Harmangruppe aus tierischen und pflanzlichen Nahrungs- und Genussmitteln, organisches und anorganisches Blei sowie in der Landwirtschaft verwendete Pestizide diskutiert und erforscht (Louis 2008).

Hinsichtlich der Pathogenese existieren zwei konkurrierende Hypothesen. Die eine betrachtet essenziellen Tremor als eine progressive, primär neurodegenerative Erkrankung mit strukturellen Schädigungen auf zellulärer Ebene und Assoziation zu Alterungsprozessen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie M. Parkinson und Alzheimer-Demenz (Deuschl und Elble 2009; Benito-León 2014; LaRoia und Louis 2011). Die andere Hypothese hält eine abnorme dynamische, potenziell reversible oscillatorische Störung innerhalb des komplexen zentralen motorischen neuronalen Netzwerks für ursächlich. Strukturelle Veränderungen werden demnach als Folge einer langanhaltenden Funktionsstörung mit konsekutiver Irreversibilität des Tremors und nicht als primär ursächlich gedeutet (Deuschl und Elble 2009; Raethjen und Deuschl 2012). Klinische, bildmorphologische und pathologische Studien stellen vor allem das Kleinhirn in den Fokus der pathophysiologischen Überlegungen (Deuschl und Elble 2009; Louis et al. 2002b; Louis 2015a; Stolze et al. 2001; Chunling und Zheng 2016). Neuropathologisch werden zwei Gruppen struktureller Veränderungen unterschieden. Zum einen finden sich in ihrer Anzahl verringerte und morphologisch veränderte Purkinje-Zellen in der Kleinhirnrinde und zum anderen sogenannte Lewy Bodies im Hirnstamm (Louis et al. 2007) (Choe et al. 2016). Eine andere post-mortem Untersuchung wies eine reduzierte Konzentration der Rezeptoren für den inhibitorischen Transmitter GABA im Nucleus dentatus des Kleinhirns bei ET-Patienten nach. Die Rezeptordichte war invers mit der Erkrankungsdauer korreliert. Eine konsekutive Disinhibition der zerebellären Schrittmacherneurone innerhalb der zerebello-thalamo-kortikalen Leitungsbahnen wurde als Tremor generierend angenommen (Paris-Robidas et al. 2012).

1.4 Klinik

Klinisch-neurologisch imponiert der essenzielle Tremor vor allem durch einen bilateralen Aktionstremor der oberen Extremität mit einer Frequenz zwischen 8 und 12 Hz (Louis 2009). Wie oben beschrieben, stellt vor allem ein Haltetremor die nach der klassischen Definition zu erwartende Tremorform dar. Laut einer jüngeren Studie überwiegt die kinetische Tremorkomponente die haltende jedoch in der Häufigkeit ihres Auftretens (Louis 2013). Nicht selten wird bei ET-Patienten ein Intentionstremor und in einigen Fällen, vor allem nach langem Krankheitsverlauf, auch ein Ruhetremor beobachtet (Deuschl und Elble 2009; Deuschl et al. 1998). Seltener sind andere Körperregionen wie der Kopf, die Stimme, das Gesicht, die Zunge, der Rumpf oder die Beine betroffen (Elble,

R. J. 2013; Koller et al. 1994). Neben dem Tremor werden weitere motorische Symptome bei ET-Patienten beschrieben, welche v.a. auf eine zerebelläre Dysfunktion hinweisen (Deuschl und Elble 2009) (Deuschl et al. 2000). Dazu gehören u.a. eine Gangataxie mit Schwierigkeiten insbesondere beim Seiltänzerengang (Stolze et al. 2001), Auffälligkeiten bei bestimmten Augenbewegungen (Helmchen et al. 2003) und eine gestörte Augen-Hand-Koordination (Trillenbergl et al. 2006). Der oben genannte Intentionstremor wird ebenso dieser Gruppe der zerebellären Symptome bei ET zugerechnet (Deuschl et al. 2000). Der essenzielle Tremor kann sich innerhalb einer das ganze Leben umfassenden Zeitspanne manifestieren, wobei die Erkrankung in Familien mit gehäuftem Auftreten von ET in der Regel früher beginnt (Koller et al. 1994). In verschiedenen Studien wurde eine bimodale Verteilung des Manifestationsalters mit Häufigkeitsgipfeln im zweiten und sechsten Lebensjahrzehnt nachgewiesen (Bain et al. 1994; Kuhlenbäumer et al. 2014). Hinsichtlich der Schwere des sich in der Untersuchung präsentierenden klinischen Bildes werden in der Literatur zwei Gruppen von ET-Fällen differenziert. Patienten, die in neurologischen Kliniken untersucht werden, stellen eine kleine Minderheit dar, weisen schwerere und stark beeinträchtigende Formen der Erkrankung auf, empfinden einen höheren Leidensdruck und werden in der Mehrheit der Fälle medikamentös therapiert. In populationsbasierten Studien werden hingegen häufig mildere Varianten der Erkrankung beobachtet. Die große Mehrheit dieser ET-Betroffenen wird bezüglich des Tremors nicht ärztlich vorstellig und somit auch nicht diagnostiziert und behandelt. Gleichwohl berichten fast drei Viertel der an ET Erkrankten in der Allgemeinbevölkerung funktionelle Einschränkungen bei mindestens einer Alltagsaktivität (Louis et al. 1998a; Dogu et al. 2003; Lorenz et al. 2011; Louis et al. 2001a). ET gilt allgemein hin als progressive Erkrankung. Die durchschnittliche jährliche Zunahme der Tremorschwere wird mit 3-5% angegeben, wobei familienspezifische Faktoren die tatsächliche Progressgeschwindigkeit beeinflussen (Louis et al. 2011; Louis et al. 2013b). Es wurde eine unabhängige Assoziation von Alter und Erkrankungsdauer mit der Intensität des essenziellen Tremors festgestellt (Louis et al. 2003; Bain et al. 1994; Putzke et al. 2006). Als typisches Merkmal des essenziellen Tremors gilt die Besserung der Symptomatik durch Alkoholkonsum. In der Literatur schwanken die Angaben zur Alkoholsensitivität zwischen 40% und über 70%. Spezifische Prädiktoren diesbezüglich wurden nicht identifiziert. Stunden nach Alkoholgenuss tritt ein Rebound-Phänomen mit Anstieg der Tremor-Amplitude auf (Bain et al. 1994; Koller et al. 1994; Hopfner et al. 2015; Mostile und Jankovic 2010). Im

Gegensatz zur früheren Ansicht, dass es sich beim essenziellen Tremor um eine eindimensionale und rein motorische Erkrankung handeln würde, hat sich die heutige Meinung gewandelt und zahlreiche nicht-motorische Eigenschaften werden beschrieben. Dazu zählen u.a. Defizite in den Bereichen kognitiver Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration (Benito-Leon et al. 2006; Lombardi et al. 2001; Sinoff und Badarny 2014). Diese werden eher als primäre ET-Manifestationen eingeordnet, während gehäuft auftretende Persönlichkeitseigenschaften wie Ängstlichkeit und Depressivität sowie Schlafstörungen als sekundäre Folge der motorischen Eigenschaften und einer damit einhergehenden beeinträchtigten Lebensqualität diskutiert werden (Jhunjhunwala und Pal 2014). Darüber hinaus werden vereinzelt Sinnesstörungen mit eingeschränktem Farbsehen sowie Riech- und Hörvermögen beschrieben (Chunling und Zheng 2016; Benito-Leon et al. 2007; Louis et al. 2002a). In verschiedenen Studien wurde bei ET-Patienten eine reduzierte Lebensqualität nachgewiesen, welche vor allem auf psychosoziale Faktoren wie reduziertes emotionales Wohlbefinden und sozialen Rückzug zurückzuführen ist. Häufig angegebene Gründe hierfür sind Beschämung, Schwierigkeiten beim Essen und Trinken und allgemeines Unbehagen (Lorenz et al. 2006; Cullinane et al. 2014). Laut einer klinischen Studie waren 25% der Teilnehmer gezwungen, aufgrund von ET ihren Beruf zu wechseln oder in den vorzeitigen Ruhestand zu treten. 60% verzichteten wegen des Tremors auf eine Bewerbung oder Beförderung und 65% nahmen außer Haus keine Mahlzeiten mehr ein (Bain et al. 1994). Die psychosoziale Beeinträchtigung ist sowohl abhängig von der Intensität des Beschwerdebildes als auch von der Stimmung und dem Vorhandensein von Depressivität (Lorenz et al. 2011). Die Tremorschwere erwies sich jedoch als kein verlässlicher Prädiktor der psychosozialen Einschränkung (Cullinane et al. 2014).

1.5 Diagnostik

Der essenzielle Tremor ist eine klinische Diagnose, d.h. die Diagnosestellung erfolgt auf Grundlage des klinisch-neurologischen Erscheinungsbildes. Spezifische Biomarker oder apparative Kennzeichnungsmerkmale existieren nicht. Es gibt verschiedene, teilweise uneinheitliche, diagnostische Kriterien und Klassifikationen für den essenziellen Tremor. Die in Klinik und Forschung gebräuchlichsten sind die Konsensuskriterien der Movement Disorder Society (MDS-Kriterien) und die Klassifikation der Tremor Investigation Group (TRIG-Kriterien) (Deuschl et al. 1998; Kühlenbäumer et al. 2014). Letztere

stellen die diagnostische Grundlage in der zu dieser Dissertation gehörigen Studie dar. Je nach Wahrscheinlichkeit des Zutreffens der ET-Diagnose unterscheiden die TRIG-Kriterien drei Formen des essenziellen Tremors (siehe Anhang 1). Für die Diagnose eines sicheren/*definite ET* muss ein bilateraler Haltetremor oder kinetischer Tremor der Hände bzw. Unterarme in Abwesenheit anderer neurologischer Zeichen seit mehr als fünf Jahren vorliegen. Andere Tremor-Ursachen, ein plötzlicher Beginn bzw. schrittweiser Verfall sowie das Vorliegen eines verstärkten physiologischen oder psychogenen Tremors müssen ausgeschlossen sein (siehe Abschnitt 1.1). Für die Klassifikation als wahrscheinlicher/*probable ET* ist eine Dauer von über drei Jahren ausreichend und der Tremor darf zusätzlich oder isoliert den Kopf betreffen, sofern keine abnorme Haltung als Hinweis auf eine Dystonie vorliegt. Zusätzlich stellen isolierte Tremores der Stimme, der Zunge und des Kinns sowie andere Tremor-Arten weitere Ausschlusskriterien dar. Die MDS-Kriterien entsprechen im Wesentlichen den TRIG-Kriterien für *definite* und *probable ET*, mit dem Unterschied, dass das Zeitkriterium hier keine Anwendung findet. Von einem möglichen/*possible ET* wird zum einen ausgegangen bei zusätzlichem Vorliegen anderer neurologischer Erkrankungen wie einem Parkinson-Syndrom, einer Dystonie, einem Restless-legs-Syndrom oder weiterer neurologischer Symptome unklarer Signifikanz (Typ I). Zum anderen erfolgt diese Einstufung in Fällen monosymptomatischer und isolierter Tremores mit ungewisser Relation zum essenziellen Tremor (Typ II) (Deuschl et al. 1998). Unterstützende Kriterien bei der Diagnosestellung eines essenziellen Tremors sind eine positive Familienanamnese und eine Besserung des Tremors durch Alkohol (Bain et al. 2000). Laut den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gehören zur notwendigen Diagnostik des essenziellen Tremors die Erhebung der neurologischen Anamnese und Medikamentenanamnese und die Erfassung des neurologischen Untersuchungsstatus. Die Durchführung von Laboruntersuchungen (Leberwerte, Nierenwerte, TSH, T₃, T₄, Elektrolyte) dient dem Ausschluss symptomatischer Tremor-Formen. Im Einzelfall können bei differentialdiagnostischen Schwierigkeiten eine quantitative Tremoranalyse mit elektrophysiologischen Methoden, eine kraniale Bildgebung mittels CT, MRT oder SPECT oder erweiterte Laboruntersuchungen inklusive genetischer Diagnostik erforderlich werden (Diener und Weimar 2012).

1.6 Therapie

In zahlreichen Studien wurde eine große Anzahl an Medikamenten auf ihre Wirksamkeit bei essenziellem Tremor untersucht. Es handelt sich in allen Fällen um Zufallsentdeckungen eines positiven Effekts auf ET durch Wirkstoffe, welche primär für andere Erkrankungen vorgesehen sind. Dies hat zur Folge, dass die in der ET-Therapie genutzten Medikamente teilweise einer off-label-Nutzung unterliegen. Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Wirkstoffe ergeben sich durch eine hohe Fehldiagnoserate und größtenteils kleine Therapie-Studien mit geringer Fallzahl und konsekutiv eingeschränkter statistischer Aussagekraft (Deuschl et al. 2011; Zesiewicz et al. 2011). Propranolol und Primidon stellen in Mono- oder Kombinationstherapie die Medikamente der ersten Wahl dar. Die zu erwartende Tremor-Reduktion beträgt 50-60%. Bei Patienten unter 60 Jahren empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie die initiale Gabe von Propranolol, während bei über 60-Jährigen Primidon das Einstiegspräparat der Wahl ist (Deuschl et al. 2011; Diener und Weimar 2012). Akute unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Primidon (Übelkeit, Schwindel, Sedierung und Verwirrung) und Nebenwirkungen bei chronischem Gebrauch von Propranolol (Bradykardie, Synkopen, Fatigue, erektile Dysfunktion) limitieren den Therapie-Erfolg (Koller und Vetere-Overfield 1989; Deuschl et al. 2011). Medikamente der zweiten Wahl mit geringeren Ansprechraten sind Gabapentin, Topiramate, andere β -Blocker (Atenolol, Sotalol) und Alprazolam. Als Reservepräparate stehen Clonazepam, Clozapin, Nadolol, Nimodipin und Botulinum-Toxin zur Verfügung (Deuschl et al. 2011; Zesiewicz et al. 2011). Bei Versagen der medikamentösen Therapie, erheblicher Behinderung und fehlenden Kontraindikationen ist in Deutschland die tiefe Hirnstimulation (DBS) zugelassen. Zielort der Hochfrequenzstimulation ist dabei der Nucleus ventralis intermedius (VIM) im ventrolateralen Thalamus. Der Therapie-Effekt wird mit 87-97% angegeben. Vor allem der Handtremor wird dabei langfristig positiv beeinflusst, während Kopf- und Stimmtremor teilweise geringer und nur bei bilateraler Stimulation ansprechen (Diener und Weimar 2012). In einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie nach VIM-DBS berichten die Patienten eine hohe und andauernde Zufriedenheit und einen noch nach Jahren anhaltenden Therapie-Effekt. Die tiefe Hirnstimulation scheint somit ein effektives Verfahren in der symptomatischen Langzeit-Behandlung des essenziellen Tremors darzustellen (Borretzen et al. 2014).

1.7 Zielsetzung der Dissertation

Die dieser Dissertation zugrunde liegende klinische Studie verfolgt das Ziel, den essenziellen Tremor als eine der häufigsten Bewegungsstörungen hinsichtlich seiner klinischen Parameter zu charakterisieren. Dabei wird das Ideal der Vollständigkeit angestrebt, die Erkrankung anhand umfassender Fragestellungen in ihrer Gesamtheit zu betrachten. Zu diesem Zweck wurden über rund 13 Jahre Probanden rekrutiert, untersucht und die entsprechenden Daten standardisiert erhoben. Diese Studie weist den bislang größten in der Forschung des essenziellen Tremors existierenden Stichprobenumfang auf. In diesem Zuge ist die bis dato umfangreichste Datenbank zum essenziellen Tremor entstanden. Aus der hohen Prävalenz nicht nur unter den Bewegungsstörungen, sondern auch in der Allgemeinbevölkerung, ergibt sich eine große praktische Relevanz der vorliegenden Thematik, zumal zum Beispiel in den Bereichen Diagnostik und Therapie noch Defizite existieren. Darüber hinaus bleiben die genaue Ätiologie des essenziellen Tremors und mögliche ursächliche genetische Risikofaktoren weitestgehend ungeklärt. Diese Studie stellt den klinischen Teil einer genetischen und klinischen Kombinationsstudie dar. Auf die genetischen Aspekte wird in dieser Dissertation nicht eingegangen. Diese Studie soll durch die hohe Fallzahl dazu beitragen, in kleineren Studien bisher erworbenes Wissen zu bestätigen, in Frage zu stellen oder zu erweitern.

1.8 Fragestellungen

Im Rahmen der vorliegenden Studie werden die folgenden Fragestellungen bei der Datenerhebung und -auswertung beleuchtet und stellen somit die Thematik dieser Dissertation dar.

Die Stichprobe wird zunächst hinsichtlich ihrer Geschlechter- und Altersverteilung und der Erkrankungsdauer untersucht. Die Tremor-Dauer wird mit dem Alter bei Untersuchung verrechnet zwecks Gewinnung von Rückschlüssen bezüglich des Manifestationsalters des essenziellen Tremors. Letzteres wird darüber hinaus direkt und in Abhängigkeit von Geschlecht und Familienanamnese beleuchtet. Ein weiteres Thema stellen die anatomischen Lokalisationen des Tremors dar, und zwar sowohl in der relativen Häufigkeit ihres Auftretens, mit beobachtbaren Kombinationen betroffener Körperregionen, als auch in ihrer absoluten Anzahl pro Proband. Die Frage nach einer anatomisch-räumlichen Progression des essenziellen Tremors über die Zeit wird durch Korrelation der Anzahl betroffener Körperregionen mit der Tremor-Dauer untersucht. Das Vorhan-

densein oder Nicht-Vorhandensein einer positiven Familienanamnese und eines Ansprechens der Symptomatik auf Alkohol sind weitere Fragestellungen. Die Alkoholsensitivität wird darüber hinaus in Abhängigkeit des Geschlechts und der Familienanamnese für essenziellen Tremor analysiert. Einen für die Praxis relevanten Untersuchungsgegenstand stellt die Frage nach der Diagnose-Rate des essenziellen Tremors im medizinischen Versorgungssystem dar. Dabei wird neben den an der Diagnosestellung beteiligten Fachdisziplinen auch das Zeitintervall zwischen dem Auftreten einer Tremor-Symptomatik und dem Diagnosezeitpunkt betrachtet. Eine zentrale Fragestellung dieser Dissertation ist die Schwere des essenziellen Tremors in Abhängigkeit diverser möglicher Einflussfaktoren. Als solche Modulationsfaktoren werden in dieser Studie berücksichtigt: das Geschlecht, die Familienanamnese bezüglich essenziellen Tremors, die Tremor-Dauer als Progressionsmarker, die Anzahl betroffener Körperregionen, eine vorhandene Anti-Tremor-Medikation, der Effekt einer solchen Therapie und eventuell vorhandene Begleiterkrankungen sowie die Einnahme potenziell Tremor fördernder Medikamente. Die Beurteilung der Tremorschwere erfolgt mittels zweier, in Abschnitt 2.2.1 des Methodik-Teils beschriebener, quantitativer Messinstrumente zur Einschätzung der Erkrankungsintensität. Beide Quantifizierungsverfahren werden korreliert zwecks Analyse der Vergleichbarkeit der durch die beiden Messinstrumente erhältlichen Ergebnisse. Mit dem Ziel, einen Einblick in die medikamentöse Therapie des essenziellen Tremors in der Praxis zu gewinnen, widmet sich ein Teil dieser Dissertation der Therapie-Rate im medizinischen Alltag, der Nutzung zur Verfügung stehender Wirkstoffe und der Beschaffenheit bestehender Therapie-Konzepte. Als für die Patienten und Behandler relevanter Aspekt und zwecks kritischer Betrachtung der medikamentösen Therapie werden der Effekt der Behandlung und damit der Therapie-Erfolg erfragt und analysiert.

Der Begriff des essenziellen Tremors wird in dieser Dissertation mitunter durch die Bezeichnung *ET* abgekürzt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Praktikabilität wird bei personenbezogenen Bezeichnungen zugunsten der maskulinen Form auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Dieser Dissertation liegt eine klinische Beobachtungsstudie im Querschnittsdesign zugrunde. Die Untersuchung der Probanden der vorliegenden Stichprobe erfolgte jeweils einmalig zu einem bestimmten Zeitpunkt (vgl. Diekmann 2013: 304). Im Rahmen einer umfangreichen Fallserie wurden Primärdaten eines Kollektivs von 1137 Probanden mit Verdacht auf essenziellen Tremor erhoben (vgl. Rohrig et al. 2009: 265).

2.1.1 Rekrutierung

Im Zeitraum zwischen Januar 2001 und Oktober 2013 wurden Probanden aus dem norddeutschen Raum für die Studie rekrutiert. Das Haupteinzugsgebiet umfasst Schleswig-Holstein, Hamburg und Umgebung, jedoch finden sich unter den Teilnehmern vereinzelt auch Probanden aus der übrigen Bundesrepublik Deutschland.

Die Rekrutierung erfolgte auf zweierlei Art und Weise. Ein Teil der Probanden wurde über die Bewegungsstörungenambulanz der Klinik für Neurologie am Campus Kiel des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) in die Studie eingeschlossen. Größtenteils handelte es sich hingegen um Initiativbewerbungen seitens der Probanden, angestoßen durch Zeitungsaufrufe in verschiedenen Städten. Im Hamburger Abendblatt erschien der Artikel: „Das vererbte Zittern – Kieler Forscher finden eine Genvariante, die das Risiko für einen essenziellen Tremor verstärkt. Betroffene Hamburger können an Studie teilnehmen“ (Werner 2012). Die Zeitungsartikel beinhalteten u.a. ein ET-Screening-Instrument (vgl. Lorenz et al. 2008), bestehend aus einer Archimedes-Spirale (Abbildung 1) und einem Fragebogen mit den folgenden sieben Fragen:

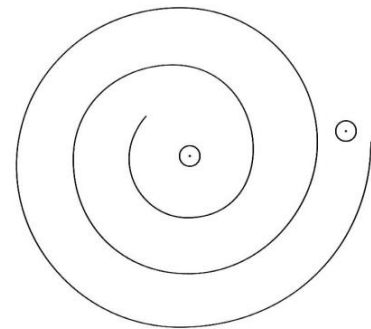


Abbildung 1: Archimedes-Spirale (aus: Klinik für Neurologie UKSH Campus Kiel 2006)

1. Hat bei Ihnen schon einmal ein Arzt die Diagnose familiärer oder essenzieller Tremor gestellt?

2. Zittern Sie oft so stark an Händen, Armen oder zittert Ihre Stimme oft so stark, dass Sie es nicht kontrollieren können?

3. Zittert Ihr Kopf häufig, ohne dass Sie es kontrollieren können?

4. Sagen Ihnen andere Personen öfter, dass Sie zittern?

5. Haben Sie aufgrund eines Händezitterns Probleme beim Einschenken oder Trinken aus einem Glas oder Becher?
6. Haben Sie aufgrund eines Händezitterns Probleme beim Knöpfen?
7. Hat noch jemand in Ihrer Familie ein ähnliches Zittern?

Im Fall von zwei mit „Ja“ beantworteten Fragen und/oder einer deformiert gezeichneten Archimedes-Spirale mit Überzeichnen der vorgegebenen Spiral-Linie erfolgte eine Einladung zur Teilnahme an dieser Studie zum essenziellen Tremor.

2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Der Einschluss in die Studie erfolgt alters- und geschlechtsunabhängig. Voraussetzung für die Berücksichtigung bei der Auswertung ist das Vorliegen eines *definite ET* oder *probable ET* nach den Konsensuskriterien der Tremor Investigation Group (TRIG) in der TRIG-Klassifikation des essenziellen Tremors (vgl. Deuschl et al. 1998) (siehe Anhang 1).

Ausschlusskriterien sind die Diagnose eines *possible ET* (Deuschl et al. 1998) oder eines anderen Tremors sowie das Vorhandensein einer Komorbidität wie Dystonie, Morbus Parkinson oder andere neurodegenerative Erkrankungen.

Nach Anlegen der Einschluss- und Ausschlusskriterien ergibt sich ein Stichprobenumfang von 913 Probanden in der endgültigen Stichprobe. Diese stellt die Auswertungsgrundlage für die statistische Analyse dar.

2.1.3 Soziodemografischer Hintergrund

Zur vorliegenden Studie sind Probanden jeden Alters und Geschlechts unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit zugelassen. Der Prozentsatz männlicher Teilnehmer liegt bei 59,6%, der weibliche Anteil beträgt 40,4% (Tabelle 1).

		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	männlich	543	59,6
	weiblich	368	40,4
	Gesamt	911	100,0
Fehlend	nicht verfügbar	2	
Gesamt		913	

Tabelle 1: Geschlecht, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Die Altersverteilung zeigt eine Spannweite von 75 Jahren zwischen 15 und 90 und ist in Abbildung 2 dargestellt. Das durchschnittliche Alter liegt bei 61,67 Jahren mit einem

Median von 67,0 Jahren. In der Stichprobe sind neben einem hispanischen Probanden ausschließlich Kaukasier vertreten. Bezüglich der TRIG-Klassifikation des essenziellen Tremors (Deuschl et al. 1998) lassen sich 82,9% der Probanden der Diagnose *definite ET* und 17,1% der Diagnose *probable ET* zuordnen (Tabelle 2).

	Häufigkeit	Gültige Prozente
definite ET	757	82,9
Gültig probable ET	156	17,1
Gesamt	913	100,0

Tabelle 2: Diagnose nach TRIG (vgl. Deuschl et al. 1998), Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

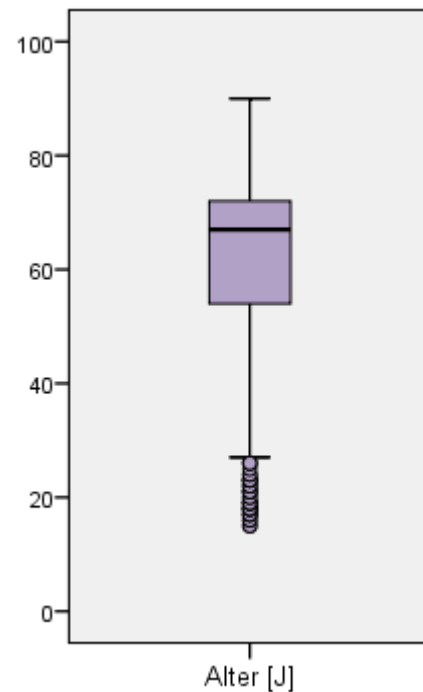


Abbildung 2: Alter, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

2.2 Methodik

2.2.1 Datenerhebung

Im Falle der Initiativbewerbung eines Probanden findet zunächst ein telefonisches Gespräch mit einer Studienschwester statt, welches die mündliche Verifizierung des positiven ET-Screening-Ergebnisses beinhaltet, d.h. das Vorliegen mindestens zwei positiv beantworteter Fragen und/oder einer verwackelten Archimedes-Spirale (siehe Rekrutierung). In diesem Fall wird mit Einverständnis des Probanden ein Untersuchungstermin für die Datenerhebung vereinbart. Die Untersuchung und Datenerhebung derjenigen Probanden, die als Patienten der Bewegungsstörungenambulanz rekrutiert werden, finden im Rahmen des dortigen Termins statt.

Vor Beginn der Datenerhebung erfolgen eine schriftliche und mündliche ärztliche Aufklärung sowie die Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung und der Einwilligungserklärung zum Datenschutz durch den Probanden. Die Untersuchung führt jeweils einer von insgesamt fünf neurologischen Fachärzten oder Weiterbildungsassistenten der Neurologie mit Schwerpunkt Bewegungsstörungen durch. Der zeitliche Aufwand beträgt durchschnittlich 20 Minuten. Zu Beginn wird eine standardisierte Anamnese anhand eines Rekrutierungsbogens für Tremorerkrankungen (Klinik für Neurologie UKSH Campus Kiel 2006) (Anhang 2) erhoben. Dieser umfasst die Dokumentation folgender Daten:

1. Name und Geburtsdatum
2. Alter bei Untersuchung
3. Geschlecht
4. Lokalisation des Tremors
5. Tremor-Dauer
6. Alter bei Beginn des Tremors
7. Alkoholsensitivität des Tremors
8. Familienanamnese des Tremors mit Art und Anzahl der betroffenen Familienmitglieder
9. Geburtsort
10. ET-Diagnose nach den Konsensuskriterien der Tremor Investigation Group (vgl. Deuschl et al. 1998)
11. Wurde die Diagnose ET bereits gestellt?
12. Jahr der Vordiagnose, falls vorhanden
13. Wurden jemals Medikamente gegen den ET eingenommen?
14. Welche Medikamente wurden eingenommen?
15. Therapie-Effekt der Medikation
16. Andere Erkrankungen
17. Aktuelle tremorigene medikamentöse Therapie

Im Anschluss wird eine orientierende neurologische Untersuchung mit Haltungs- und Gangprobe zum Ausschluss einer Dystonie und eines Morbus Parkinson vorgenommen. Zur diagnostischen Einordnung sowie zur qualitativen und quantitativen Beurteilung des vorliegenden Tremors verwenden die Untersucher die *Fahn-Tolosa-Marin Tremor*

Rating Scale (Fahn et al. 1993) und die *Bain and Findley Spirography Scale* (Bain und Findley 1993).

Die *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* besteht aus den drei Komponenten A, B und C. In Teil A wird der Grad der Tremorschwere an verschiedenen Körperregionen mit einem Punktwert zwischen 0 und 4 mit folgender Bedeutung eingeschätzt:

0 \triangleq kein Tremor

1 \triangleq leichter, mitunter intermittierender Tremor

2 \triangleq mäßige Amplitude, mitunter intermittierend

3 \triangleq deutlich sichtbare Amplitude

4 \triangleq schwere Amplitude.

Es werden die obere und untere Extremität (jeweils seitengetrennt), der Kopf, der Rumpf, die Stimme, das Gesicht und die Zunge beurteilt. Dabei werden zusätzlich die bereits beschriebenen Tremor-Entitäten *Ruhe-*, *Halte-* und *Intentionstremor* unterschieden. Im Falle von Kopf, Rumpf und Zunge entfällt der Intentionstremor. Der Stimmtremor wird ausschließlich als Intentionstremor betrachtet, der Gesichtstremor wiederum nur als Ruhetremor. Die Einzelpunkte werden addiert, sodass sich für den Teil A eine maximale Gesamtpunktzahl von 80 ergibt.

Teil B umfasst eine Handschriftprobe mit der dominanten Hand, drei Zeichenaufgaben sowie das Einschenken von Wasser in ein Glas. Alle Aufgaben, mit Ausnahme der Handschriftprobe, werden seitengetrennt beurteilt. Für alle Komponenten wird ein Punktwert zwischen 0 und 4 vergeben, wobei 0 jeweils einen Normalbefund darstellt. Der Punktwert 4 bedeutet je nach Aufgabe, dass nicht ohne Hilfe der zweiten Hand geschrieben werden kann, die Durchführung der Zeichnungen nicht anforderungsgerecht möglich ist und beim Einschenken der Großteil des Wassers verschüttet wird. Die Punkte 1 bis 3 stellen Abstufungen zwischen den beiden erläuterten Extremen dar. Die Zeichenproben (Abbildung 3) beinhalten eine große und eine kleine Archimedes-Spirale. Die Aufgabe besteht darin, den inneren Punkt mit dem äußeren mittels einer kontinuierlichen Linie zu verbinden. Die zweite Zeichenaufgabe enthält dreimal zwei Punkte in einem unterschiedlich breiten Zwischenraum zwischen zwei Balken, die mit einer waagerechten Linie verbunden werden sollen, ohne dass die Begrenzung überschritten wird. Bei allen Zeichenproben darf weder die ausführende Hand, noch der Arm auf der Unter-

lage abgestützt werden. Eine Stabilisierung durch die andere Hand ist ebenfalls nicht zulässig. Die Einzelpunkte des Teils B summieren sich auf maximal 36 Punkte.

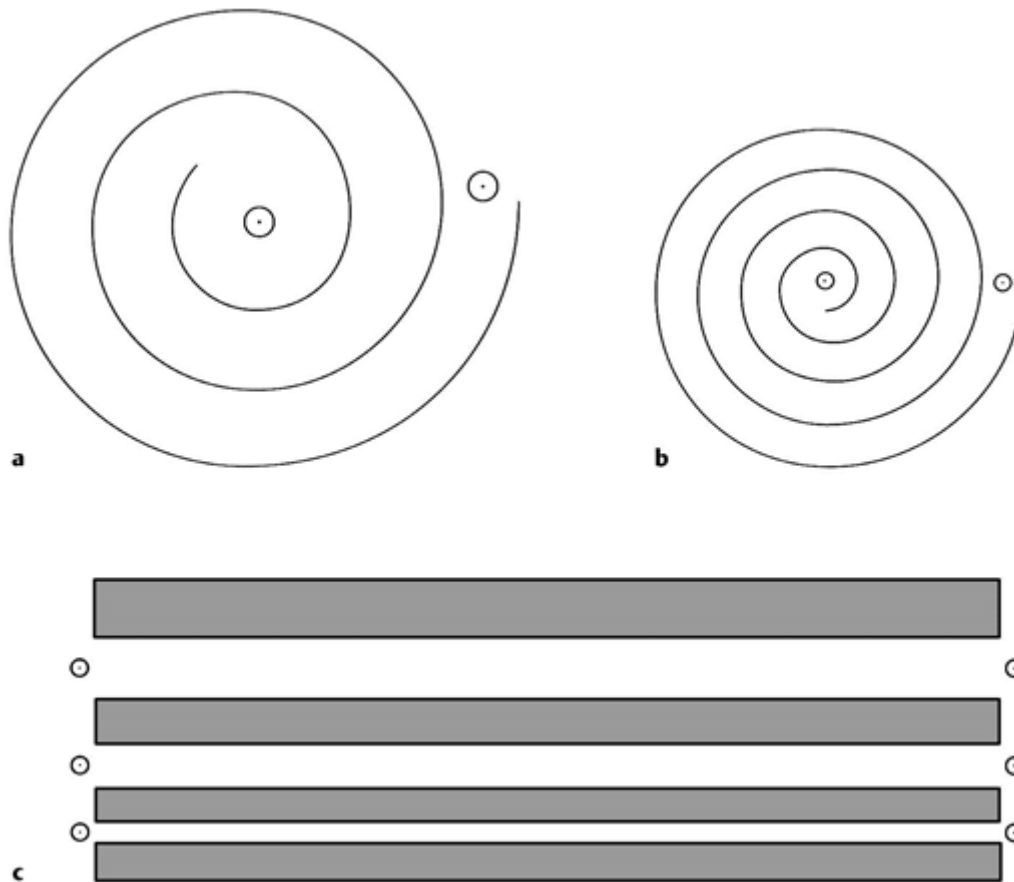


Abbildung 3: Zeichenaufgaben des Teils B der *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale*
(vgl. Fahn et al. 1993)

In Teil C werden verschiedene Rubriken mit $0 \triangleq$ „normal“ bis $4 \triangleq$ „schwer abnormal“ bewertet. Dabei wird das Sprechen, Essen, Trinken, die Körperpflege, das An- und Auskleiden sowie das Schreiben und Arbeiten im Rahmen der Untersuchung bzw. anamnestisch mit maximal 28 Punkten beurteilt. Die Teile A bis C ergeben eine maximal mögliche Gesamtpunktzahl von 144 Punkten.

Die große Archimedes-Spirale des Teils B der *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* (Abbildung 3a) wird gleichzeitig für die Quantifizierung des Tremors mittels der *Bain and Findley Spirography Scale* verwendet. Die Morphologie der gezeichneten Spirale wird mit einem Score zwischen $0 \triangleq$ „perfekt“ und $9 \triangleq$ „maximal deformiert und diskontinuierlich“ bewertet. Die gezeichnete Spirale wird in der vorliegenden Studie jeweils doppelt durch zwei unabhängige Personen bewertet, und zwar entweder durch zwei der

untersuchenden Ärzte oder durch die Verfasserin dieser Dissertation und eine Ärztin. Der Spiralen-Score nach Bain und Findley der schwerer betroffenen Hand stellt das Quantifizierungsmaß für die Tremorschwere in der nachfolgenden statistischen Auswertung der Stichprobendaten dar.

An die Untersuchung schließt sich mit Einverständnis des Probanden eine Blutentnahme an. Diese dient der DNA-Extraktion für die mit dieser klinischen Studie assoziierten populationsgenetischen Studie zum essenziellen Tremor.

2.2.2 Digitalisierung

Alle erhobenen Daten liegen nach Abschluss der Untersuchung in Papierform vor. Sie werden zunächst durch die Doktorandin in Form einer *Microsoft Excel*-Tabelle digitalisiert, um die Durchführung einer IT-gestützten statistischen Analyse der Daten zu ermöglichen. Die probandenspezifischen Informationen aus dem Rekrutierungsbogen sowie die Punktwerte der *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* (Fahn et al. 1993) und der Score der *Bain and Findley Spirography Scale* (Bain und Findley 1993) werden in die zu diesem Zweck entwickelte Datenbank eingepflegt. Dabei behalten die einzelnen Variablen ihre ursprüngliche Formatierung, d.h. Textvariablen und numerische Variablen werden auch als solche eingetragen.

2.2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Stichprobendaten wird mit Hilfe der Software *IBM SPSS Statistics 18* durchgeführt. Hierfür wird zunächst die Excel-Tabelle mit den erhobenen Datensätzen in SPSS importiert. Im Rahmen einer strukturellen Datenaufbereitung für die Berechnungen erfolgt anschließend die Transformation aller Textvariablen in ein numerisches Format. Die entstandene Datendatei setzt sich aus originären und abgeleiteten Variablen zusammen. Die originären entstammen dem oben erläuterten Rekrutierungsbogen, der *Bain and Findley Spirography Scale* (Bain und Findley 1993) und der *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* (Fahn et al. 1993). Die abgeleiteten Variablen werden aus den originären über verschiedene Rechenoperationen generiert. Anhang 3 beinhaltet eine detaillierte tabellarische Auflistung aller in der Datendatei enthaltenen Variablen mit Definitionen, Wertelabels und, wenn vorhanden, Berechnungsformeln.

Bei den durchgeführten statistischen Analysen handelt es sich zum einen um deskriptive Statistiken, zum anderen um Korrelationen und nichtparametrische Tests. Im Bereich

der deskriptiven Statistik werden absolute und relative Häufigkeitsverteilungen verschiedener Variablen mit entsprechenden Kreuztabellen und Häufigkeitstabellen bzw. –diagrammen erstellt. Dabei erfolgt die Analyse entweder für die gesamte Stichprobe oder gruppiert im Sinne einer getrennten, vergleichenden Untersuchung unterschiedlicher Subgruppen. Diese ergeben sich aus den Ausprägungen einer ausgewählten Faktorvariablen. Teil der deskriptiven Statistik sind des Weiteren explorative Datenanalysen mit der Errechnung von Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Spannweite und Interquartilbereich der betrachteten Variablen. Für die zu untersuchenden bivariaten Korrelationen wird jeweils der *Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient* berechnet. Dieser dient der „Messung der Stärke des Zusammenhangs von zwei Merkmalen“, welche „mindestens ordinalskaliert“ sind, indem „die Merkmalsträger hinsichtlich eines jeden Merkmals in eine [...] Rangordnung gebracht“ und „die beiden Rangordnungen auf den Grad ihrer Übereinstimmung verglichen werden“ (Bourier 2011: 218 f.). Testungen hinsichtlich der Erfüllung der Normalverteilungsbedingung einer Variablen werden mit dem *Kolmogorov-Smirnov-Test* vorgenommen (vgl. Eckstein 2012: 127). Nichtparametrische (verteilungsfreie) Tests kamen zur Anwendung, wenn das zu untersuchende, mindestens ordinalskalierte Merkmal nicht normal verteilt war. Der *Mann-Whitney-U-Test* ist ein Rangsummentest zur Überprüfung, ob sich die Verteilungen zweier unabhängiger Stichproben hinsichtlich eines mindestens ordinalskalierten Merkmals in ihrer mittleren Lage unterscheiden (vgl. Sheskin 2004: 423). „Der *Kruskal-Wallis-Test* [...] prüft, ob ein kategorialer Faktor mit $k \geq 2$ Faktorstufen einen Einfluss auf ein metrisches Merkmal besitzt [...]“ (Eckstein 2012: 135). Der *Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest* wird in Kombination mit Vier-Felder-Tafeln gewählt, um zu prüfen, ob zwischen zwei dichotomen Variablen eine Abhängigkeit besteht (vgl. Eckstein 2012: 157).

3 Ergebnisse

3.1 Geschlechterverteilung

Die vorliegende Stichprobe umfasst hinsichtlich der Untersuchung der Geschlechterverteilung 911 gültige Fälle. 543 der teilnehmenden Probanden sind männlich und 368 weiblich. Dies entspricht 59,6% Männern und 40,4% Frauen. In zwei Fällen ist das Geschlecht aus Dokumentationsgründen nicht bekannt. Siehe hierzu Tabelle 1 in Material und Methoden, Abschnitt 2.1.3 Soziodemografischer Hintergrund.

3.2 Altersverteilung

Die Teilnehmer dieser Studie zeigen ein medianes Alter von 67,0 Jahren, der Mittelwert liegt bei 61,67 Jahren. Die Spannweite erstreckt sich mit 75,0 Jahren zwischen 15,0 und 90,0 Jahren. Der Interquartilbereich als Streuungsmaß beträgt 18,0 Jahre (Tabelle 3). Siehe auch Abbildung 2 in Material und Methoden, Abschnitt 2.1.3 Soziodemografischer Hintergrund.

Bei geschlechtsabhängiger Betrachtung zeigt sich bei den Männern ein Mittelwert von 61,62 Jahren und ein Median von 67,0 Jahren mit einem Interquartilbereich von 18,0 Jahren. Das mittlere Alter bei Untersuchung liegt

bei den Frauen bei 61,75 Jahren (Mittelwert) bzw. 66,0 Jahren (Median) mit einer Streuung von 19,0 Jahren (Interquartilbereich) (Tabelle 4).

		Statistik
Alter	Mittelwert	61,67
	Median	67,00
	Minimum	15
	Maximum	90
	Spannweite	75
	Interquartilbereich	18

Tabelle 3: Altersverteilung, deskriptive Statistik (eigene Darstellung)

Geschlecht		Statistik	
Alter	männlich	Mittelwert	61,62
		Median	67,00
		Minimum	15
		Maximum	90
		Spannweite	75
		Interquartilbereich	18
Alter	weiblich	Mittelwert	61,75
		Median	66,00
		Minimum	16
		Maximum	88
		Spannweite	72
		Interquartilbereich	19

Tabelle 4: Geschlechtsabhängige Altersverteilung, deskriptive Statistik (eigene Darstellung)

Ein durchgeführter Kolmogorov-Smirnov-Test spricht mit einem Signifikanz-Wert von $p = 0,000$ gegen das Vorliegen einer Normalverteilung des Alters der Probanden bei Untersuchung. Entsprechend des Mann-Whitney-U-Tests besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern bezüglich des Alters bei Untersuchung ($p = 0,684$). Bei den in diesem Abschnitt beschriebenen Berechnungen finden 889 Probanden Berücksichtigung.

3.3 Tremor-Dauer

Die Zeitdauer des Vorhandenseins eines Tremors erstreckt sich bei den untersuchten Probanden über eine Spannweite von 70,0 Jahren, wobei die minimale Dauer ein Jahr und die maximale 71,0 Jahre beträgt. Im Durchschnitt leiden die Teilnehmer seit 24,0 Jahren an einer Tremor-Symptomatik, wobei der Median bei 20,0 Jahren liegt und der Interquartilbereich 27,0 Jahre umfasst (Tabelle 5). Für die Variable Tremor-Dauer liegen 844 gültige Werte vor.

		Statistik
Tremor-Dauer	Mittelwert	24,04
	Median	20,00
	Minimum	1
	Maximum	71
	Spannweite	70
	Interquartilbereich	27

Tabelle 5: Tremor-Dauer, deskriptive Statistik (eigene Darstellung)

		Geschlecht	Statistik
Tremor-Dauer	männlich	Mittelwert	24,59
		Median	20,00
		Minimum	1
		Maximum	71
		Spannweite	70
		Interquartilbereich	30
		weiblich	Mittelwert
	Median		20,00
	Minimum		1
	Maximum		70
	Spannweite		69
	Interquartilbereich		22

Tabelle 6: Geschlechtsabhängige Tremor-Dauer, deskriptive Statistik (eigene Darstellung)

Betrachtet man beide Geschlechter separat, ergibt sich ein Mittelwert von 24,59 Jahren für die männlichen und von 23,18 Jahren für die weiblichen Probanden, wobei der Median in beiden Gruppen bei 20,0 Jahren liegt. Die Werte streuen über einen Interquartilbereich von 30,0 Jahren bei den Männern und 22,0 Jahren bei den Frauen (Tabelle 6).

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde ermittelt, dass die Tremor-Dauer keiner Normalverteilung unterliegt ($p = 0,000$). Ein darauf durchgeführter Mann-Whitney-U-Test zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Geschlechtern hinsichtlich der Dauer des Vorhandenseins einer Tremor-Symptomatik ($p = 0,549$).

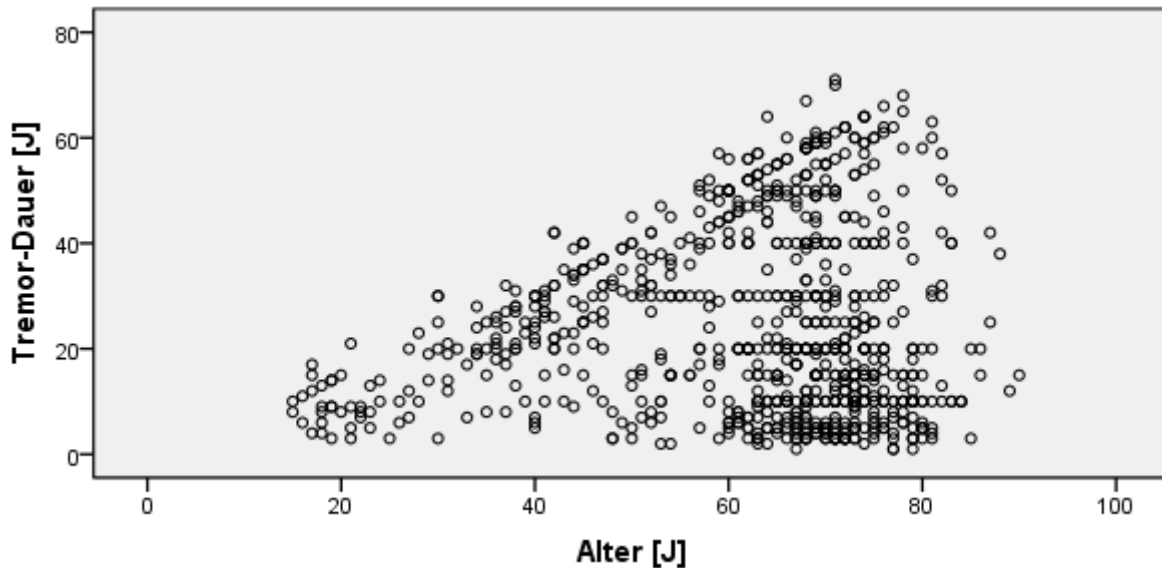


Abbildung 4: Tremor-Dauer in Relation zum Alter bei Untersuchung, Streudiagramm (eigene Darstellung)

In Abbildung 4 ist die Tremor-Dauer gegen das Alter bei Untersuchung, beide in der Einheit Jahre, in Form eines Streudiagramms aufgetragen. Jeder Punkt entspricht dabei einem Probanden der untersuchten Stichprobe. Hier zeigt sich unter anderem, dass ein höheres Alter mit einer steigenden Tremor-Dauer einhergeht. Die Punktstreuung beschreibt dabei einen annähernd linearen Verlauf. Man sieht jedoch noch eine zweite Punkt wolke im Bereich der Altersspanne zwischen 60 und 80 Jahren. Dort ist die Dauer des Vorhandenseins einer Tremor-Symptomatik mit Werten zwischen einem bis 20 Jahren geringer im Verhältnis zu den übrigen Probanden derselben Altersgruppe.

3.4 Manifestationsalter

In der untersuchten Stichprobe liegt das Manifestationsalter, d.h. das Alter bei erstmaligem Auftreten einer Tremor-Symptomatik, im Mittel bei 37,65 Jahren mit einem Median von 39,0 Jahren. Die Werte streuen über einen Interquartilbereich von 43,0 Jahren. Dabei erstreckt sich das Manifestationsalter über eine Spanne von Vorhandensein des Tremors bei Geburt bis zum Auftreten einer Symptomatik im Alter von 82,0 Jahren (Tabelle 7).

In der Histogramm-Darstellung in Abbildung 5 lassen sich zwei Alters-Peaks bezüglich des Auftretens der Tremor-Symptomatik erkennen: zum einen in der Altersgruppe zwischen 10 und 20 Jahren und zum anderen im Alter von 50 bis 70 Jahren.

		Statistik
Manifestationsalter	Mittelwert	37,65
	Median	39,00
	Minimum	0
	Maximum	82
	Spannweite	82
	Interquartilbereich	43

Tabelle 7: Manifestationsalter, deskriptive Statistik (eigene Darstellung)

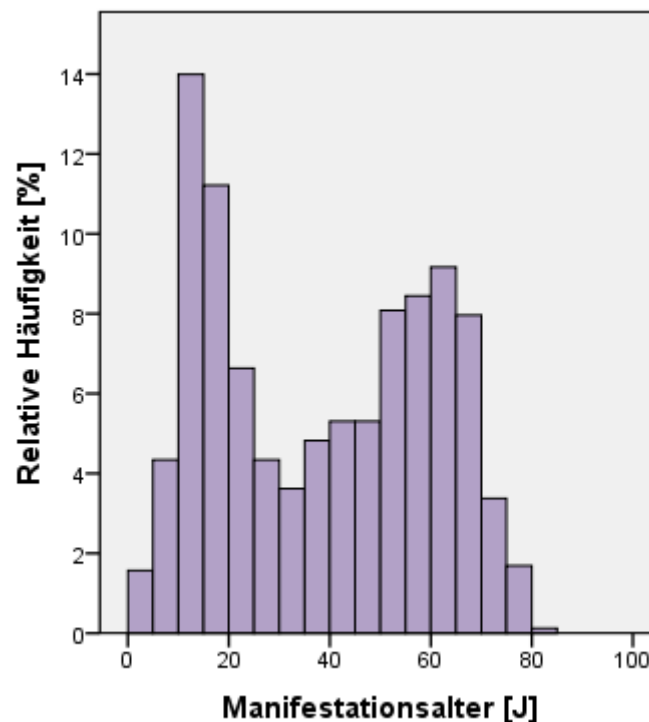


Abbildung 5: Manifestationsalter, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Geschlecht		Statistik	
Manifestationsalter	Mittelwert	37,00	
	Median	38,00	
	männlich	Minimum	0
		Maximum	78
	Spannweite	78	
	Interquartilbereich	44	
	weiblich	Mittelwert	38,60
Median		41,00	
Minimum		0	
Maximum		82	
Spannweite		82	
Interquartilbereich		39	

Tabelle 8: Manifestationsalter in Abhängigkeit des Geschlechts, deskriptive Statistik (eigene Darstellung)

Die geschlechtsabhängige Betrachtung in Tabelle 8 zeigt bei den Männern einen Mittelwert von 37,0 und einen Median von 38,0 Jahren mit einer Streuung von 44,0 Jahren über eine Spannweite von 78,0 Jahren. Die äquivalenten Werte der Frauen liegen bei 38,6 (Mittelwert), 41,0 (Median), 39,0 (Interquartilbereich) und 82,0 Jahren (Spannweite).

Bei 829 gültigen Werten ergibt sich im Kolmogorov-Smirnov-Test, dass das zeitliche Auftreten des essenziellen Tremors keiner Normalverteilung folgt ($p = 0,000$). Der Mann-Whitney-U-Test zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Geschlechtern hinsichtlich des Alters bei Manifestation des essenziellen Tremors ($p = 0,305$).

Untersucht man das Manifestationsalter der Probanden in Abhängigkeit der Familienanamnese hinsichtlich des essenziellen Tremors (siehe Tabelle 9), zeigt sich bei positiver Familienanamnese ein mittleres Manifestationsalter von 35,27 Jahren mit einem Median von 35,0 Jahren und einer Spannweite von 78,0 Jahren. Demgegenüber manifestiert sich der essenzielle Tremor bei negativer Familienanamnese durchschnittlich mit 42,62 Jahren bei einem Median von 50,5 Jahren und einer Spannweite von 82,0 Jahren. Die Interquartilbereiche betragen 40,0 Jahre bei positiver und 42,0 Jahre bei negativer Familienanamnese (Abbildung 6).

Familienanamnese		Statistik
negativ	Mittelwert	42,62
	Median	50,50
	Minimum	0
	Maximum	82
	Spannweite	82
	Interquartilbereich	42
positiv	Mittelwert	35,27
	Median	35,00
	Minimum	0
	Maximum	78
	Spannweite	78
	Interquartilbereich	40

Tabelle 9: Manifestationsalter in Abhängigkeit der Familienanamnese, deskriptive Statistik (eigene Darstellung)

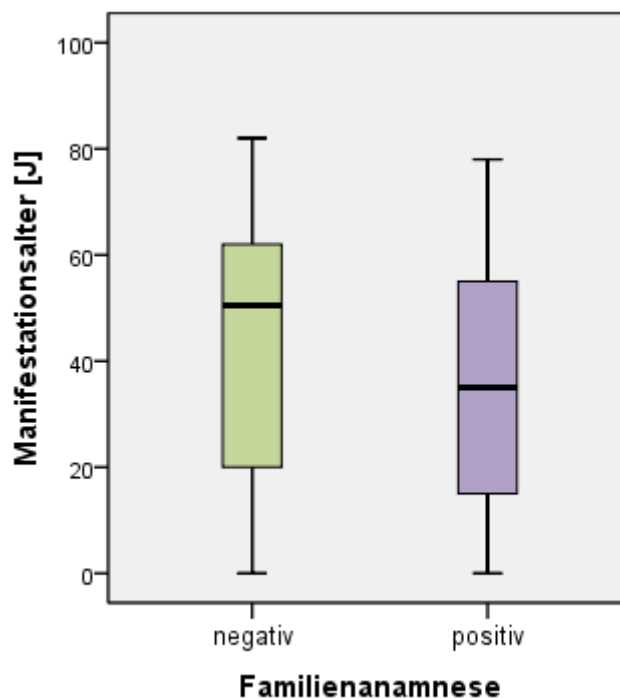


Abbildung 6: Manifestationsalter in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Der festgestellte Unterschied bezüglich des Manifestationsalters zwischen den Probanden mit positiver und mit negativer Familienanamnese erweist sich im Mann-Whitney-U-Test als statistisch signifikant ($p = 1,1 \cdot 10^{-5} = 0,000011$).

3.5 Tremor-Lokalisation

Im Rahmen der Analyse der vom essenziellen Tremor betroffenen Körperregionen zeigt sich, dass bei 909 gültigen Fällen 99,2% der Probanden einen Tremor der Hände aufweisen, 24,9% einen Kopftremor zeigen, in 12,0% der Fälle die Stimme betroffen ist und 8,1% der Probanden an einem Tremor der Beine leiden. In 5,9% der Fälle ist eine andere als die zuvor genannten Körperregionen von der Tremor-Symptomatik betroffen, zum Beispiel das Gesicht, die Zunge oder der Rumpf (Abbildung 7).

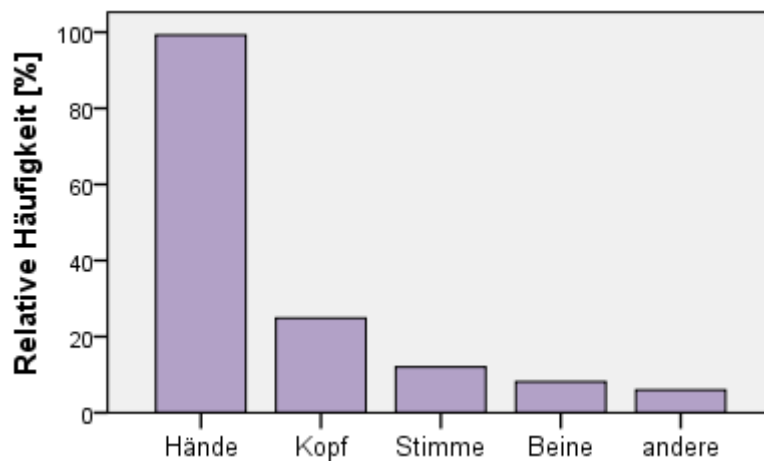


Abbildung 7: Tremor-Lokalisation, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

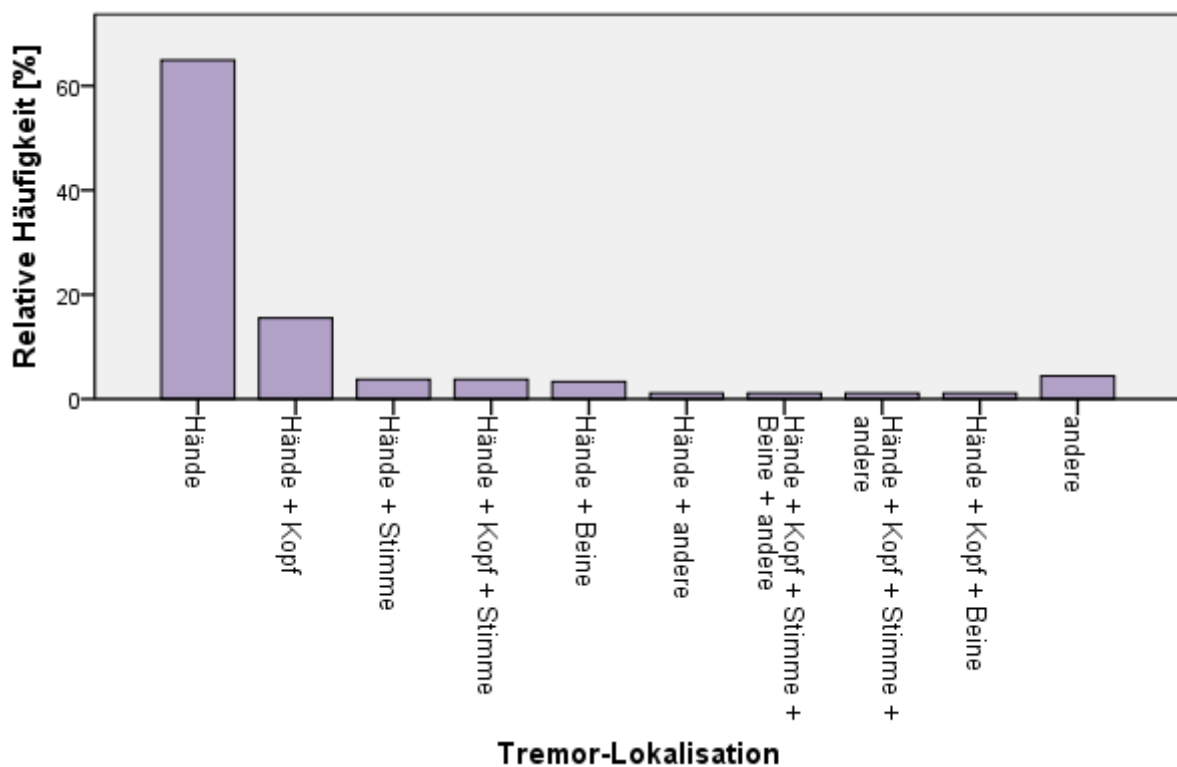


Abbildung 8: Kombinationen auftretender Tremor-Lokalisationen, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Nach Untersuchung der innerhalb eines Probanden vom essenziellen Tremor betroffenen Körperregionen ergibt sich die im Balkendiagramm in Abbildung 8 dargestellte Häufigkeitsverteilung der in der analysierten Stichprobe auftretenden Kombinationen verschiedener anatomischer Tremor-Lokalisationen. In 64,9% von 909 untersuchten Fällen sind die Hände isoliert von der Tremor-Symptomatik betroffen. Die häufigste Kombination beteiligter Körperregionen stellen mit 15,5% der Hand- und Kopftremor dar. Ein gleichzeitig vorhandener Hand- und Stimmtremor sowie die Kombination aus Hand-, Kopf- und Stimmtremor treten jeweils mit einer relativen Häufigkeit von 3,7% innerhalb der Stichprobe auf. 3,3% der untersuchten Probanden leiden neben einem Handtremor zusätzlich an einem Tremor der Beine. Weitere dargestellte Zwei- bis Fünffachkombinationen betroffener Körperregionen stellen einen Anteil von je 1,1% der Fälle, stets unter Mitbeteiligung der Hände. Tremores in Lokalisationen, die zusammen seltener als bei 1,1% der Probanden auftreten, sind hier als „andere“ zusammengefasst. Diese Gruppe beinhaltet acht verschiedene Kombinationen von Tremor-Lokalisationen und beläuft sich auf insgesamt 4,5%. In 0,7% der Fälle liegt ein in der Untersuchung als *definite ET* eingestufte isolierter Kopftremor vor. Zur Betrachtung der ausführlichen Häufigkeitstabelle siehe Anhang 4.

		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	1	596	65,6
	2	215	23,7
	3	62	6,8
	4	26	2,9
	5	10	1,1
	Gesamt	909	100,0
Fehlend	nicht verfügbar	4	
Gesamt		913	

Tabelle 10: Anzahl der vom Tremor betroffenen Körperregionen, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

Die Berechnung der Anzahl der pro Proband vom Tremor betroffenen Körperregionen ergibt, dass in 65,6% der Fälle nur eine Tremor-Lokalisation vorliegt. 23,7% der Probanden leiden an einem kombinierten Tremor in zwei Körperregionen, 6,8% in drei und 2,9% in vier Körperregionen. Die höchste Anzahl an Tremor-Lokalisationen innerhalb eines Probanden liegt bei fünf und tritt mit einer relativen Häufigkeit von 1,1% in der untersuchten Stichprobe auf (Tabelle 10). Die Anzahl betroffener Körperregionen korre-

liert signifikant positiv mit der Dauer der bestehenden Symptomatik. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho beträgt 0,094 ($p = 0,006$; $N = 843$).

3.6 Familienanamnese

Es liegen zu 891 Probanden Angaben hinsichtlich der Familienanamnese vor. In 18 Fällen sind den Probanden die Familienverhältnisse nicht bekannt und bei jeweils zwei Probanden ist die Angabe nicht verfügbar oder es liegt kein Eintrag vor. In 69% der Fälle ist die Familienanamnese positiv, d.h. innerhalb der Familie des untersuchten Probanden (Indexpatient) weist mindestens ein weiteres Familienmitglied eine Tremor-Symptomatik auf. 31% der Probanden sind als einzige in ihrer Familie vom essenziellen Tremor betroffen (Tabelle 11).

		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	negativ	276	31,0
	positiv	615	69,0
	Gesamt	891	100,0
Fehlend	unbekannt	18	
	nicht verfügbar	2	
	kein Eintrag	2	
	Gesamt	22	
Gesamt		913	

Tabelle 11: Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Von 615 Probanden mit positiver Familienanamnese ist in 609 Fällen die Anzahl der betroffenen Familienmitglieder inklusive des Indexpatienten bekannt.

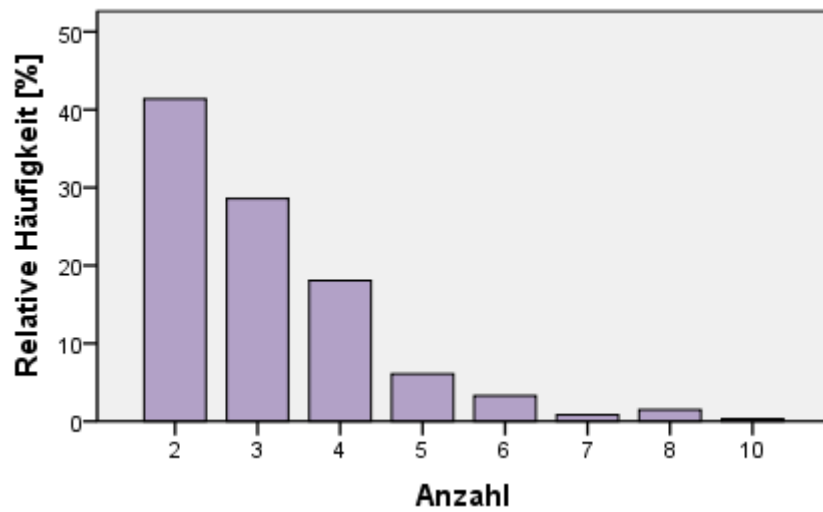


Abbildung 9: Anzahl betroffener Personen in der Familie (inkl. Indexpatient) bei positiver Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Bei einem Median von drei betroffenen Familienmitgliedern finden sich in den meisten Familien mit 41,4% zwei Erkrankte. Das heißt, dass neben dem im Rahmen dieser Studie untersuchten Indexpatienten noch eine weitere Person an essenziellem Tremor leidet. In 28,6% sind drei Personen, in 18,1% vier, in 6,1% fünf und in 3,3% sechs Personen innerhalb einer Familie betroffen. Mehr als sechs Tremor-Patienten kommen in 2,6% der Familien vor, wobei die höchste Anzahl Betroffener in dieser Stichprobe bei zehn liegt (Abbildung 9). Die zugehörige ausführliche Häufigkeitstabelle ist in Anhang 5 abgebildet. Bei den betroffenen Familienangehörigen handelt es sich zum Teil um zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits verstorbene Personen. Die Anzahl Erkrankter innerhalb einer Familie mag somit in einigen Fällen artifiziell hoch ausfallen und bei alleiniger Berücksichtigung lebender Verwandter einen geringeren Wert annehmen.

Darüber hinaus wurde bei positiver Familienanamnese die Anzahl direkter Verwandter des Indexpatienten untersucht. Als direkte Verwandte sind in diesem Fall Eltern, Geschwister und Kinder definiert. In 596 Fällen liegen Informationen zwecks dieser Differenzierung vor. 49,7% der Probanden haben einen direkten Verwandten, 24,2% zwei, je 11,2% keine bzw. drei, 2,3% vier, 1,0% fünf und 0,3% sechs direkte Verwandte mit essenziellem Tremor in der Familie. Der zugehörige Median liegt bei einem direkten Verwandten.

3.7 Alkoholsensitivität

In dieser Studie wird der Begriff Alkoholsensitivität für das Ansprechen des Tremors auf Alkohol, im Sinne einer Milderung der Symptomatik, verwendet. 61,2% der Probanden berichten eine solche positive Beeinflussung des Tremors durch den Konsum von Alkohol. In 38,8% der Fälle liegt keine Alkoholsensitivität vor. Insgesamt 710 Probanden konnten zu diesem Zusammenhang eine Aussage machen, während 192 Teilnehmern die Wirkung von Alkohol auf ihre Tremor-Symptomatik nicht bekannt war. In elf Fällen liegt keine diesbezügliche Information vor.

			Geschlecht		
			männlich	weiblich	Gesamt
Alkoholsensitivität	nein	Anzahl	157	118	275
		% innerhalb von Geschlecht	35,7%	44,0%	38,8%
	ja	Anzahl	283	150	433
		% innerhalb von Geschlecht	64,3%	56,0%	61,2%
Gesamt	Anzahl	440	268	708	
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 12: Alkoholsensitivität in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

Im Vergleich der Geschlechter sprechen 56,0% der Frauen und 64,3% der Männer mit einer Besserung des Tremors auf Alkohol an. Dementsprechend zeigt sich bei 44,0% der Frauen und 35,7% der Männer keine Alkoholsensitivität (Tabelle 12). Im Chi-Quadrat-Test ergibt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Alkoholsensitivität und dem Geschlecht ($p = 0,027$).

			Familienanamnese		
			negativ	positiv	Gesamt
Alkoholsensitivität	nein	Anzahl	113	156	269
		% innerhalb von Familienanamnese	54,3%	32,2%	38,8%
	ja	Anzahl	95	329	424
		% innerhalb von Familienanamnese	45,7%	67,8%	61,2%
Gesamt	Anzahl	208	485	693	
	% innerhalb von Familienanamnese	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 13: Alkoholsensitivität in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Die Betrachtung der Alkoholsensitivität in Abhängigkeit der Familienanamnese für essenziellen Tremor ergibt, dass bei negativer Familienanamnese 45,7% der Probanden positiv auf Alkohol ansprechen, während in den Fällen mit positiver Familienanamnese die relative Häufigkeit der Alkoholsensitivität bei 67,8% liegt. Demnach sprechen 54,3% der Teilnehmer mit negativer und 32,2% mit positiver Familienanamnese nicht mit einer Symptombesserung auf den Konsum von Alkohol an (Tabelle 13 und Abbildung 10). Mit einem p-Wert von $4,1 \cdot 10^{-8} = 0,000000041$ erweist sich ein Zusammenhang zwischen Alkoholsensitivität und Familienanamnese im Chi-Quadrat-Test als statistisch signifikant.

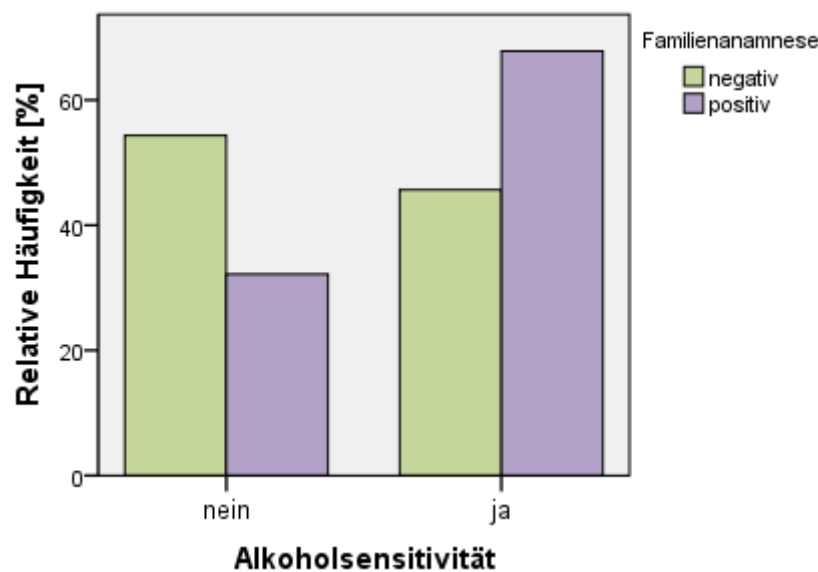


Abbildung 10: Alkoholsensitivität in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

3.8 Vordiagnose essenzieller Tremor

In 766 Fällen liegen Informationen darüber vor, ob der essenzielle Tremor bereits zu einem Zeitpunkt vor Teilnahme an der vorliegenden Studie durch einen Arzt diagnostiziert wurde. In 46,7% davon, entsprechend 358 Fällen, wurde die Diagnose essenzieller Tremor erstmalig im Rahmen dieser Studie gestellt. 408 Probanden (53,3%) waren bereits in der Vergangenheit vordiagnostiziert worden (Zustand nach ET-Diagnose). Dies war in insgesamt 44,1% durch einen Facharzt für Neurologie erfolgt, in 4,6% durch einen Allgemeinmediziner, in 0,8% durch einen Arzt anderer Fachrichtung und in 3,8% durch einen Arzt unbekannter Spezialisierung (Abbildung 11). Zur Häufigkeitstabelle siehe Anhang 6.

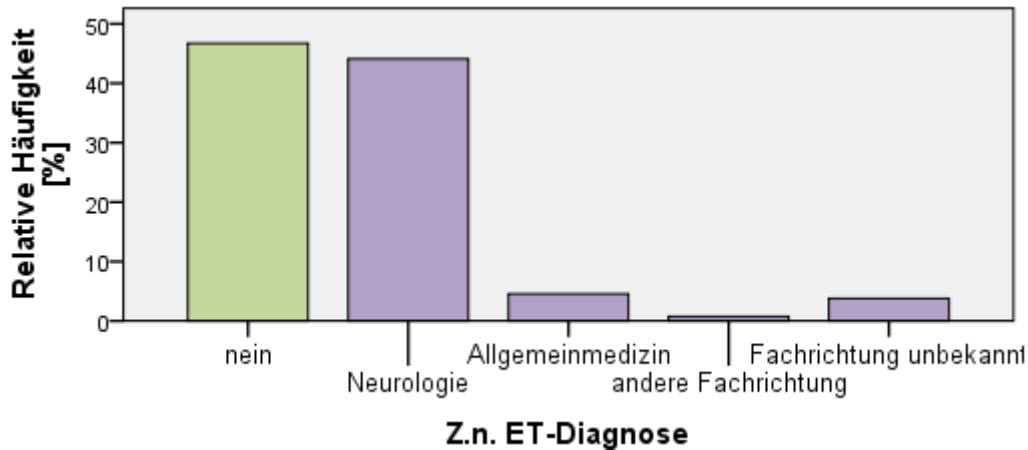


Abbildung 11: Vordiagnose essenzieller Tremor, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Von den 408 vordiagnostizierten Probanden konnten 155 ihre Diagnosestellung zeitlich einordnen. Mit Hilfe des Geburtsjahres wurde das Alter bei Diagnose ermittelt und die zeitliche Differenz zwischen letzterem und dem Manifestationsalter berechnet. Dieses sogenannte Symptom-Diagnose-Intervall beschreibt den Zeitraum in Jahren, der zwischen dem erstmaligen Auftreten der Tremor-Symptomatik (Manifestationsalter) und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt. In den vorliegenden Fällen beträgt das durchschnittliche Symptom-Diagnose-Intervall 15,19 Jahre mit einem Median von 9,0 Jahren und einem Interquartilbereich von 22,0 Jahren. Die Spannweite erstreckt sich von weniger als einem Jahr bis hin zu einem Maximum von 57 Jahren.

3.9 Tremorschwere nach der *Bain and Findley Spirography Scale*

In den folgenden Erläuterungen wird, wie in Abschnitt 2.2.1 des Methodik-Teils beschrieben, die Schwere des vorliegenden Tremors anhand des Archimedes-Spiralen-Scores (nach Bain und Findley 1993) der schwerer betroffenen Hand bemessen.

Bei 907 gültigen Fällen liegt die mittlere Tremorschwere bei 5,58 (Mittelwert) bzw. 5,0 (Median), wobei sich die Spannweite über alle möglichen Punktwerte zwischen 0 und 9 erstreckt. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Punktwerte über alle erfassten Probanden ist in Form eines Balkendiagramms in Abbildung 12 dargestellt. Die zugehörige Häufigkeitstabelle ist in Anhang 7 zu finden.

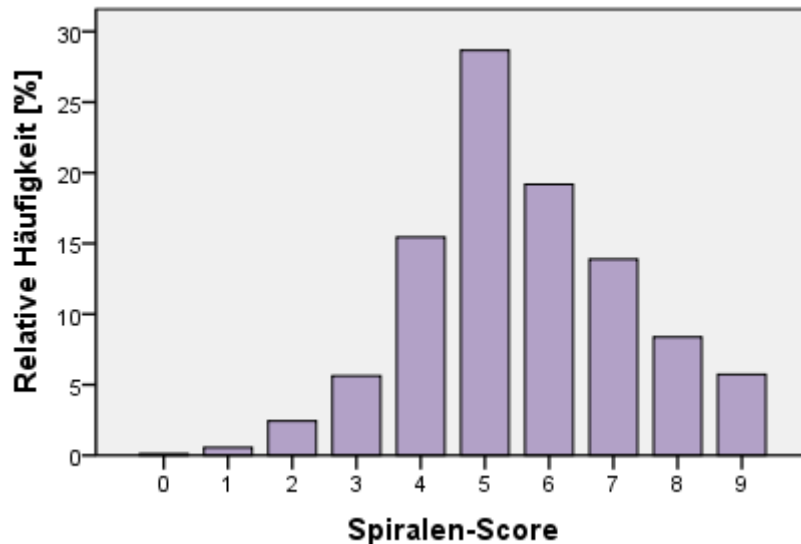


Abbildung 12: Tremorschwere, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

28,7% der Probanden erreichen in der Spiralen-Zeichenprobe einen Score von 5, 19,2% einen Punktwert von 6, 15,4% zeichnen eine 4 und bei 13,9% der Teilnehmer wird der bestehende Tremor in der Schwere als ein Score von 7 eingestuft. Punktwerte kleiner als 4 und größer als 7 kommen jeweils seltener als in 8,5% der Fälle vor.

Bei geschlechtsabhängiger Betrachtung zeigt sich bei den Männern eine durchschnittliche Tremorschwere von 5,73 mit einem Median von 6,0 gegenüber einem mittleren Score von 5,35 (Mittelwert) und 5,0 (Median) bei den Frauen. Bei beiden Geschlechtern treten am häufigsten Spiralen-Scores zwischen 4 und 7 mit einem prozentualen Maximum bei 5 auf. Die relative Häufigkeit geringer betroffener Probanden mit Punktwerten kleiner als 5 ist bei den Frauen höher, während die prozentualen Anteile der Scores zwischen 5 und 9 im Vergleich jeweils bei den männlichen Teilnehmern überwiegen (Abbildung 13). Die zugehörige Kreuztabelle ist in Anhang 8 abgebildet. Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich der Schwere des essenziellen Tremors ($p = 0,001$).

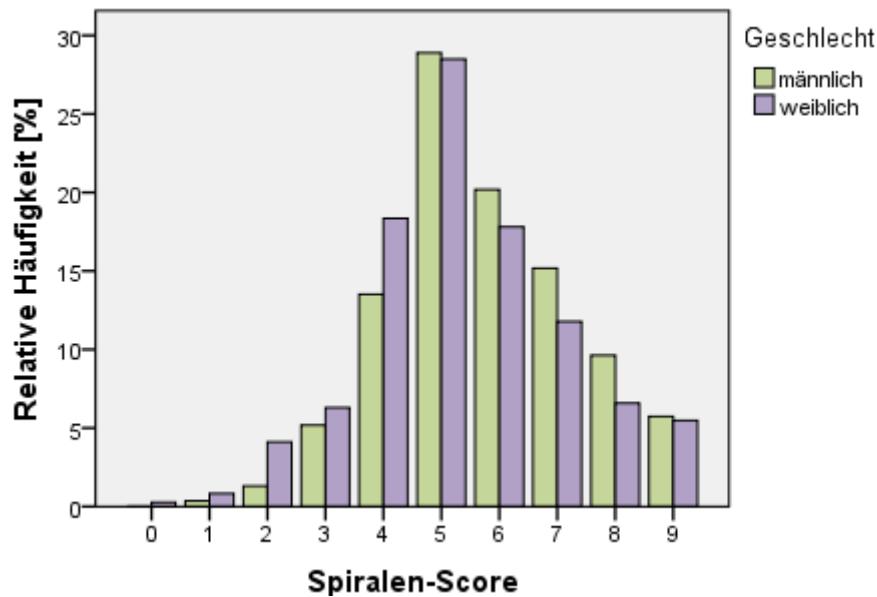


Abbildung 13: Tremorschwere in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

Die Analyse der Tremorschwere in Abhängigkeit der Familienanamnese bezüglich essenziellen Tremors ergibt für Probanden mit positiver Familienanamnese eine durchschnittliche Tremorschwere von 5,64 mit einem Median von 6,0. Bei negativer Familienanamnese betragen Mittelwert und Median 5,46 bzw. 5,0. In der Gruppe mit positiver Familienanamnese treten am häufigsten in absteigender Reihenfolge die Spiralen-Scores 5, 6, 7 und 4 auf. Die Tremorschwere Stärke 5 stellt unter Probanden mit negativer Familienanamnese die größte Fraktion dar, gefolgt von den Schweregraden 4, 6, 7 und 8. Probanden mit betroffenen Verwandten zeichnen im Vergleich häufiger Spiralen mit den Punktwerten 6 und 7, während die allein Erkrankten bei den Tremor-Schweregraden 4 und 5 sowie 2 und 8 überwiegen. Die Spiralen-Scores 0, 1, 3 und 9 sind vergleichsweise gleich häufig vertreten (Abbildung 14). Zur entsprechenden Kreuztabelle siehe Anhang 9. Im Mann-Whitney-U-Test zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit positiver und negativer Familienanamnese hinsichtlich der Tremorschwere der untersuchten Probanden ($p = 0,042$).

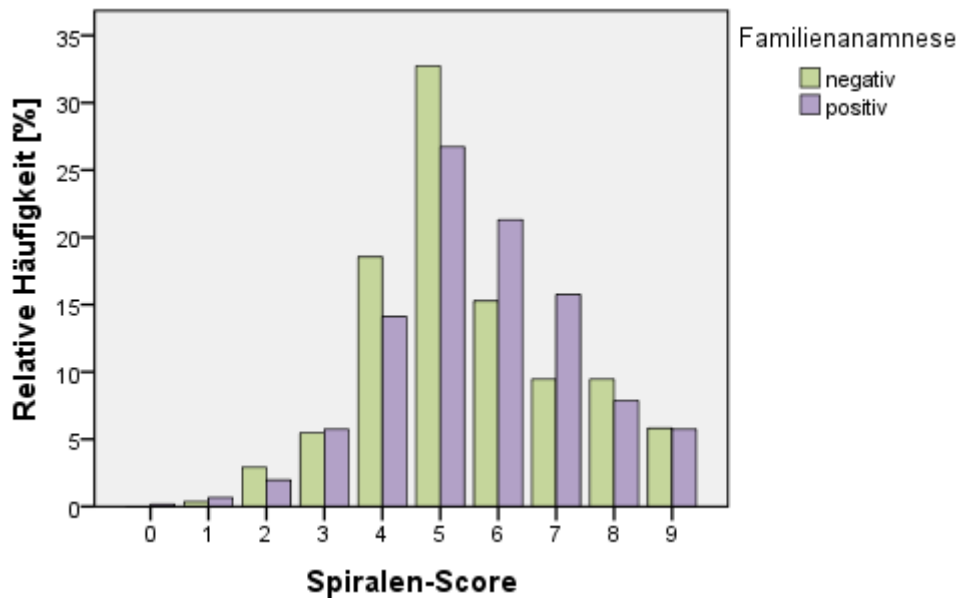


Abbildung 14: Tremorschwere in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

Die statistische Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen der Schwere des essenziellen Tremors und dem Alter der Probanden ergibt in der Analyse nach Spearman-Rho eine signifikant positive Korrelation. In der vorliegenden Stichprobe geht ein höheres Alter der Probanden häufiger mit einem schwerwiegenderen Tremor einher. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,394 ($p = 2,2 \cdot 10^{-34}$; $N = 883$). Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 15. Hier ist die jeweilige Häufigkeitsverteilung der gezeichneten Archimedes-Spiralen-Scores für die Probanden jeder vorkommenden Altersdekade aufgetragen. Die Altersdekade zwei schließt sämtliche Probanden ein, die bei Untersuchung zwischen 11 und 20 Jahren alt waren, die Altersdekade drei Teilnehmer zwischen 21 und 30 Jahren usw. Die dargestellten Boxplot-Diagramme zeigen im Bereich der höheren Altersdekaden eine Verschiebung der Mediane und Interquartilbereiche hin zu höheren Werten für die gemessene Tremorschwere. Während der Median für die Archimedes-Spiralen-Scores in der zweiten und vierten Altersdekade bei 4,0 liegt, beträgt er in der fünften und sechsten Altersdekade 5,0 und steigt in der siebten bis neunten Altersdekade auf einen Wert von 6,0. In der dritten Altersdekade beträgt der Median ebenfalls 5,0.

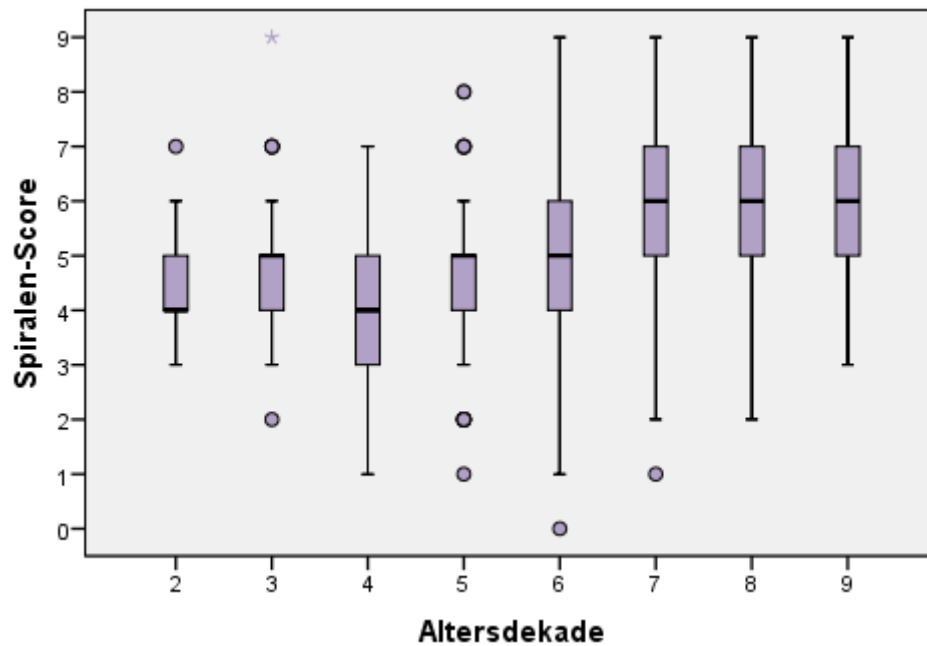


Abbildung 15: Tremorschwere in Abhängigkeit des Alters, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

Eine analoge Korrelationsanalyse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Tremorschwere und der Dauer der bestehenden Tremor-Symptomatik zeigt ebenfalls eine signifikante Korrelation mit positivem Wert. Hier liegt der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho bei 0,17 ($p = 3,7 \cdot 10^{-7} = 0,00000037$; $N = 841$). In der vorliegenden Stichprobe sind Probanden mit einer länger bestehenden Tremor-Symptomatik häufiger schwerer betroffen. In Abbildung 16 ist jeweils die Häufigkeitsverteilung der Archimedes-Spiralen-Scores für die unterschiedlichen Zeitspannen der Tremor-Dauer dargestellt. Die Tremor-Dauer wird dabei in Dekaden gemessen. Eine Dekade entspricht einer Dauer von null bis zehn Jahren, zwei Dekaden einer Dauer von 11 bis 20 Jahren usw. Es zeigt sich, dass bei einer geringeren Dauer des Tremors zwischen einer und vier Dekaden der Median der Tremorschwere bei 5,0 liegt. Im Vergleich dazu beträgt der Median bei länger erkrankten Probanden mit einer Tremor-Dauer zwischen fünf und acht Dekaden 6,0. Dies spiegelt sich auch in der Lage der Interquartilbereiche wider.

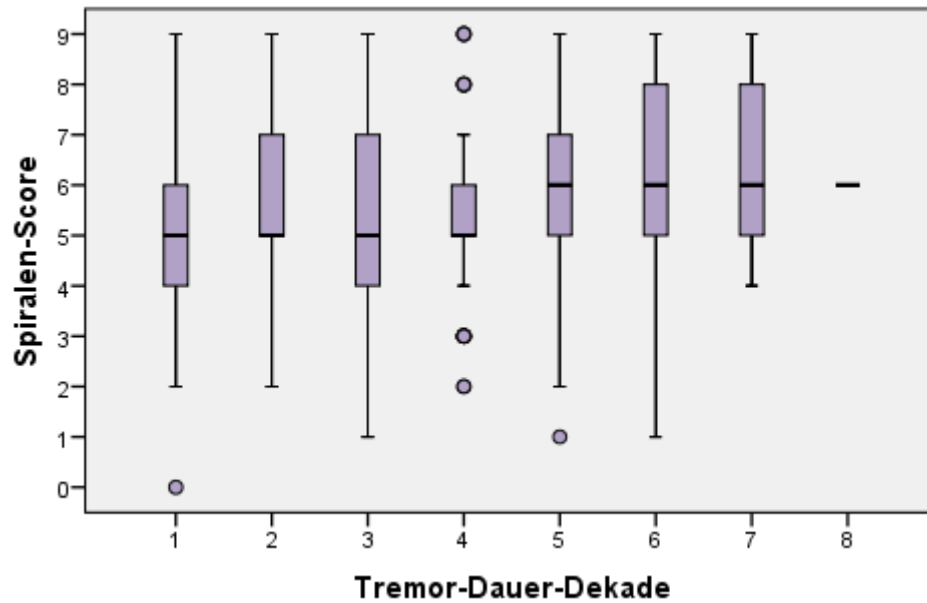


Abbildung 16: Tremorschwere in Abhängigkeit der Tremor-Dauer, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

Im Folgenden werden die Resultate der Betrachtung der Tremorschwere der Hände in Abhängigkeit der Anzahl an Tremor-Lokalisationen, d.h. betroffener Körperregionen, beschrieben. Bei Probanden mit lediglich einer erkrankten Körperregion wurde der Tremor durchschnittlich als Schweregrad 5,33 eingestuft. Der zugehörige Median beträgt 5,0. Bei zwei betroffenen Körperregionen liegen Mittelwert und Median bei 5,78 bzw. 6,0. Probanden mit drei Tremor-Lokalisationen weisen im Mittel eine Tremorschwere von 6,69 (Mittelwert) bzw. 7,0 (Median) auf. Bei vier und fünf betroffenen Körperregionen liegt der Median ebenfalls bei 7,0, die Mittelwerte betragen 6,85 für vier und 6,60 für fünf Tremor-Lokalisationen (Abbildung 17). Ein durchgeführter Kruskal-Wallis-Test ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den fünf Gruppen mit unterschiedlich vielen Tremor-Lokalisationen hinsichtlich der Schwere des vorliegenden Tremors ($p = 5,5 \cdot 10^{-12} = 0,0000000000055$). Es zeigt sich, dass bei einer größeren Anzahl betroffener Körperregionen gleichzeitig häufiger höhere Punktwerte der gezeichneten Archimedes-Spiralen auftreten. Dementsprechend ergibt eine Analyse nach Spearman-Rho eine signifikant positive Korrelation zwischen Tremorschwere und Anzahl betroffener Körperregionen mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,229 ($p = 1,6 \cdot 10^{-12} = 0,0000000000016$; $N = 905$).

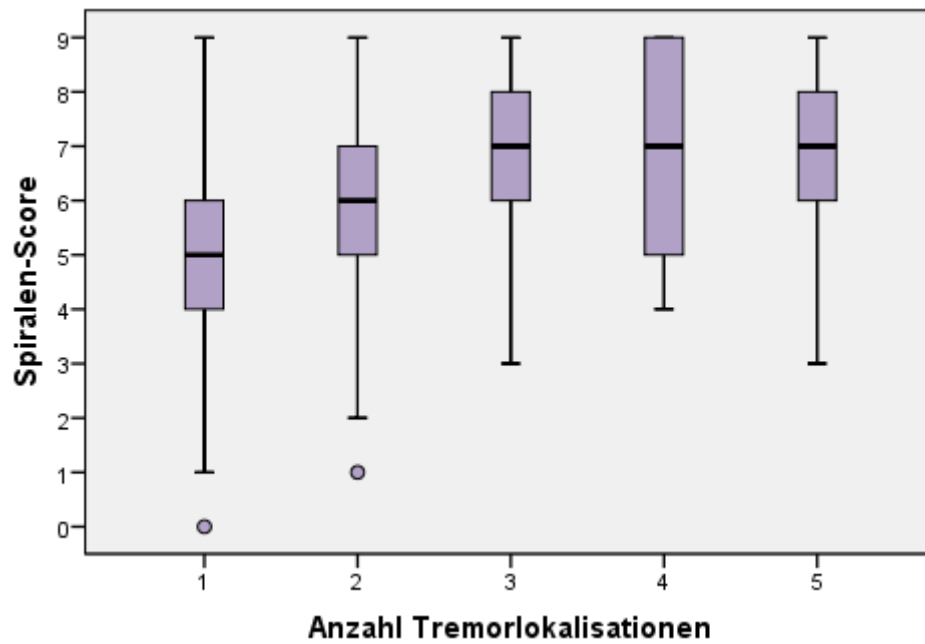


Abbildung 17: Tremorschwere in Abhängigkeit der Anzahl an Tremor-Lokalisierungen, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

3.10 Tremorschwere nach der *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale*

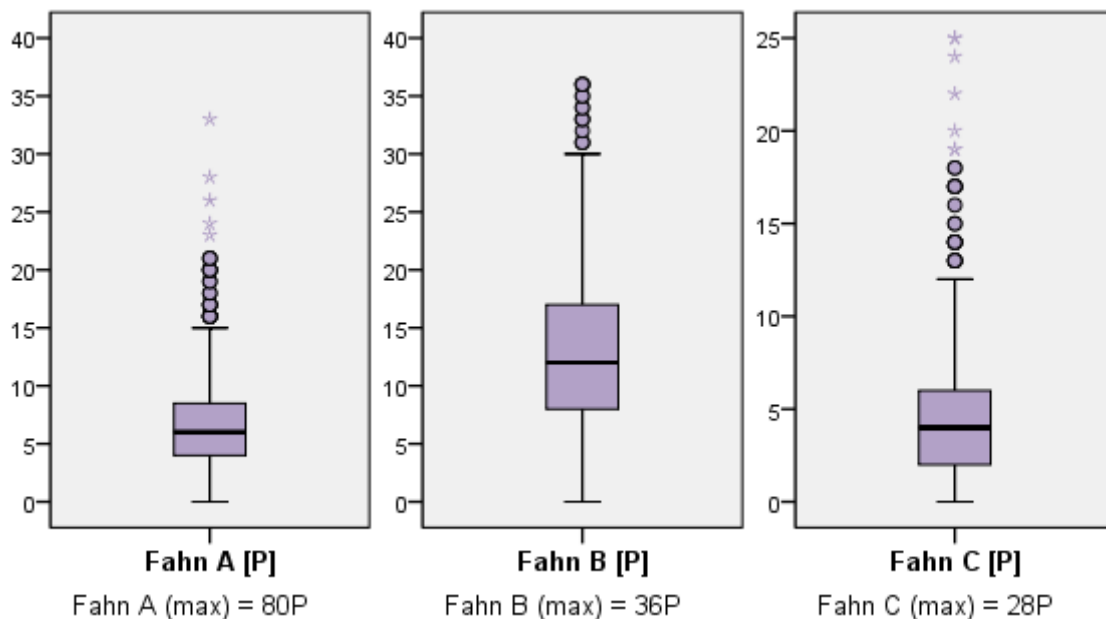


Abbildung 18: Tremor Rating Scale mit Fahn A-C, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

In der vorliegenden Studie wurde die Tremorschwere neben der Auswertung gezeichneter Archimedes-Spiralen auch mittels der *Tremor Rating Scale* (Fahn et al. 1993) bestimmt. Für Teil A liegen 647 gültige Fälle vor. Bei einer Spannweite von 33 Punkten liegen Mittelwert und Median bei 7,03 bzw. 6,0 von 80 maximal erreichbaren Punkten.

Der Interquartilbereich beträgt 5,0 Punkte. Teil B wurde bei 643 Probanden durchgeführt. Die durchschnittliche Punktzahl beträgt 13,19 mit einem Median von 12,0 von maximal 36 Punkten. Die Werte sind über eine Spannweite von 36 Punkten verteilt und streuen über einen Interquartilbereich von 9,0. Zu Teil C haben 688 Probanden dokumentierte Angaben gemacht. Bei einer Höchstpunktzahl von 28 Punkten erreichen die Probanden im Mittel 4,67 Punkte. Der Median beträgt 4,0 Punkte bei einem Interquartilbereich von 4,0. Die Spannweite erstreckt sich über 25 Punkte. Die Häufigkeitsverteilungen innerhalb der Stichprobe für die Kategorien Fahn A, B und C sind in Abbildung 18 in Form von Boxplot-Diagrammen dargestellt. In der Summation der drei einzelnen Kategorien („Fahn gesamt“) betragen Mittelwert und Median 24,7 bzw. 22,0 Punkte bei einem möglichen Maximum von 144 Punkten. Der geringste und höchste in der Stichprobe erreichte Wert liegen bei 1,0 und 77,0 mit einer entsprechenden Spannweite von 76,0 Punkten. Der Interquartilbereich beträgt 17,0 Punkte.

Zum Vergleich der Archimedes-Spiralen-Scores und der Punktwerte in der Tremor Rating Scale als nebeneinander existierende Messinstrumente für die Schwere eines essenziellen Tremors wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

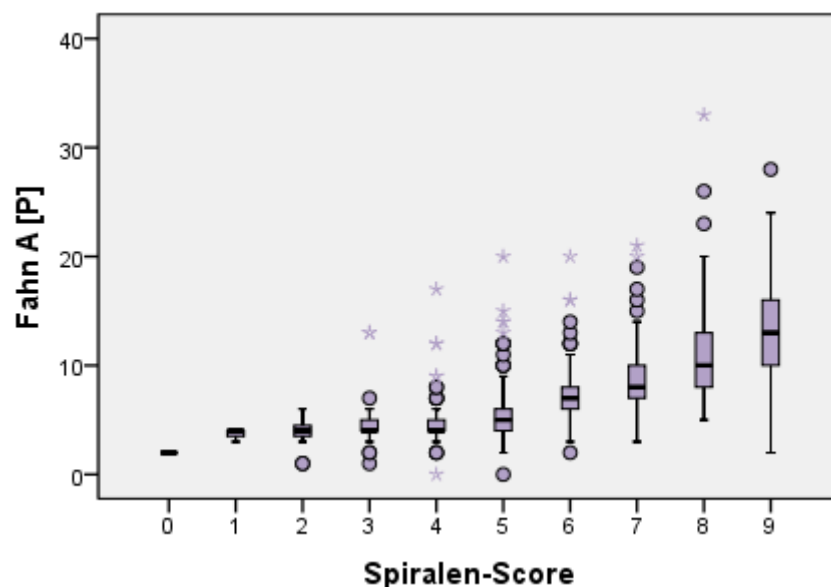


Abbildung 19: Fahn A in Relation zur Archimedes-Spirale (eigene Darstellung)

In Abbildung 19 sind die Punkte von Teil A der Tremor Rating Scale („Fahn A“) gegen die Scores der mit der schwerer betroffenen Hand gezeichneten Archimedes-Spirale aufgetragen. Für jeden Spiralen-Score zwischen 0 und 9 ist die jeweilige Häufigkeitsverteilung

der Fahn-A-Punktwerte innerhalb der Stichprobe in Form eines Boxplot-Diagramms dargestellt. Höhere Spiralen-Scores gehen im Mittel mit höheren Punktwerten der Fahn-A-Skala einher. Bei einer mit 0 bewerteten Spirale liegt der Fahn-A-Wert bei 2,0 Punkten. Die Mittelwerte steigen mit jedem Spiralen-Score; von 3,67 Punkten bei 1, 3,73 Punkten bei 2, 4,73 Punkten bei 3 über 4,83 Punkte bei 4, 5,58 Punkte bei 5, 7,2 Punkte bei 6 bis hin zu 8,96 Punkten bei 7, 11,28 Punkten bei 8 und 13,59 Punkten bei einem Spiralen-Score von 9. Dementsprechend verschiebt sich auch der Median von 2,0 Punkten bei 0 bis zu 13,0 Punkten bei einer mit 9 bewerteten Spirale. Teil A der Tremor Rating Scale und der Score der mit der schwerer betroffenen Hand gezeichneten Archimedes-Spirale korrelieren signifikant positiv. Der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient beträgt 0,643 ($p = 8,6 \cdot 10^{-77}$; $N = 644$).

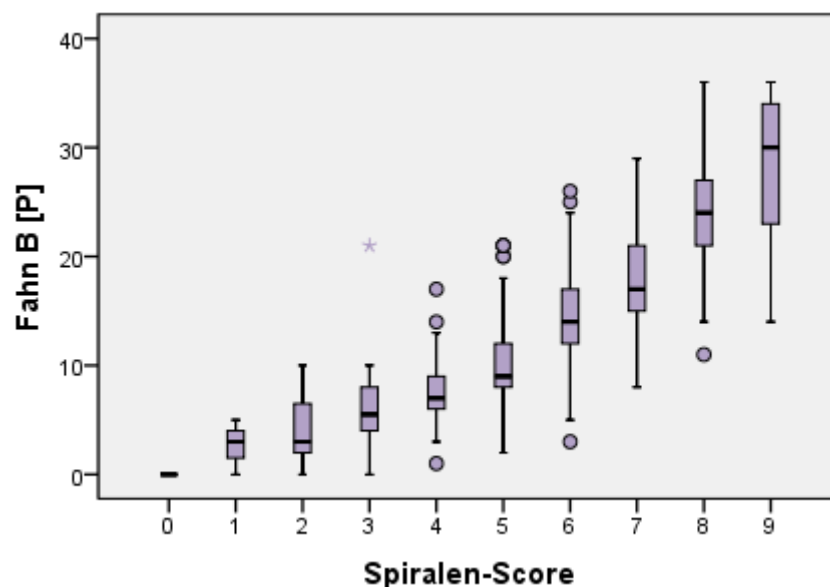


Abbildung 20: Fahn B in Relation zur Archimedes-Spirale (eigene Darstellung)

Analog zur oben erläuterten Abbildung 19 zeigt Abbildung 20 die Häufigkeitsverteilungen der Punktwerte des Teils B der Tremor Rating Scale in Form von Boxplot-Diagrammen, gruppiert nach den Scores der mit der schwerer betroffenen Hand gezeichneten Archimedes-Spirale. Schwerer betroffene Probanden mit höheren Spiralen-Scores erzielen im Mittel auch in Teil B der Fahn-Skala größere Punktwerte. Der Mittelwert beträgt 0,0 Punkte bei einer mit 0 bewerteten Spirale und steigt auf 2,67 Punkte bei einem Spiralen-Score von 1, 4,0 Punkte bei 2, 5,79 Punkte bei 3, 7,39 Punkte bei 4, 10,08 Punkte bei 5, 14,52 Punkte bei 6, 18,02 Punkte bei 7, 23,91 Punkte bei 8 und 28,46 Punkte bei mit 9 bewerteten Spiralen. Der zugehörige Median reicht von 0,0 Punkten bei

0 bis 30,0 Punkten bei einem Spiralen-Score von 9. Teil B der Tremor Rating Scale und die mittels Archimedes-Spirale ermittelte Tremorschwere korrelieren signifikant positiv. Der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient liegt bei 0,813 ($p = 8,7 \cdot 10^{-153}$; $N = 641$).

Die entsprechende Analyse für Teil C der Tremor Rating Scale zeigt eine analoge mittlere Tendenz der Punktwerte, bei höheren Spiralen-Scores größere Punktwerte anzunehmen (Abbildung 21). In aufsteigender Reihenfolge der Spiralen-Werte von 0 bis 9 betragen die Mittelwerte der Fahn-C-Skala 1,0 Punkte, 3,33 Punkte, 1,09 Punkte, 2,05 Punkte, 2,72 Punkte, 3,4 Punkte, 5,16 Punkte, 6,15 Punkte, 8,32 Punkte und 10,82 Punkte. Der Median steigt von 1,0 Punkten bei einem Spiralen-Score von 2 auf 10,0 Punkte bei einer mit 9 bewerteten Spirale. Die zu den Spiralen-Werten 0 und 1 gehörigen Mediane betragen 0,0 Punkte bzw. 3,0 Punkte. Teil C der Tremor Rating Scale und die Archimedes-Spirale korrelieren signifikant positiv mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,555 nach Spearman-Rho ($p = 6,9 \cdot 10^{-57}$; $N = 686$).

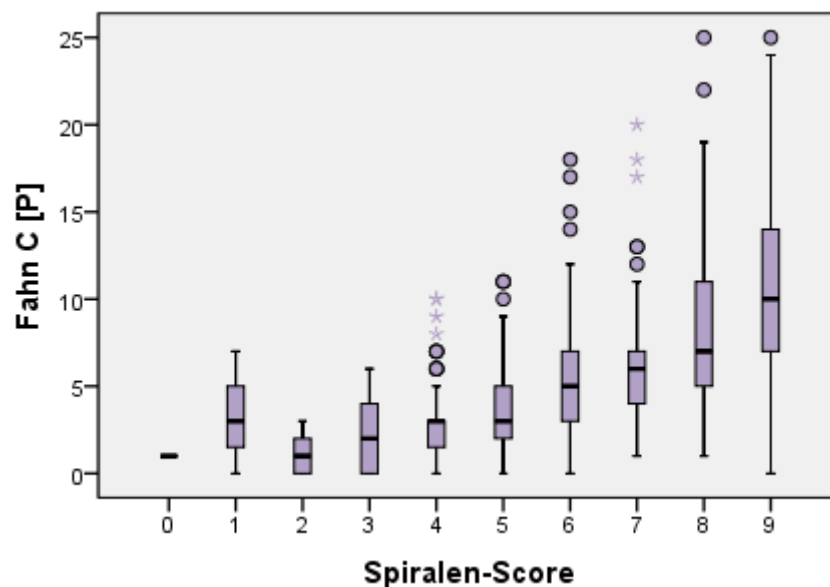


Abbildung 21: Fahn C in Relation zur Archimedes-Spirale (eigene Darstellung)

In Abbildung 22 sind die oben beschriebenen Teilpunkte der Tremor Rating Scale zu einer Gesamtpunktzahl addiert und wiederum in ihrer Häufigkeitsverteilung als Boxplot-Diagramme gegen die einzelnen Archimedes-Spiralen-Scores aufgetragen. Entsprechend den Teilen A, B und C ist im Mittel der Gesamtpunktwert der Fahn-Skala umso höher, je ausgeprägter der essenzielle Tremor in der Archimedes-Spirale in Form eines hohen Scores zutage tritt. Der Mittelwert bei einer mit 0 bewerteten Spirale beträgt 3,0 Punkte. Probanden, die eine Spirale mit dem Wert 1 zeichneten, erreichten auf der

Tremor Rating Scale durchschnittlich 9,67 Punkte. Bei einer mit der Schwere 2 bemessenen Spirale liegt der Mittelwert bei 8,4 Punkten und erhöht sich mit jedem Spiralen-Score auf 12,3 Punkte bei 3, 14,86 Punkte bei 4, 18,99 Punkte bei 5 und steigt auf 26,64 Punkte bei einem Wert von 6, 32,83 Punkte bei 7, 43,55 Punkte bei 8 und erreicht 52,58 Punkte bei einer als Stärke 9 gemessenen Spirale. Der Median der Fahn-Gesamtpunktzahl nimmt Werte zwischen 3,0 bei einem Spiralen-Score von 0 und 53,5 bei mit 9 bewerteten Spiralen an. Die Tremor Rating Scale korreliert in ihrer Gesamtheit signifikant positiv mit der Archimedes-Spirale als Messinstrument für die Tremorschwere. Der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient hierfür beträgt 0,787 ($p = 2,0 \cdot 10^{-135}$; $N = 635$).

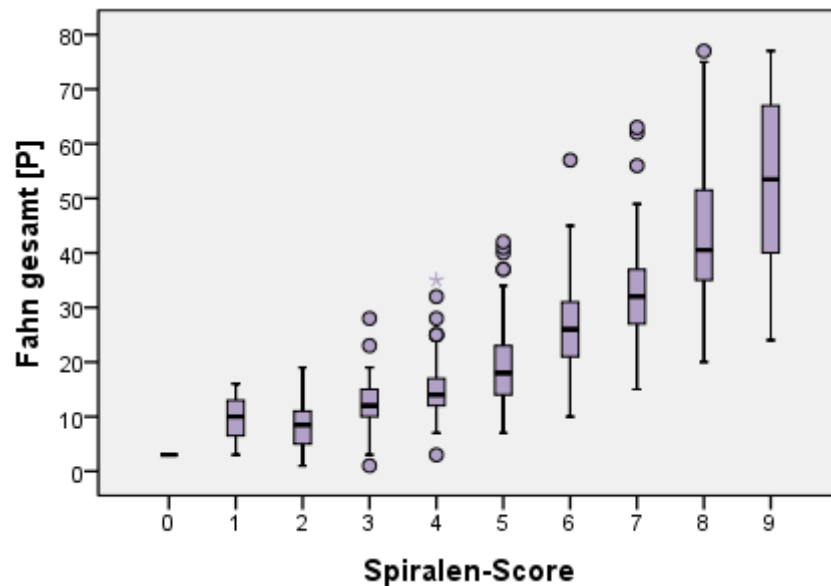


Abbildung 22: Fahn gesamt in Relation zur Archimedes-Spirale (eigene Darstellung)

3.11 Anti-Tremor-Medikation

Zu 905 Fällen liegen Angaben der Probanden bezüglich der Einnahme einer gegen den essenziellen Tremor gerichteten Medikation vor. 53,7% der Teilnehmer haben noch nie ein Medikament gegen den essenziellen Tremor erhalten, 46,3% haben in der Vergangenheit oder Gegenwart mindestens ein Medikament regelmäßig eingenommen.

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Anti-Tremor-Medikation	nein	Anzahl	287	198	485
		% innerhalb von Geschlecht	53,3%	54,2%	53,7%
	ja	Anzahl	251	167	418
		% innerhalb von Geschlecht	46,7%	45,8%	46,3%
Gesamt		Anzahl	538	365	903
		% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 14: Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

Im Vergleich beider Geschlechter zeigt sich, dass 53,3% der Männer und 54,2% der Frauen ihren Tremor nie medikamentös behandelt haben. Dementsprechend haben 46,7% der männlichen und 45,8% der weiblichen Teilnehmer bereits eine gegen die Erkrankung gerichtete Medikation eingenommen (Tabelle 14). In dieser Hinsicht besteht laut Chi-Quadrat-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Einnahme einer Anti-Tremor-Medikation ($p = 0,79$).

			Familienanamnese		Gesamt
			negativ	positiv	
Anti-Tremor-Medikation	nein	Anzahl	160	311	471
		% innerhalb von Familienanamnese	58,2%	51,2%	53,3%
	ja	Anzahl	115	297	412
		% innerhalb von Familienanamnese	41,8%	48,8%	46,7%
Gesamt		Anzahl	275	608	883
		% innerhalb von Familienanamnese	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 15: Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit der Familienanamnese, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

Die Untersuchung der Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit von der Familienanamnese bezüglich des essenziellen Tremors ergibt, dass 58,2% der Probanden ohne betroffene Angehörige und 51,2% der Teilnehmer mit positiver Familienanamnese bis zum Untersuchungszeitpunkt noch keine Medikamente gegen den Tremor eingenommen haben. 41,8% der Probanden mit negativer und 48,8% mit positiver Familienanamnese sind hingegen bereits einer Therapie zugeführt worden (Tabelle 15). Im Chi-Quadrat-Test ist der Unterschied zwischen Probanden mit positiver und negativer Familienanamnese statistisch nicht signifikant ($p = 0,052$).

Bei der Betrachtung der Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit der Alkoholsensitivität fällt auf, dass sich 38,7% der Probanden mit negativer Alkoholsensitivität einer medikamentösen Behandlung unterzogen haben. Hingegen nahmen oder nehmen 53,6% der Teilnehmer, die mit einer Symptombesserung auf Alkohol ansprechen, auch regelmäßig Medikamente gegen den Tremor ein. Dementsprechend haben 61,3% der Probanden ohne Ansprechen auf Alkohol und 46,4% mit positiver Alkoholsensitivität ihren Tremor nie medikamentös therapiert (Tabelle 16 und Abbildung 23). Der beobachtete Unterschied zwischen Probanden mit und ohne Ansprechen der Tremor-Symptomatik auf Alkohol in Bezug auf eine medikamentöse Therapie der Erkrankung erweist sich im Chi-Quadrat-Test als statistisch signifikant ($p = 1,3 \cdot 10^{-4} = 0,00013$).

			Alkoholsensitivität		Gesamt
			nein	ja	
Anti-Tremor-Medikation	nein	Anzahl	166	200	366
		% innerhalb von Alkoholsensitivität	61,3%	46,4%	52,1%
	ja	Anzahl	105	231	336
		% innerhalb von Alkoholsensitivität	38,7%	53,6%	47,9%
Gesamt	Anzahl	271	431	702	
	% innerhalb von Alkoholsensitivität	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 16: Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit der Alkoholsensitivität, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

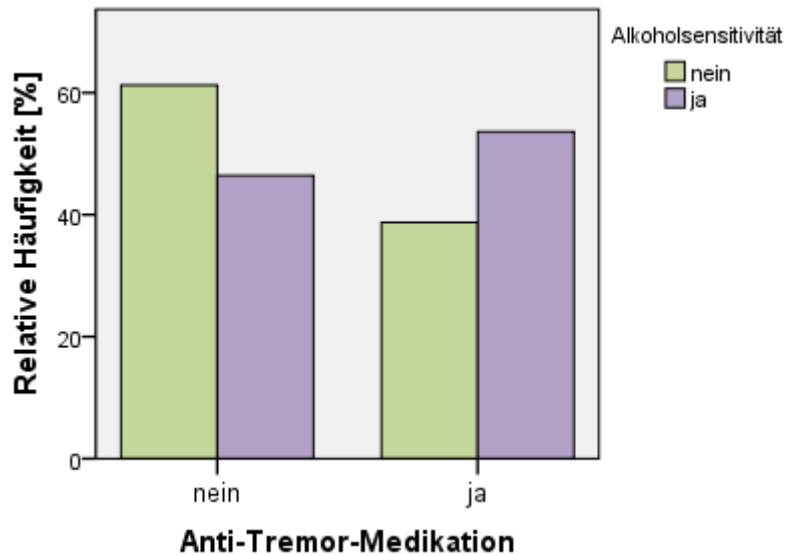


Abbildung 23: Anti-Tremor-Medikation in Abhängigkeit der Alkoholsensitivität, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Für die Analyse der Anzahl der von einem Probanden im Laufe der Erkrankung gleichzeitig oder sequenziell eingenommenen Medikamente gegen den essenziellen Tremor stehen alle 419 Fälle mit vorhandener Anti-Tremor-Medikation als gültig zur Verfügung. Im Durchschnitt nehmen die Probanden 1,35 Medikamente. Der Median beträgt 1,0. Die maximal eingenommene Anzahl liegt bei 3,0. Die relativen Häufigkeiten verteilen sich auf 73,7% der Teilnehmer mit einem Anti-Tremor-Medikament, 17,9% mit zwei und 8,4% mit drei Anti-Tremor-Medikamenten (Tabelle 17 und Abbildung 24).

	Häufigkeit	Gültige Prozen-te
1	309	73,7
2	75	17,9
3	35	8,4
Gesamt	419	100,0

Tabelle 17: Anzahl der Anti-Tremor-Medikamente, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

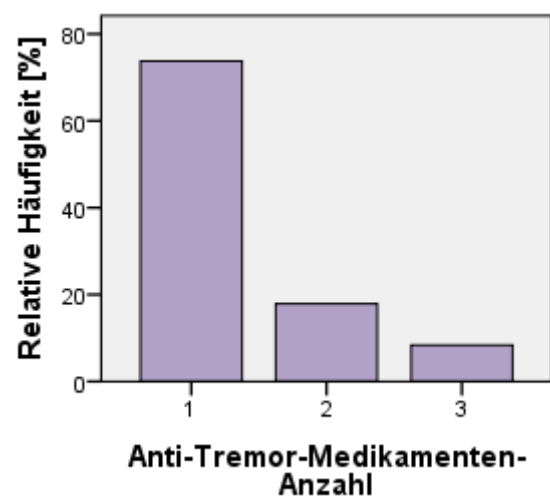


Abbildung 24: Anzahl der Anti-Tremor-Medikamente, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

419 der untersuchten Probanden mit vorhandener Anti-Tremor-Medikation haben im Laufe ihrer Erkrankung insgesamt 564 Medikamente gegen den essenziellen Tremor eingenommen. Wie oben beschrieben, entfallen davon auf jeden einzelnen Teilnehmer zwischen einem und drei Präparaten. Dabei werden in der vorliegenden Studie fünf in der Praxis gängige Wirkstoffe namentlich berücksichtigt. Weitere Medikamente werden unter der Rubrik „andere“ zusammengefasst.

Bei den 564 Medikamenten handelt es sich in 43,8% der Fälle um Propranolol. 19,7% entfallen auf Primidon, 12,9% auf andere β -Blocker als Propranolol, 2,7% auf Topiramamat und 2,3% auf Gabapentin. In 14,0% wird ein anderer als die oben genannten Wirkstoffe eingenommen und in 4,6% ist der Name des Therapeutikums unbekannt (Abbildung 25). Zur Häufigkeitstabelle siehe Anhang 10. Die „anderen“ Medikamente gehören vorwiegend zur Gruppe der Benzodiazepine, Neuroleptika und Dopamin-Agonisten. 14 Probanden werden mit Metixen Hydrochlorid behandelt.

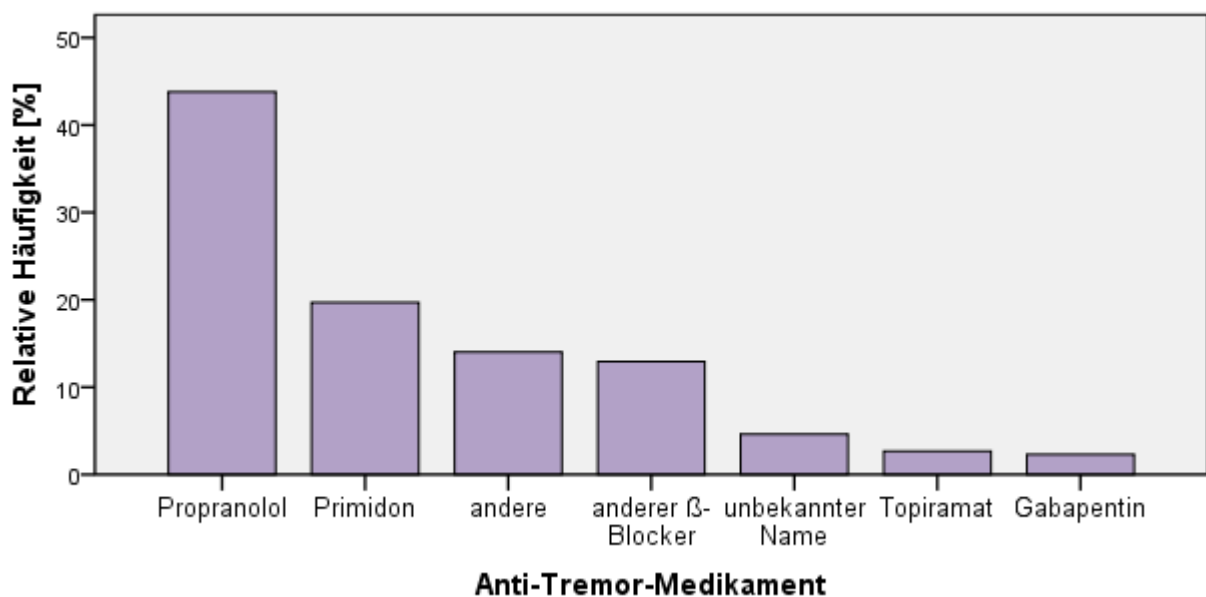


Abbildung 25: Anti-Tremor-Medikamente, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

In einer weiteren Analyse wurden die 419 Probanden mit vorhandener Anti-Tremor-Medikation hinsichtlich eingenommener Wirkstoff-Kombinationen untersucht. Bei Mehrfach-Therapien können die Präparate sowohl gleichzeitig als auch sequenziell im Laufe der Erkrankung eingenommen worden sein. Die Häufigkeitsverteilung ist in Form eines Balkendiagramms in Abbildung 26 dargestellt. Am häufigsten wird mit 38,7% Propranolol als Monotherapie angewendet. In 12,6% der Fälle stellen andere β -Blocker

die einzige Therapie dar, in 8,1% Primidon, in 7,6% ein „anderes“ Medikament und in 5,5% Medikamente mit unbekanntem Namen. Die häufigste Mehrfachtherapie ist die Kombination aus Propranolol und Primidon mit einer relativen Häufigkeit von 10,3%. Die meist gewählte Dreifachtherapie schließt zusätzlich einen Wirkstoff der Kategorie „andere“ mit ein und tritt mit einer relativen Häufigkeit von 2,4% auf. Andere Kombinationen aus den in Abbildung 25 genannten Medikamenten kommen jeweils in weniger als 1,5% der Fälle zur Anwendung. Zur ausführlichen Häufigkeitstabelle mit allen in dieser Stichprobe auftretenden Mono- und Mehrfachtherapien siehe Anhang 11.

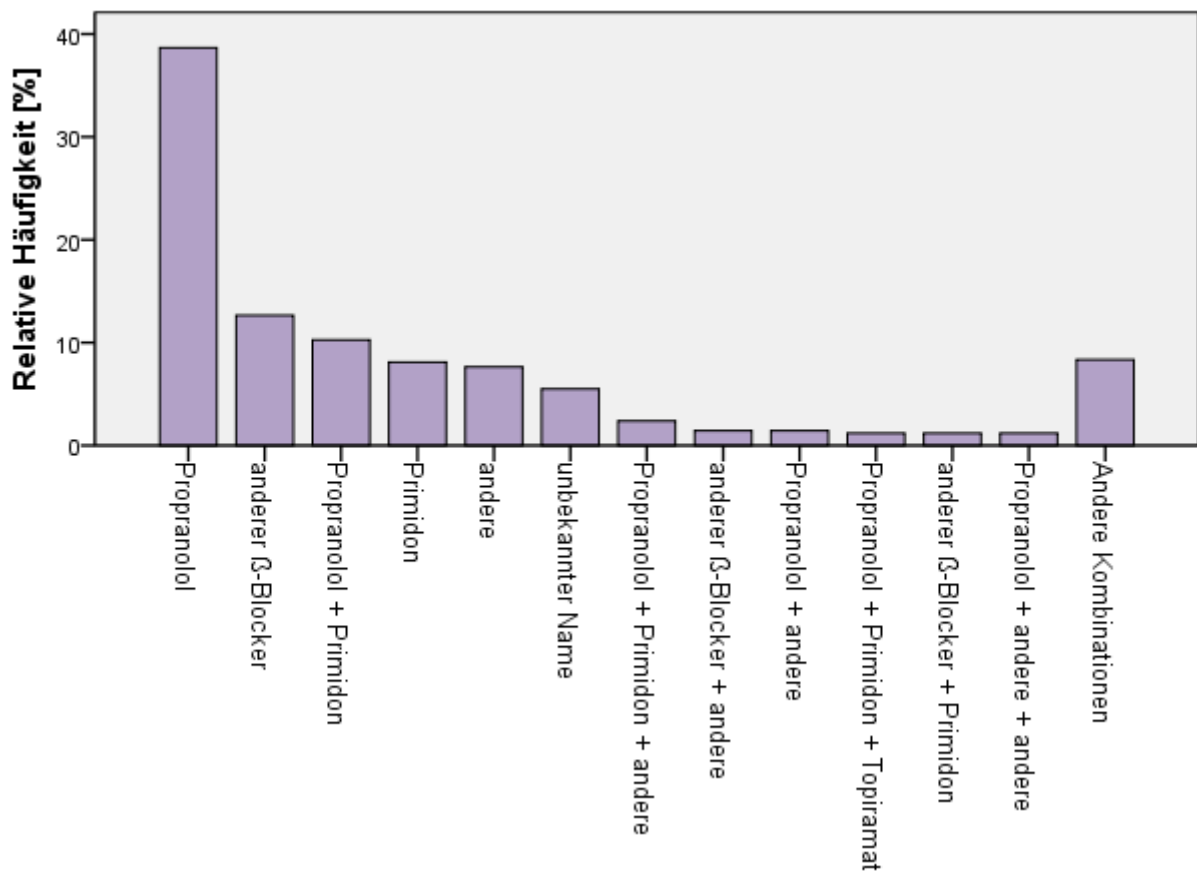


Abbildung 26: Mono- und Mehrfachtherapie des ET, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Die Untersuchung der Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Anti-Tremor-Medikation ergibt für Probanden mit medikamentöser Therapie eine mittlere Tremorschwere von 6,03 in der Archimedes-Spirale. Der Median beträgt 6,0. Teilnehmer ohne eine Anti-Tremor-Medikation zeichnen im Durchschnitt eine Spirale mit dem Score 5,2 bzw. 5,0 als Median. Im Balkendiagramm in Abbildung 27 ist die Häufigkeitsverteilung der Archimedes-Spiralen-Scores als Maß der Tremorschwere gruppiert nach den Kategorien „Anti-Tremor-Medikation ja“ vs. „nein“ dargestellt. Probanden mit einer An-

ti-Tremor-Medikation zeichnen am häufigsten Spiralen mit den Werten 5, 6 und 7. Der Tremor von Teilnehmern ohne Therapie wird in den meisten Fällen als Schweregrad 5, 4 und 6 eingestuft. Im Vergleich sind schwerer betroffene Probanden mit Spiralen-Scores größer als 5 häufiger in der therapierten Gruppe zu finden, während Spiralen-Werte zwischen 2 und 5 in der nicht behandelten Gruppe überwiegen. Die Schweregrade 0 und 1 treten annähernd gleich oft auf. Die zugehörige Kreuztabelle ist in Anhang 12 abgebildet. Der Mann-Whitney-U-Test zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit und ohne Anti-Tremor-Medikation in der Schwere des vorhandenen Tremors ($p = 1,2 \cdot 10^{-14} = 0,0000000000000012$).

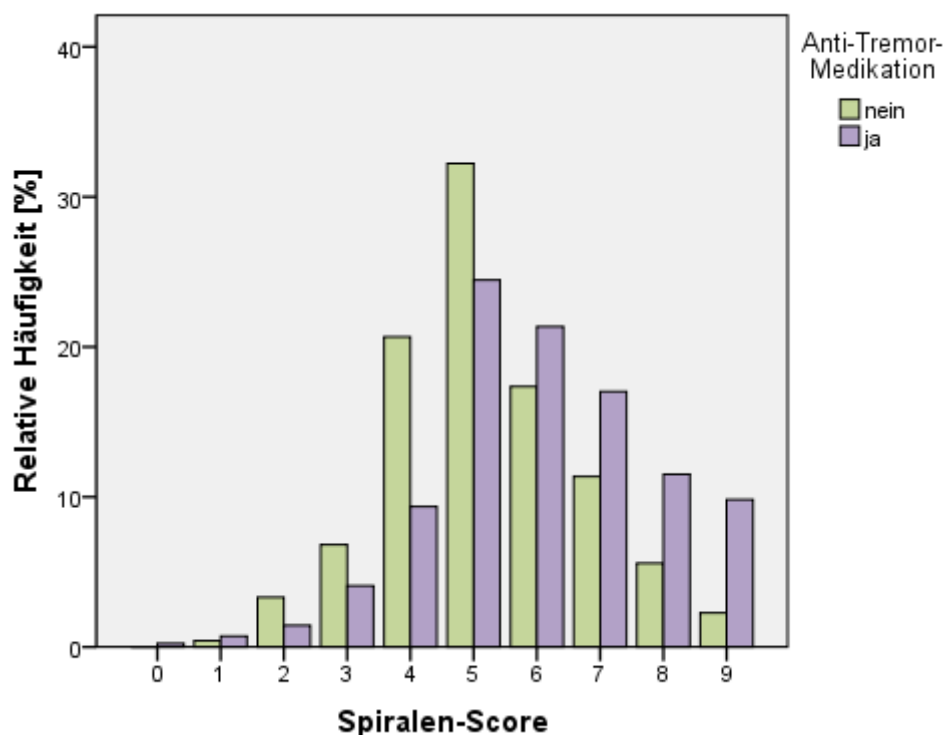


Abbildung 27: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Anti-Tremor-Medikation, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

3.12 Therapie-Effekt

Die 419 Probanden mit vorhandener Anti-Tremor-Medikation wurden gebeten, für jedes gegen den Tremor eingenommene Medikament den Therapie-Erfolg zu bewerten. Die Kategorien *gut*, *mittel* und *schlecht* waren dabei vorgegeben. Demzufolge lagen 564 zu bewertende Medikamenten-Fälle vor, der Gesamtzahl eingenommener Medikamente entsprechend. Davon sind 458 Fälle gültig, 28 bezüglich der Fragestellung unbekannt

und 78 Fälle nicht verfügbar. 40,8% der Medikamente werden in ihrem Therapie-Effekt als gut, 3,3% als mittelmäßig und 55,9% als schlecht beurteilt.

In Abbildung 28 sind die Therapie-Effekte für die drei in dieser Studie am häufigsten verschriebenen Medikamente als Balkendiagramme dargestellt. Propranolol erhält in 46,8% der Fälle die Bewertung *gut*, in 2,3% *mittelmäßig* und in 50,9% die Kritik *schlecht*. 38,2% der anderen β -Blocker schneiden gut, 5,5% mittelmäßig und 56,4% schlecht ab. Primidon wird von 39,6% der es einnehmenden Probanden als gut, von 6,6% als mittelmäßig und von 53,8% als schlecht bewertet. Die zugehörige Kreuztabelle ist in Anhang 13 abgebildet.

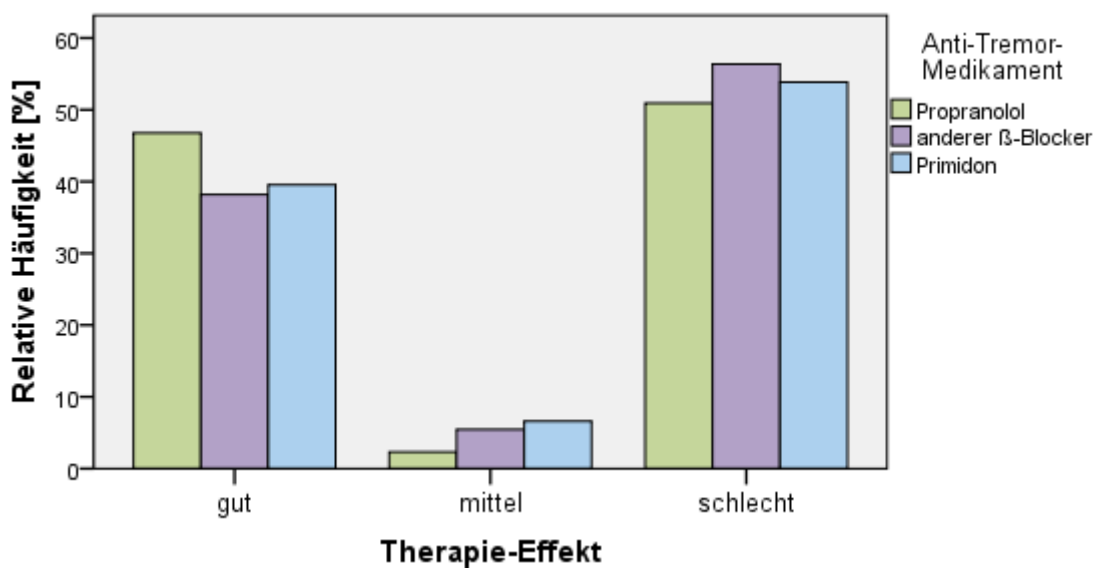


Abbildung 28: Therapie-Effekt für die Medikamente Propranolol, andere β -Blocker und Primidon, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Bei Analyse der Tremorschwere in Abhängigkeit des durch die eingenommene Anti-Tremor-Medikation erfahrenen Therapie-Effektes zeigt sich, dass bei gutem Therapie-Erfolg im Mittel eine Tremorschwere von 5,79 vorliegt, letztere gemessen mittels Archimedes-Spirale. Probanden mit mittelmäßigem Therapie-Effekt zeichnen durchschnittlich eine Spirale mit einem Score von 5,53, während bei Teilnehmern mit schlechtem Therapie-Ergebnis eine mittlere Tremorschwere von 6,42 vorliegt. Der Median der Tremorschwere beträgt für alle Kategorien des Therapie-Effektes 6,0. Die Häufigkeitsverteilung der Spiralen-Werte je nach Therapie-Effekt ist in Form gruppierter Boxplot-Diagramme in Abbildung 29 aufgetragen. Laut Kruskal-Wallis-Test besteht hinsichtlich

der Tremorschwere ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit gutem, mittlerem und schlechtem Therapie-Effekt ($p = 0,001$).

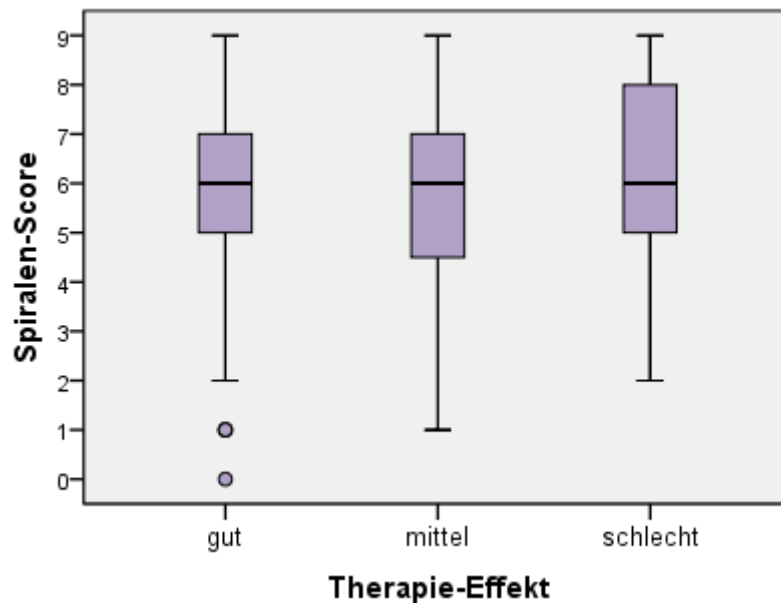


Abbildung 29: Tremorschwere in Abhängigkeit des Therapie-Effektes der Anti-Tremor-Medikation, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

3.13 Begleiterkrankungen

Die teilnehmenden Probanden wurden u.a. auch hinsichtlich bestehender Begleiterkrankungen mit möglichem Einfluss auf den essenziellen Tremor befragt. Diese betreffen entweder das zentrale Nervensystem und seine Umgebung wie das Schädel-Hirn-Trauma und die Migräne oder gehen mit einer erhöhten adrenergen Aktivität einher wie die arterielle Hypertension und die Hyperthyreose. Das Restless-legs-Syndrom wurde ebenfalls mit einbezogen. Es flossen alle 913 Fälle als gültig in die Analyse mit ein. In 70,9% der Fälle liegen keine weiteren Erkrankungen vor. 29,1% der Probanden leiden neben dem essenziellen Tremor noch an mindestens einer anderen Erkrankung.

Die geschlechtsabhängige Betrachtung des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen ergibt, dass Männer in 27,8% der Fälle noch unter anderen Erkrankungen leiden. Bei Frauen beträgt dieser Prozentsatz 31,0%. Dementsprechend sind 72,2% der Männer und 69,0% der Frauen isoliert an essenziellem Tremor erkrankt (Tabelle 18). Dem Chi-Quadrat-Test zufolge besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen zum ET und dem Geschlecht ($p = 0,301$).

			Geschlecht		
			männlich	weiblich	Gesamt
Andere Erkrankungen	nein	Anzahl	392	254	646
		% innerhalb von Geschlecht	72,2%	69,0%	70,9%
	ja	Anzahl	151	114	265
		% innerhalb von Geschlecht	27,8%	31,0%	29,1%
Gesamt	Anzahl		543	368	911
	% innerhalb von Geschlecht		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 18: Vorhandensein von Begleiterkrankungen in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

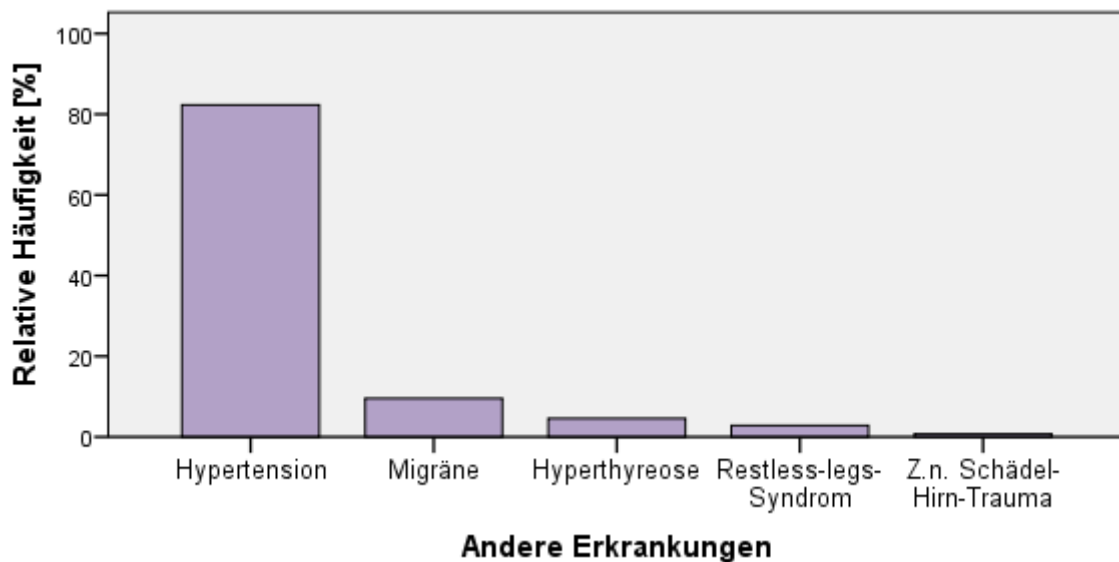


Abbildung 30: Begleiterkrankungen, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Die in dieser Studie berücksichtigten Begleiterkrankungen sind in Abbildung 30 in ihrer Häufigkeitsverteilung in Form eines Balkendiagramms dargestellt. Hierbei handelt es sich in 82,3% der Fälle um eine arterielle Hypertension. In 9,5% der anderen Erkrankungsfälle liegt eine Migräne vor, in 4,6% eine Hyperthyreose, in 2,8% ein Restless-legs-Syndrom und in 0,7% der Fälle hat in der Vergangenheit ein Schädel-Hirn-Trauma stattgefunden.

Die Analyse der Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins oben genannter Begleiterkrankungen ergibt für Probanden mit mindestens einer solchen anderen Erkrankung einen mittleren Spiralen-Score von 5,86 bei einem Median von 6,0. Teilnehmer ohne Komorbidität zeichnen durchschnittlich eine Spirale der Schwere 5,47 mit

einem Median von 5,0. In Abbildung 31 ist die Häufigkeitsverteilung der Archimedes-Spiralen-Scores als Maß der Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen in Form eines gruppierten Balkendiagramms aufgetragen. Beide Gruppen, d.h. Probanden mit und ohne Komorbidität, weisen ein relatives Häufigkeitsmaximum bei der Tremorstärke 5 auf. Darüber hinaus ist zu erkennen, dass der Tremor von Probanden mit Begleiterkrankungen im Vergleich häufiger als schwerwiegender eingestuft wird mit Spiralen-Werten zwischen 7 und 9. Probanden ohne Komorbidität zeichnen hingegen häufiger Spiralen mit Scores zwischen 0 und 5 als die Gruppe mit anderen Erkrankungen. Die zugehörige Kreuztabelle ist in Anhang 14 abgebildet. Im Mann-Whitney-U-Test zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit und ohne Begleiterkrankungen in Bezug auf die Tremorschwere ($p = 0,002$).

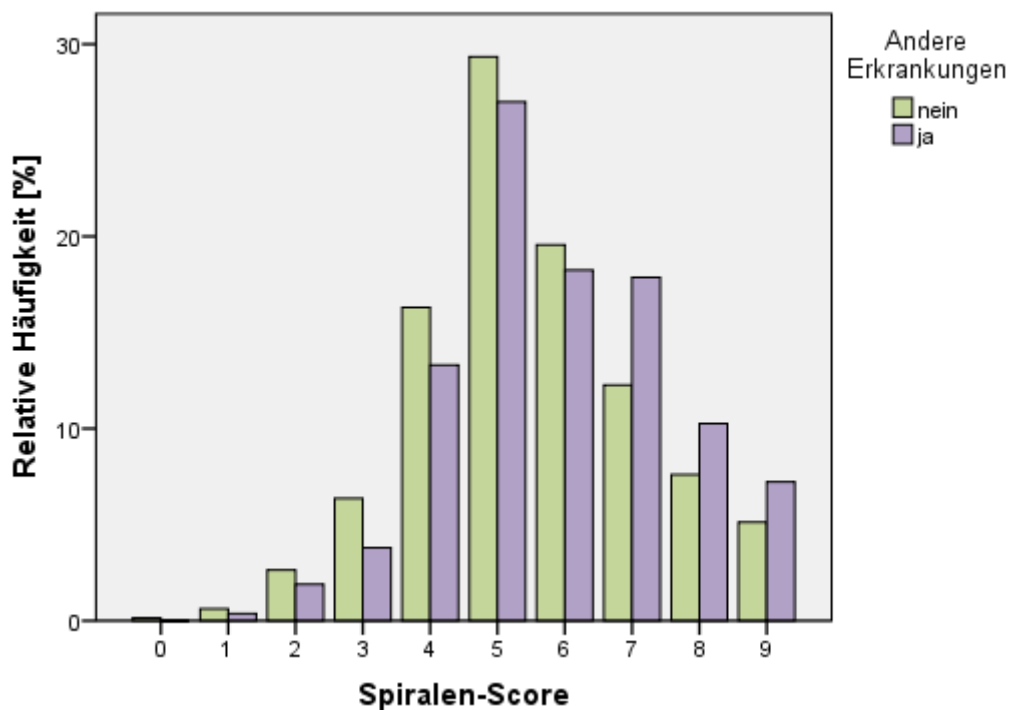


Abbildung 31: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

3.14 Tremorigene Medikation

Die untersuchten Probanden wurden neben Begleiterkrankungen auch nach der Einnahme von Medikamenten gefragt, die eine potenziell tremorigene Wirkung als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufweisen. Erfasst wurden dabei L-Thyroxin, Asthma-Medikamente, Antidepressiva, Antikonvulsiva und Steroide. In 912 Fällen liegen diesbe-

zügliche Informationen vor. 84,8% der Probanden haben nie tremorigene Medikamente eingenommen. In 15,2% der Fälle ist zum Zeitpunkt der Untersuchung eine solche Medikation vorhanden.

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Tremorigene Medikamente	nein	Anzahl	481	291	772
		% innerhalb von Geschlecht	88,7%	79,1%	84,8%
	ja	Anzahl	61	77	138
		% innerhalb von Geschlecht	11,3%	20,9%	15,2%
Gesamt	Anzahl		542	368	910
	% innerhalb von Geschlecht		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 19: Vorhandensein einer tremorigenen Medikation in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Im Vergleich der Geschlechter fällt auf, dass 11,3% der Männer tremorigene Medikamente einnehmen, während der Anteil bei den Frauen 20,9% beträgt. Demgegenüber nehmen 88,7% der Männer und 79,1% der Frauen keine den Tremor potenziell beeinflussenden Medikamente ein (Tabelle 19). Der Chi-Quadrat-Test zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme einer tremorigenen Medikation und dem Geschlecht ($p = 6,6 \cdot 10^{-5} = 0,000066$).

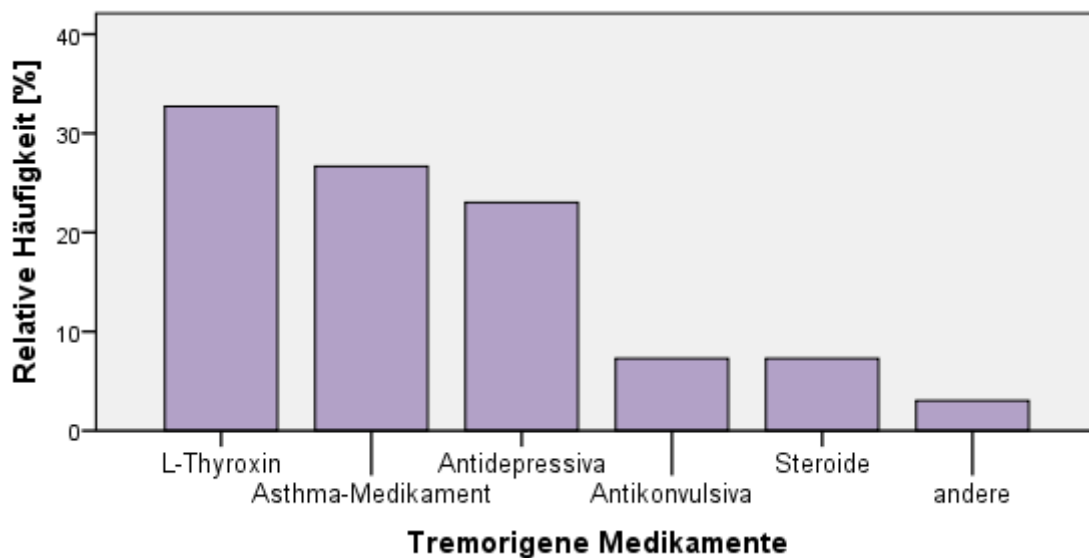


Abbildung 32: Tremorigene Medikamente, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

Bei den tremorigenen Medikamenten entfallen in dieser Stichprobe 32,7% auf L-Thyroxin, 26,7% auf Asthma-Medikamente, 23,0% auf Antidepressiva und jeweils 7,3% auf Antikonvulsiva und Steroide. In 3,0% der Fälle wurde ein anderes als die vorgenannten Medikamente mit potenziell Tremor fördernder Wirkung eingenommen. Diese Häufigkeitsverteilung ist als Balkendiagramm in Abbildung 32 dargestellt.

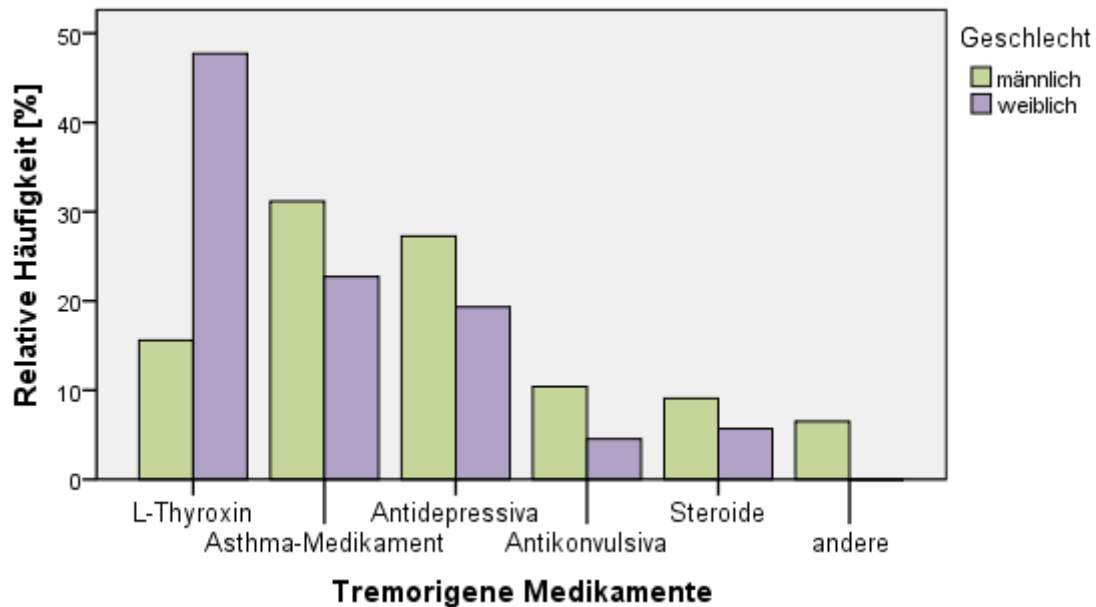


Abbildung 33: Tremorigene Medikation in Abhängigkeit des Geschlechts, Häufigkeitsverteilung
(eigene Darstellung)

Bei geschlechtsabhängiger Betrachtung der tremorigenen Medikation zeigt sich, dass vor allem die weiblichen Probanden L-Thyroxin mit einer relativen Häufigkeit von 47,7% innerhalb der tremorigenen Medikamente einnehmen. Der entsprechende Anteil bei den Männern beträgt 15,6%. Die männlichen Probanden, die mit potenziell Tremor beeinflussenden Medikamenten behandelt werden, nehmen mit 31,2% am häufigsten Asthma-Medikamente ein, gefolgt von Antidepressiva mit einer relativen Häufigkeit von 27,3%. Asthma-Medikamente und Antidepressiva werden mit 22,7% bzw. 19,3% im Geschlechtervergleich von weiblichen Probanden seltener eingenommen (Abbildung 33). Die ausführliche Kreuztabelle ist in Anhang 15 zu finden.

In Abbildung 34 ist die Häufigkeitsverteilung der gezeichneten Spiralen-Scores für Probanden mit und ohne tremorigene Medikation als gruppiertes Balkendiagramm dargestellt. In beiden Gruppen werden am häufigsten Spiralen der Stärke 4 bis 7 gezeichnet. Das relative Häufigkeitsmaximum liegt jeweils bei 5. Probanden ohne tremorigene Me-

dikation werden im Vergleich öfter mit niedrigeren Spiralen-Scores zwischen 0 und 5 bewertet. Probanden mit tremorigener Medikation sind häufiger schwerer betroffen mit Werten zwischen 6 und 8. Die Tremorstärke 9 tritt etwas häufiger bei Teilnehmern ohne beeinflussende Medikamente auf. Der Mittelwert der Tremorschwere beträgt für medikamentös therapierte Probanden 5,86 mit einem Median von 6,0. Teilnehmer ohne eine tremorigene Medikation zeichnen im Mittel Spiralen der Stärke 5,53 (Mittelwert) bzw. 5,0 (Median). Die zugehörige Kreuztabelle ist in Anhang 16 abgebildet. Im Mann-Whitney-U-Test ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Probanden mit und ohne tremorigene Medikation hinsichtlich der Tremorschwere ($p = 0,03$).

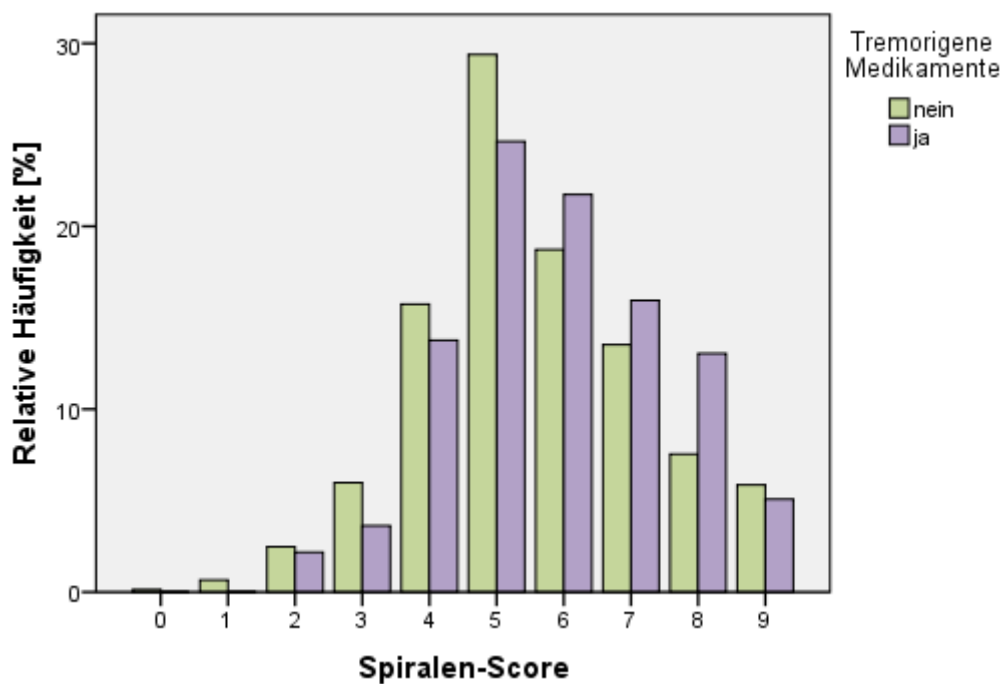


Abbildung 34: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer tremorigenen Medikation, Häufigkeitsverteilung (eigene Darstellung)

4 Diskussion

4.1 Geschlechterverteilung

In der vorliegenden Studie ist die relative Häufigkeit männlicher vom essenziellen Tremor Betroffener höher als der Anteil weiblicher Erkrankter. Dies kann zum einen ein Hinweis auf eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Prävalenz innerhalb der Bevölkerung sein. Zum anderen ist ein Zusammenhang mit der Art und Weise der Probandenrekrutierung wahrscheinlich. Es handelt sich in diesem Fall nicht um eine Zufallsstichprobe der Gesamtbevölkerung, sondern um ein vorselektiertes Probandenklientel mit der Eigenschaft eines Tremors und einer im weiteren Verlauf in der Studienuntersuchung gestellten oder bestätigten Diagnose eines essenziellen Tremors. Die Auswahl der Probanden war davon abhängig, welche Patienten in der Bewegungsstörungenambulanz vorstellig wurden, die Zeitungsaufrufe lasen, sich daraufhin initiativ bewarben und letztendlich einer Teilnahme zustimmten. Im Rahmen dieses Vorgehens auftretende Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung sind denkbar. In der Mehrheit der klinischen Studien zum essenziellen Tremor wurde eine ausgeglichene Geschlechterverteilung gefunden (Rajput et al. 1984; Bain et al. 1994; Koller et al. 1994; Louis 2013). Zwei populationsbasierte Untersuchungen ergaben ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts (Louis et al. 1998a; Benito-León et al. 2003). Die männliche Prädominanz in der vorliegenden Studie findet demnach in der Literatur keine Bestätigung. Letztendlich stellen Anzahl und Geschlechterverteilung der Probanden das Ergebnis des Rekrutierungs- und Selektionsprozesses dar und lassen somit keine direkten Rückschlüsse auf die tatsächliche Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung zu.

4.2 Altersverteilung

Die Altersstruktur in dieser Studie legt nahe, dass Personen mit ET vor allem in der Bevölkerungsgruppe zwischen 55 und 75 Jahren zu finden sind. Das Durchschnittsalter der Probanden in zwei umfangreichen klinischen Querschnittstudien mit 678 und 369 Probanden lag wie in dieser Untersuchung zwischen 61 und 68 Jahren (Koller et al. 1994; Louis 2013). Eine populationsbasierte Studie ergab mit 75 Jahren einen noch etwas höheren Altersmedian bei nahezu gleicher Spannweite (Louis et al. 1998a). Bei der Interpretation der Altersverteilung sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen. Die große Spannweite zeigt, dass Menschen nahezu jeden Alters an ET erkrankt sein können. Analog zur Geschlechterverteilung ist auch bei Aussagen bezüglich des Alters zu beachten,

dass die Probanden nicht zufällig, sondern unter bestimmten Rahmenbedingungen rekrutiert und ausgewählt wurden. Ältere Betroffene lesen mitunter häufiger die Tageszeitung und oder weisen eine größere zeitliche Flexibilität auf, um die Teilnahme an der Studie zu verwirklichen. Darüber hinaus finden sich in dieser Gruppe mit höherer Wahrscheinlichkeit Betroffene, die schon länger erkrankt und dadurch möglicherweise einem größeren Leidensdruck ausgesetzt sind. Dies könnte die Teilnahmebereitschaft erhöhen und auch zu einer häufigeren Vorstellung in der Bewegungsstörungenambulanz führen. Bei minderjährigen Probanden war wiederum als zusätzlicher Einflussfaktor neben dem eigenen Einverständnis auch die Zustimmung und Anwesenheit eines Erziehungsberechtigten für die Teilnahme an der Studie erforderlich. Des Weiteren ist zu erwarten, dass die demografische Struktur in Deutschland bzw. im Einzugsgebiet dieser Studie ebenfalls eine Rolle beim Zustandekommen der vorliegenden Altersverteilung gespielt hat. Im Jahr 2005 stellte in Deutschland die Gruppe der 45- bis 64-Jährigen die zweitgrößte Fraktion und die über 65-Jährigen die drittgrößte Fraktion nach den 20- bis 44-Jährigen dar (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016d). Zwischen 2000 und 2010 sind das durchschnittliche und mediane Alter der deutschen Bevölkerung sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen um jeweils 3-5 Jahre angestiegen auf Werte zwischen 43 und 46 Jahren im Durchschnitt und zwischen 48 und 52 Jahren im Median (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016g; Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016h). Im selben Zeitraum haben sich die relativen Häufigkeiten der über 65-Jährigen und unter 20-Jährigen zugunsten der über 65-Jährigen nahezu vertauscht (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016b). Laut Bevölkerungspyramide vom 31.12.2014 weist die größte Bevölkerungsgruppe in Deutschland ein Alter zwischen 45 und 64 Jahren auf (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016a). Diese Altersgruppe war im Jahr 2014 auch diejenige mit der größten relativen Häufigkeit in Schleswig-Holstein (30-34%) und mit der zweitgrößten relativen Häufigkeit in Hamburg (25-34%) (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016f). Die meisten Menschen in Hamburg waren in dem Jahr zwischen 25 und 44 Jahren alt (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016e). Die Gruppe der über 65-Jährigen ist im Vergleich beider Bundesländer als zweitgrößte Fraktion häufiger in Schleswig-Holstein vertreten gewesen (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016c). Diese Bevölkerungsstatistiken verdeutlichen, dass die ET-Patienten dieser Studie in ihrer Altersverteilung durchaus der demografischen Struktur in Deutschland folgen, jedoch mit einer tendenziellen Ver-

schiebung hin zu höheren Alterswerten, besonders in der Altersgruppe der 65- bis 70-Jährigen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Altersverteilung der an ET Erkrankten zum Zeitpunkt der Untersuchung unabhängig vom Geschlecht ist. Dies steht in Einklang mit zwei umfangreichen Prävalenzstudien zum essenziellen Tremor (Benito-León et al. 2003; Dogu et al. 2003).

4.3 Tremor-Dauer

Die mittlere Tremor-Dauer dieser Erhebung bewegt sich im Vergleich zu anderen Querschnittstudien im oberen Wertebereich zwischen 17 und 25 Jahren (Louis et al. 1998a; Louis 2013; Louis et al. 2013a). Die Dauer des Bestehens des essenziellen Tremors ist eine Variable, welche von den beiden Parametern *Manifestationsalter* und *Alter bei Untersuchung* abhängig ist und sich aus deren Differenz ergibt. Somit müssen bei der Interpretation alle drei Variablen mit einbezogen werden. Die Betrachtung der Tremor-Dauer in Abhängigkeit des Alters bei Untersuchung zeigt einen positiven, nahezu linearen Zusammenhang beider Variablen. Die Tatsache, dass junge Probanden eher eine kurze Zeit betroffen sind und die Erkrankungsdauer mit dem Alter der Teilnehmer zunimmt, lässt auf ein ähnliches Manifestationsalter in jüngeren Jahren schließen. Dies steht im Widerspruch zu einer Studie von 2013, welche ET-Patienten nach der Tremor-Dauer gruppiert auf funktionelle Eigenschaften untersuchte. Dort wurde mit zunehmender Erkrankungsdauer kein Anstieg des Alters beobachtet, sondern lediglich ein sinkendes und somit insgesamt divergentes Manifestationsalter (Louis et al. 2013a). Die hiesige Analyse offenbart jedoch noch eine zweite Gruppe von Probanden, die trotz höheren Alters zwischen 60 und 80 Jahren im Vergleich zum oben beschriebenen Kollektiv eine kurze Tremor-Dauer von bis zu 20 Jahren aufweisen. Demnach existiert noch eine weitere Altersspanne in der zweiten Lebenshälfte, innerhalb derer sich der essenzielle Tremor gehäuft zu manifestieren scheint. In dieser Studie unterliegt die Erkrankungsdauer keiner Geschlechtsabhängigkeit.

4.4 Manifestationsalter

Die Analyse des Alters bei Symptombeginn des essenziellen Tremors bestätigt die Ergebnisse aus der Untersuchung der Tremor-Dauer. Bei einer großen Spannweite auftretender Werte offenbaren sich bezüglich des Manifestationsalters zwei Gruppen ET-

Erkrankter. Diese Studie zeigt neben einem Erkrankungsbeginn in jungen Jahren zwischen 10 und 20 Jahren eine weitere Gruppe Betroffener mit einem sich spät zwischen 50 und 70 Jahren manifestierenden Tremor. Der Median liegt mit 39 Jahren entsprechend zwischen diesen beiden Manifestationsvarianten. Eine ähnliche bimodale Verteilung des Manifestationsalters wurde in der Vergangenheit bereits in verschiedenen Studien beschrieben (Bain et al. 1994; Koller et al. 1994; Lou und Jankovic 1991; Louis et al. 2000). Der durchschnittliche Erkrankungsbeginn erfolgt in der hiesigen Untersuchung rund zehn Jahre früher als in Vergleichsstudien (Koller et al. 1994; Louis et al. 1998a; Louis und Ottman 2006). Im Vergleich zu Bain et al. (Median 15 Jahre) ist das mediane Manifestationsalter mit 39 Jahren allerdings bedeutend höher (Bain et al. 1994). In der vorliegenden Studie ist der Zeitpunkt der Manifestation des essenziellen Tremors unabhängig vom Geschlecht. Dies entspricht den Erkenntnissen früherer Analysen (Louis und Ottman 2006; Koller et al. 1994). Die statistischen Auswertungen dieser Studie zeigen einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter bei Manifestation des Tremors und der Familienanamnese bezüglich ET. Im Vergleich der Mediane erkrankten Personen mit positiver Familienanamnese 15,5 Jahre früher als ET-Patienten ohne betroffene Angehörige. Dieses Ergebnis bestätigt den gleichartigen Trend in der Literatur (Bain et al. 1994; Koller et al. 1994; Louis et al. 2013a; Louis und Ottman 2006). Umgekehrt wurde für Angehörige von ET-Patienten, deren Tremor vor Vollendung des 51. Lebensjahrs begann, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein zehnfach erhöhtes Risiko für ET festgestellt. Unabhängig vom Manifestationsalter ist das Risiko fünffach erhöht (Louis et al. 2001b). Angesichts der bimodalen Verteilung des Manifestationsalters, der steigenden Tremorprävalenz mit zunehmendem Alter und der Divergenz des Erkrankungsbeginns in Abhängigkeit der familiären Häufung wird diskutiert, ob der Tremor mit Beginn in höherem Lebensalter möglicherweise eine spezifische Subform des ET oder gar eine eigene Erkrankungsentität mit anderen Eigenschaften darstellt. In der Literatur werden in dem Zusammenhang Begriffe wie „seniler Tremor“ und „alterungsbedingter Tremor“ genannt (Deuschl und Elble 2009) (Deuschl et al. 2015). So wurde bei spätmanifestem Tremor eine Assoziation zu Demenz gefunden (Benito-León et al. 2006). Basierend auf einer epidemiologischen Kohorte wurde demonstriert, dass in Abgrenzung zum „klassischen“ frühmanifesten ET ein Aktionstremor bei über 70-Jährigen mit einer erniedrigten Lebenserwartung und Zeichen vorzeitiger Alterung, sowohl kognitiv als auch motorisch, einhergeht (Deuschl et al. 2015). Darüber hinaus zeigte sich bei

spätmanifestem Tremor (>60 Jahre) eine schnellere Progression der Symptomatik (Louis et al. 2000; Louis et al. 2009).

4.5 Tremor-Lokalisation

Die Ergebnisse hinsichtlich der betroffenen Körperregionen ergeben, dass nahezu alle ET-Patienten einen Tremor der Hände aufweisen. In der Literatur liegen die Angaben zwischen 90% und 100% (Bain et al. 1994; Koller et al. 1994; Benito-León et al. 2003; Chunling und Zheng 2016). Der Kopf stellt insgesamt die am zweithäufigsten vom Tremor betroffene Körperregion dar. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien, in welchen die relative Häufigkeit mit 30-50% allerdings etwas höher beziffert wird (Bain et al. 1994; Koller et al. 1994; Chunling und Zheng 2016; Benito-León 2013). Die Analyse der Tremor-Lokalisationen zeigt, dass die Mehrheit der ET-Patienten an einem isolierten Handtremor leidet. Dies verhält sich in Übereinstimmung mit dem Ergebnis, dass sich der Tremor in ca. zwei Drittel der Fälle nur an einer Körperregion manifestiert. Nahezu ein Viertel der Teilnehmer leidet an einem kombinierten Tremor an zwei verschiedenen Körperregionen. Dabei stellt die Kombination aus Hand- und Kopftremor die häufigste Manifestation dar. Andere Körperregionen wie Stimme, Beine, Rumpf, Gesicht oder Zunge sind nur in sehr seltenen Fällen und auch nur in Kombination mit einem Tremor der Hände betroffen. In einer epidemiologischen Studie in Spanien wurden sehr ähnliche Ergebnisse gefunden. Dort waren in 85% der Fälle nur die Hände betroffen. Die Kombination aus Hand- und Kopftremor trat bei 8% der ET-Patienten auf, während andere Kombinationen seltener als in 5% der Fälle beschrieben wurden. Ein isolierter Kopftremor fand sich in rund 2% der Fälle (Benito-León et al. 2003). Alles in allem ist der essentielle Tremor eine Erkrankung, die maßgeblich die Hände und seltener auch den Kopf betrifft. Die Daten aus einer anderen umfangreichen Querschnittstichprobe ergaben hinsichtlich des Kopftremors eine Prädisposition des weiblichen Geschlechts. Es wurde zudem eine Abhängigkeit des Auftretens des Kopftremors vom Alter der Patienten festgestellt. Bei gleicher Tremor-Dauer betrug die Häufigkeit in der Gruppe der unter 40-Jährigen 7,4%, während der Anteil des Kopftremors der über 60-Jährigen bei 42,8% lag. Demnach wird der Kopftremor bei ET vor allem durch das Alter und nicht durch die Dauer der Erkrankung beeinflusst (Benito-León 2013). Analog dazu korreliert die Anzahl der Tremor-Lokalisationen in der vorliegenden Untersuchung zwar signifikant, jedoch mit sehr kleinem Koeffizienten mit der Dauer der Erkrankung. Eine allgemeine

Progredienz des ET im Laufe des Lebens in Form einer räumlichen Ausbreitung auf weitere Körperregionen kann hier somit auch nicht beobachtet werden. Dabei gilt es zu bedenken, dass die Korrelationsanalyse auf den im Rahmen dieser Studie erhobenen Querschnittdaten beruht. Damit wird jedem Probanden mit seiner spezifischen Tremor-Dauer seine Anzahl der zum Untersuchungszeitpunkt betroffenen Körperregionen zugeordnet, ungeachtet des zugrundeliegenden Krankheitsverlaufes. Eine prospektive Beobachtung einer Kohorte oder regelmäßige Nachuntersuchungen über einen längeren Zeitraum zur Erfassung der tatsächlichen individuellen Verläufe und somit genaueren Beantwortung dieser Fragestellung haben nicht stattgefunden. Die in dieser Studie als *definite ET* dokumentierten Fälle mit isoliertem Kopftremor (0,8%) stehen im Widerspruch zu den TRIG-Kriterien, welche im Gegensatz zu den MDS-Kriterien das Vorhandensein eines isolierten Kopftremors für die Definition des *definite ET* nicht zulassen (Deuschl et al. 1998; Elble, R. J. 2013). Es ist in diesem Fall anzunehmen, dass sich in der jeweiligen Untersuchung zwar ein isolierter Kopftremor gezeigt hatte, anamnestisch jedoch ebenfalls eine Handtremor-Komponente vorlag. Dies wird zur Klassifikation als *definite ET* nach TRIG geführt, jedoch keinen Eingang in die Dokumentation gefunden haben. Alternativ hätte bei echtem isoliertem Kopftremor die korrekte Klassifizierung *probable ET* lauten oder ein Verweis auf die MDS-Kriterien erfolgen müssen.

4.6 Familienanamnese

Mit einem Anteil von mehr als zwei Dritteln findet sich bei der Mehrheit der ET-Patienten dieser Studie eine familiäre Häufung der Erkrankung. Meist sind zwei bis vier Personen innerhalb einer Familie betroffen. Bei positiver Familienanamnese ist etwa die Hälfte der Indexpatienten mit einem erkrankten Angehörigen direkt verwandt. Die relativen Häufigkeiten einer positiven Familienanamnese liegen in vergleichbaren Studien mit 30-40% zum Teil unter den hiesigen Ergebnissen (Benito-León et al. 2003; Dogu et al. 2003; Rajput et al. 1984) und mit über 60% teils in einem sehr ähnlichen Wertebereich (Koller et al. 1994). In einer epidemiologischen Studie wurde für Angehörige von ET-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein knapp fünffach erhöhtes Risiko für ET gefunden (Louis et al. 2001b). Diese Ergebnisse bestärken die Ansicht, dass der essenzielle Tremor eine starke hereditäre Komponente beinhaltet. Trotzdem zeigt diese Studie, wie andere klinische und epidemiologische Untersuchungen, eine Gruppe, welche annähernd ein Drittel der Stichprobe umfasst und keine familiäre Häufung des es-

senziellen Tremors aufweist. Dies könnte dadurch erklärbar sein, dass ein Teil der Probanden mit negativer Familienanamnese womöglich keine Geschwister und zum Zeitpunkt der Untersuchung keine eigenen Nachkommen hat, anhand derer eine Vererbung identifizierbar wäre. Zudem ist die familiäre Häufung ein Parameter, der fast ausschließlich anamnestisch erhoben wird und damit in seinem Wahrheitsgehalt von der Kenntnis und Aussage des Patienten abhängig ist. Fehlende innerfamiliäre Kontakte prädisponieren für unvollständige familienanamnestische Angaben. Das Auftreten von Neumutationen, Kombinationen seltener genetischer Varianten und eine sehr variable bzw. geringe Penetranz der Vererbung wären weitere Erklärungsansätze. Es wurde in der Vergangenheit jedoch eine vollständige Penetranz des hereditären ET bis zum 65. Lebensjahr nachgewiesen (Bain et al. 1994). Die jenseits dieses Alters auftretenden Fälle, der Inzidenzanstieg mit zunehmendem Alter und die deutlich höhere Prävalenz unter den über 65-Jährigen (siehe Abschnitt 1.2) sind demnach eher als sporadisch und nicht hereditär einzuordnen (Deuschl et al. 2015). Angesichts dessen und einhergehend mit der Feststellung, dass Personen mit negativer Familienanamnese im Mittel signifikant später erkranken, stellt sich auch in diesem Zusammenhang die Frage, ob neben dem „klassischen“ hereditären ET noch eine weitere Tremor-Entität existiert. Dabei könnte es sich um einen sporadischen, spätmanifesten, auf dem Boden neurodegenerativer Prozesse entstehenden alterungsbedingten Tremor handeln (siehe Abschnitt 4.4) (Deuschl et al. 2015; Louis et al. 2009).

4.7 Alkoholsensitivität

Die vorliegende Studie bestätigt mit einem Anteil von mehr als 60% die bisherigen Beobachtungen, dass die Mehrheit der Menschen mit essenziellem Tremor mit einer Besserung der Symptomatik auf den Konsum von Alkohol reagiert. In der Literatur schwanken die Angaben zur Alkoholsensitivität zwischen 40% und über 70% (Bain et al. 1994; Koller et al. 1994; Hopfner et al. 2015). Die Alkoholsensitivität zeigt in dieser Studie eine signifikante Geschlechtsabhängigkeit, wobei die Intensität des Tremors bei Männern häufiger positiv durch Alkohol beeinflusst wird. Ein noch stärkerer Zusammenhang besteht im untersuchten Probandenkollektiv zwischen der Alkoholsensitivität und der Familienanamnese bezüglich ET. Betroffene mit positiver Familienanamnese sprechen hoch signifikant häufiger auf Alkohol an. In einer 104 Probanden umfassenden ET-Kohorte, welche spezifisch auf die Wirkung von Alkohol auf den Tremor getestet wurde,

erwiesen sich das Geschlecht und die Familienanamnese im Gegensatz dazu nicht als geeignete Parameter zur Vorhersage eines Ansprechens auf Alkohol. Darüber hinaus konnten auch keine anderen Prädiktoren für die Alkoholsensitivität identifiziert werden (Hopfner et al. 2015). Weitere Quellen, welche eine Abhängigkeit der Alkoholsensitivität von Geschlecht oder Familienanamnese bestätigen oder widerlegen könnten, stehen bis dato nicht zur Verfügung. Das Ansprechen auf Alkohol ist in der Mehrheit der Familien mit gehäuftem Auftreten von ET entweder homogen vorhanden oder bei keinem Betroffenen zu finden (Bain et al. 1994). Eine mit 192 Probanden nicht unerhebliche Gruppe der hiesigen Stichprobe war nicht in der Lage, die eigene Alkoholsensitivität zu beurteilen. Eine plausible Ursache wäre die Alkoholabstinenz mindestens seit Erkrankungsbeginn und das damit einhergehende Fehlen von Erfahrungswerten. In anderen Fällen bleibt möglicherweise der Effekt des Alkohols auf den Tremor unterhalb der subjektiven Wahrnehmungsschwelle. Der Anteil der Probanden mit unbekanntem Effekt oder Alkoholabstinenz betrug in einer anderen umfangreichen Querschnittstudie sogar über 50% (Koller et al. 1994). Auch in einer populationsbasierten Studie zu klinischen Charakteristika des essenziellen Tremors erwies sich die Frage nach einer Alkoholsensitivität des Tremors nicht als nützliches diagnostisches Mittel für ET. Gründe dafür waren dort eine fehlende Wahrnehmung des Tremors im Allgemeinen, Alkoholabstinenz und eine zu milde Symptomatik, um einen Unterschied nach Alkoholgenuss feststellen zu können (Louis et al. 1998a). Darüber hinaus wurde herausgefunden, dass der prädiktive Wert eines anamnestischen Ansprechens auf Alkohol für die Wirkung im Rahmen einer praktischen Testung gering ausfällt. Alkohol-Tests, z.B. mittels Archimedes-Spiralen-Zeichnungen vor und nach Alkoholgenuss, sind aufgrund von niedriger Sensitivität, Tremorfluktuation und einer fehlenden Anwendbarkeit bei milder Tremorintensität nicht als allgemeingültiges diagnostisches Mittel geeignet (Hopfner et al. 2015). Trotzdem behält die Frage nach Ansprechen des Tremors auf Alkohol in der Praxis einen Stellenwert als diagnostisches Zusatzkriterium (Bain et al. 2000).

4.8 Vordiagnose essenzieller Tremor

Der Anteil der Probanden, deren ärztliche Diagnosestellung eines essenziellen Tremors bereits vor Teilnahme an dieser Studie stattgefunden hat, umfasst etwas mehr als die Hälfte der Teilnehmer. Dabei fällt auf, dass eine große Mehrheit der Diagnosen auf die Einschätzung eines Neurologen zurückzuführen ist. Nur wenige Patienten wurden durch

ihren Hausarzt vordiagnostiziert. Mehr als 45% der Probanden haben mit einer Tremor-Symptomatik ohne vorherige diagnostische Einordnung und somit auch ohne ein Wissen um ihre Erkrankung an dieser Studie teilgenommen. In anderen klinischen und epidemiologischen Erhebungen betrug die relative Häufigkeit der vordiagnostizierten Teilnehmer sogar nur rund 20% (Benito-León et al. 2003) bzw. unter 10% (Louis et al. 1998a; Dogu et al. 2003). Diese Ergebnisse erwecken den Anschein, dass der essenzielle Tremor trotz seiner hohen Prävalenz (siehe Abschnitt 1.2) sowohl in der Bevölkerung als auch im medizinischen Grundversorgungssystem unterrepräsentiert ist im Hinblick auf die Kenntnis seiner Existenz und seine entsprechende Identifizierung. In einigen Quellen wird ET so auch als eine in ihrem Vorkommen unterschätzte (Benito-León et al. 2005), häufig unerkannte und nicht dokumentierte Erkrankung der Allgemeinbevölkerung beschrieben, da nur ein geringer Anteil der Betroffenen ärztlich vorstellig werde (Benito-León et al. 2003). Dies wird auch bei der Betrachtung des Symptom-Diagnose-Intervalls deutlich. Die Tremor-Betroffenen dieser Studie warteten im Mittel neun Jahre auf die Diagnose und folglich ebenso lang auf die mögliche Indikationsstellung und Initiation einer medikamentösen Therapie. Hindernisse bei der Diagnosestellung stellen die eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten und die uneinheitlichen Kriterien und Klassifikationen dar. Die Diagnose eines essenziellen Tremors wird rein klinisch gestellt. Apparative oder labormedizinische Methoden stehen nicht zur Verfügung, um die Diagnose objektiv und eindeutig replizierbar zu stellen (Kuhlenbäumer et al. 2014). Auf der anderen Seite werden in der Literatur Fehldiagnosen erörtert. In einer spezifischen Untersuchung zu dieser Thematik wurde eine ET-Fehldiagnoserate von rund 40% festgestellt. Die meisten dieser Patienten waren in Wirklichkeit an einem Parkinson-Syndrom oder einer Dystonie erkrankt. Mehrere zur Fehldiagnose führende Faktoren wie ein einseitiger Handtremor, dystone Haltungen und isolierte, atypische oder arrhythmische Tremorformen wurden identifiziert (Jain et al. 2006). Rodger J. Elble stellte die Hypothese auf, dass andere neurologische Zeichen neben einem Aktionstremor der Hände häufig übersehen und zu einer voreiligen Diagnostizierung eines ET führen würden. Als Grund gibt er das in den Klassifikationskriterien geforderte Fehlen anderer neurologischer Symptome für die ET-Diagnosestellung und eine daraus resultierende Voreingenommenheit bei der klinischen Untersuchung an. Nach gestellter ET-Diagnose sollte der Untersucher demnach empfänglich für die Entwicklung weiterer neurologischer Zeichen

bleiben und die Diagnose im Verlauf kritisch evaluieren und ggf. revidieren (Elble, R. J. 2013).

4.9 Tremorschwere nach der *Bain and Findley Spirography Scale*

Die Analyse der Tremorintensität mittels Archimedes-Spirale (Bain und Findley 1993) ergibt, dass die meisten ET-Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, mit Werten zwischen 4 und 7 mittelschwer betroffen sind. Dabei sind Männer schwerer erkrankt als Frauen. Der Unterschied im Median beträgt einen Score-Punkt und ist statistisch signifikant. In einer anderen klinischen Studie wurde bezüglich der Tremorschwere keine Geschlechtsdifferenz gefunden (Bain et al. 1994). Auch hinsichtlich der Familienanamnese bezüglich ET lässt sich in der hiesigen Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ET-Patienten mit und ohne betroffene Verwandte feststellen. Die Probanden mit positiver Familienanamnese weisen einen um einen Score-Punkt stärkeren Tremor auf als die Teilnehmer ohne erkrankte Familienangehörige. In Anbetracht der Tatsache, dass sich der essenzielle Tremor bei positiver Familienanamnese signifikant früher im Leben manifestiert (siehe Abschnitt 4.4), käme eine stärkere Tremor-Progression bei längerer Erkrankungsdauer als eine Ursache in Frage. Die Korrelationsanalyse zeigt passend dazu eine signifikant positive Korrelation zwischen Tremorschwere und Tremordauer. Eine Assoziation der Erkrankungsdauer mit der Intensität des essenziellen Tremors wurde auch in anderen Untersuchungen festgestellt (Louis et al. 2003; Bain et al. 1994; Putzke et al. 2006). Die durchschnittliche jährliche Zunahme der Tremorschwere wird in der Literatur mit 3-5% angegeben, wobei familienspezifische Faktoren die tatsächliche Progressionsgeschwindigkeit beeinflussen (Louis et al. 2011; Louis et al. 2013b). In einer prospektiven Längsschnittstudie mit Untersuchung der Archimedes-Spiralen-Scores wurde eine Verschlechterung um 0,12 Punkte pro Jahr, kumulativ um einen Punkt pro Jahrzehnt nachgewiesen. Diese Tremorprogression war bei einem Beobachtungszeitraum von mindestens fünf Jahren in drei Viertel der Fälle anhand der Spiralen sichtbar. Probanden mit positiver Familienanamnese zeigten dort eine signifikant höhere Progressionsrate als Betroffene ohne familiäre Häufung (Louis et al. 2014). Eine schnellere Zunahme der Tremorintensität könnte neben der häufig längeren Erkrankungsdauer mit konsekutiv weiter fortgeschrittener Symptomatik einen weiteren Grund für die in dieser Studie gefundene schwerere Symptomatik bei positiver Familienanamnese darstellen. Des Weiteren lässt sich eine signifikant positive Korrelation

zwischen der Tremorschwere und dem Alter bei Untersuchung feststellen. Demnach sind ältere ET-Patienten, ungeachtet der Tremor-Dauer, häufiger schwerer betroffen als jüngere. Damit stellt das Lebensalter einen eigenständigen Einflussfaktor auf die Intensität des Tremors dar. Dieser Zusammenhang wurde in der Vergangenheit bereits mehrfach nachgewiesen (Louis et al. 2003; Bain et al. 1994; Putzke et al. 2006). Das Vorhandensein eines solchen Einflusses legt nahe, dass im höheren Lebensalter im Gegensatz zu jüngeren Jahren andere Erkrankungsbedingungen vorliegen oder Veränderungen eintreten, die zu einer schwerwiegenderen Präsentation des Tremors führen. Ein Erklärungsansatz wäre das Auftreten des bereits thematisierten spätmanifesten alterungsbedingten Tremors, der mit einer beschleunigten Progression und vermehrten neurodegenerativen Zeichen in Verbindung gebracht wird (Louis et al. 2009; Louis et al. 2000). Für die in der ersten Lebenshälfte manifestierten Fälle wäre die schwerere Symptomatik in höherem Alter wiederum über eine längere Erkrankungsdauer mit entsprechend erfolgreicher Progression erklärbar (siehe oben). In der Analyse der Tremorschwere in Abhängigkeit der Anzahl an Tremor-Lokalisationen zeigt sich in dieser Studie ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang. Wenn mehrere Körperregionen betroffen sind, ist der mittels Archimedes-Spirale gemessene Tremor der schwerer betroffenen Hand stärker als bei isoliertem Handtremor. Somit scheint die quantitative räumliche Ausbreitung des essenziellen Tremors neben der Güte der gezeichneten Archimedes-Spirale ebenfalls eine Aussage über die Erkrankungsintensität zu erlauben. Dies gilt vor allem für den Bereich zwischen einer und drei betroffenen Körperregionen. Darüber werden die Unterschiede kleiner und die Fallzahlen im Vergleich geringer mit in der Folge sinkender statistischer Aussagekraft. Die höhere Intensität des Handtremors bei zusätzlich betroffenen Körperregionen lässt sich nicht verlässlich mit der oben beschriebenen ET-Progression über die Zeit begründen, da in dieser und anderen Studien keine relevante Zunahme der Tremor-Lokalisationen mit steigender Erkrankungsdauer beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.5). Es wurde allerdings eine Assoziation des Auftretens eines zusätzlichen Kopftremors mit dem Alter gefunden (Benito-León 2013), welches wie bereits beschrieben positiv mit der Tremorschwere korreliert (siehe oben).

4.10 Tremorschwere nach der *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale*

Die mit diesem Maß (Fahn et al. 1993) bestimmte Intensität des essenziellen Tremors wurde in der vorliegenden Studie bei limitierter Untersuchungszeit nicht für jeden Pro-

banden erhoben. In Teil A dieser Skala beträgt der höchste in der Stichprobe erzielte Wert weniger als 50% des maximal möglichen Wertes. Dies kommt dadurch zustande, dass sich der ET bei der Mehrheit der Probanden an nur einer Körperregion als Halte- und eventuell Intentionstremor präsentiert, während die Skala alle potenziellen Lokalisationen und auch jegliche Tremor-Qualitäten erfasst. Dementsprechend liegt die Verteilung der Gesamtpunktzahlen eher im unteren Wertebereich. In Teil B hingegen und auch nahezu in Teil C decken sich die Spannweiten der Probandenergebnisse mit den möglichen Wertebereichen der Skala. Um die beiden Tremor-Messinstrumente *Bain and Findley Spirography Scale* (Bain und Findley 1993) und *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* (Fahn et al. 1993) miteinander zu vergleichen, wurden die Ergebnisse in Korrelationsanalysen miteinander in Beziehung gesetzt. Am stärksten ist der Zusammenhang zwischen Teil B der Skala und der gezeichneten Spirale. Da Teil B u.a. eine Schreibprobe und mehrere Zeichenaufgaben, darunter zwei Archimedes-Spiralen pro Hand, beinhaltet, ist dieses Ergebnis gut nachvollziehbar. Teil A und C korrelieren ebenfalls signifikant positiv mit dem Spiralen-Wert, wobei der Korrelationskoeffizient für Teil A höher ist. Somit ergibt sich ein stärkerer Zusammenhang zwischen der durch Fachpersonal durchgeführten klinischen Untersuchung mit Detektion von Lokalisation, Qualität und Intensität des Tremors und der Archimedes-Spirale als zwischen letzterer und den subjektiv durch den Patienten bewerteten praktischen Fertigkeiten des alltäglichen Lebens. Die Gesamtpunktzahl der *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* korreliert hoch signifikant positiv mit der *Bain and Findley Spirography Scale* der schwerer betroffenen Hand. Eine signifikant positive Korrelation beider Skalen wurde auch in einer Studie zur Validierung eines digitalen Spiralen-Analyseverfahrens gefunden (Haubenberger et al. 2011). Die beschriebenen Korrelationen zeigen, dass beide Messverfahren bei der Bestimmung der Schwere des ET zu vergleichbaren Ergebnissen gelangen. Die Task Force der Movement Disorder Society empfiehlt beide Skalen für die Tremor-Bewertung (Elble, R. et al. 2013). Der Vorteil der *Bain and Findley Spirography Scale* liegt in der einfachen und schnellen Durchführbarkeit (Bain und Findley 1993; Lorenz et al. 2008). Die Subjektivität der Bewertung und Defizite in der Sensitivität in den Extreimbereichen stellen Schwächen dar. Die *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* liefert demgegenüber detaillierte Informationen über die Tremor-Lokalisation, Tremor-Qualität und alltägliche Fertigkeiten. Sie enthält sowohl untersucher- als auch patientenbasierte Wertungen und erfasst funktionelle Aspekte. Diese Skala ist gut bekannt und wird häufig in wissen-

schaftlichen Studien angewendet. Beide Messinstrumente erfordern für die korrekte Anwendung und das Erreichen einer adäquaten Reliabilität eine ausreichende Übung seitens des Untersuchers. Sie weisen außerdem einen potenziellen Ceiling-Effekt mit unzureichender Differenzierung sehr schwerer Tremorformen auf (Elble, R. et al. 2013).

4.11 Anti-Tremor-Medikation

Diese Studie offenbart, dass sich mehr als die Hälfte der teilnehmenden ET-Patienten nie in medikamentöser Behandlung befunden haben. In vergleichbaren klinischen Studien wird ein ähnlicher bis größerer Anteil der Probanden mit einer Anti-Tremor-Medikation mit Werten zwischen 48% und 75% beschrieben (Bain et al. 1994; Louis 2013; Louis 2015b; Diaz und Louis 2010). In einer populationsbasierten Erhebung wurden wiederum nur rund 8% der Teilnehmer jemals medikamentös wegen ET behandelt und etwa 5% nahmen zum Untersuchungszeitpunkt täglich eine entsprechende Medikation ein (Louis et al. 1998a). Diese Diskrepanz wird in der Literatur auf ein unterschiedliches ET-Patientenklientel in Abhängigkeit des Studiendesigns zurückgeführt. Patienten, die in neurologischen Kliniken untersucht werden, stellen demnach eine kleine Minderheit dar, weisen schwerere und stark beeinträchtigende Formen der Erkrankung auf, empfinden einen höheren Leidensdruck und werden in der Mehrheit der Fälle medikamentös therapiert. In populationsbasierten Studien werden hingegen häufig mildere Varianten der Erkrankung beobachtet. Die große Mehrheit dieser ET-Betroffenen wird bezüglich des Tremors nicht ärztlich vorstellig und somit auch nicht diagnostiziert und behandelt (Louis et al. 1998a; Dogu et al. 2003; Lorenz et al. 2011). Probanden mit ebenfalls an ET erkrankten Angehörigen behandeln ihren Tremor in der hiesigen Untersuchung häufiger medikamentös. Eine Therapie-Empfehlung seitens der Verwandten, eine niedrigere Schwelle der Arztkonsultation und eine erleichterte Diagnosestellung durch Vorwissen um die Erkrankung innerhalb der Familie sind denkbare Gründe. Der Unterschied zu Probanden ohne Familienanamnese bezüglich ET ist jedoch bei einem Signifikanzniveau von 5% statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu wurden betroffene Angehörige von ET-Patienten in einer klinischen Studie zum hereditären ET nur sehr selten behandelt, was auf die mutmaßliche Beobachtung eines geringen Therapie-Effektes und von Nebenwirkungen bei den Indexpatienten zurückgeführt wurde (Bain et al. 1994). Es findet sich in der hiesigen Studie ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme einer gegen den Tremor gerichteten Medikation und der Alko-

holsensitivität. ET-Patienten mit positivem Ansprechen der Symptomatik auf Alkohol nehmen um 14,9% häufiger eine Medikation ein. Eine denkbare Ursache wäre eine höhere Diagnose-Quote bei Patienten mit vorhandener Alkoholsensitivität, da diese Eigenschaft im Allgemeinen als ein typisches Charakteristikum des essenziellen Tremors gilt. Die Alkoholsensitivität erwies sich jedoch als wenig zuverlässiges Mittel bei der Diagnostik eines ET (Louis et al. 1998a; Hopfner et al. 2015). Zudem liegen in dieser Studie und in der Literatur keine entsprechenden Daten vor.

Nahezu drei Viertel der behandelten Teilnehmer haben bis zum Zeitpunkt der Untersuchung nur ein Medikament gegen den ET eingenommen. Propranolol ist das insgesamt am häufigsten verschriebene Medikament, gefolgt von Primidon. Diese beiden Wirkstoffe stellen die leitliniengerechte Therapie der ersten Wahl in Deutschland dar und wurden auch in anderen Studien als am häufigsten verordnet beschrieben (Diener und Weimar 2012; Bain et al. 1994; Koller et al. 1994; Diaz und Louis 2010). Bei Betrachtung der Therapie-Regime zeigt sich, dass Monotherapien mit 72,5% die mit Abstand häufigste Therapie-Form darstellen. Mit Ausnahme der Kombination aus Propranolol und Primidon kommt jede Monotherapie häufiger vor als alle weiteren Kombinationsbehandlungen. Für die Probanden dieser Studie zeigen die Ergebnisse auf, dass die behandelnden Ärzte in den meisten Fällen auf herkömmliche Wirkstoffe zurückgreifen und nicht mit verschiedenen Medikamenten experimentieren. In einer umfangreichen Studie von Nancy L. Diaz und Elan D. Louis zu pharmakologischen Behandlungskonzepten bei essenziellem Tremor wurden beachtliche Unterschiede im therapeutischen Verhalten je nach Ausrichtung des Arztes gefunden. Patienten von Spezialisten für Bewegungsstörungen wurden in knapp drei Viertel der Fälle im Laufe ihres Lebens mit mindestens einem Medikament gegen ET behandelt. Rund ein Drittel hatten bereits vier oder mehr Wirkstoffe ausprobiert. Der Median der Anzahl der verordneten Präparate betrug dort zwei, mit einem Maximum von zwölf Medikamenten. Patienten, die von allgemeinen Neurologen behandelt wurden, erhielten hingegen in zwei Drittel der Fälle nie eine ET-Medikation. Der Median lag in der Gruppe bei einem Medikament und keiner der Patienten hatte insgesamt mehr als zwei Wirkstoffe erhalten. In beiden Patientengruppen wurden Propranolol und Primidon am häufigsten und jeweils etwa gleich oft angewendet. Die Behandlung mit Primidon wurde in der Hälfte bis zu zwei Drittel der Fälle vorzeitig abgebrochen. Der häufigste Grund hierfür waren Nebenwirkungen. Die Propranolol-Therapie wurde in etwa der Hälfte der Fälle und vor allem wegen mangelnder Wirk-

samkeit vorzeitig beendet. Die Abbruchrate anderer Wirkstoffe lag zwischen 40% und 80%. Allgemeinneurologen verschrieben sowohl weniger Medikamente der ersten als auch der zweiten Wahl und führten ihre Patienten keiner chirurgischen Therapie zu (Diaz und Louis 2010). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung bewegen sich demnach im Vergleich eher im Behandlungsspektrum der allgemeinen Neurologen. Die Einnahme einer Anti-Tremor-Medikation erweist sich in dieser Studie als geschlechtsunabhängig. Bei vorhandener Anti-Tremor-Medikation weisen die ET-Patienten einen hoch signifikant stärkeren Tremor in der Archimedes-Spirale auf als nicht behandelte Patienten. Demnach besteht ein Zusammenhang zwischen der Verordnung einer medikamentösen Therapie und der Intensität des Tremors. In der oben beschriebenen Studie von Diaz et al. korrelierte die Anzahl der verordneten ET-Medikamente ebenfalls mit der Tremorschwere sowie zudem mit dem Alter der Patienten, der Behandlungsdauer und dem Vorhandensein eines Kopf- oder Stimmtremors. Das Geschlecht hatte dort auch keinen Einfluss auf die Art der Behandlung, ebenso wenig wie das Manifestationsalter, das Alter bei Diagnose des ET und der Bildungsgrad des Patienten (Diaz und Louis 2010).

4.12 Therapie-Effekt

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnittstudie. Demnach beruhen die Ergebnisse zum Therapie-Effekt auf den subjektiven retrospektiven Aussagen der Probanden. Es wird die Tremorintensität zum Zeitpunkt der Untersuchung bewertet. Vergleichswerte vor und nach Beginn einer medikamentösen Therapie wurden hier nicht erfasst. Dies wäre nur im Rahmen einer prospektiven Längsschnittstudie möglich. Dementsprechend sind die Ergebnisse vor diesem Hintergrund zu betrachten.

In mehr als 50% der Fälle wird der Therapie-Effekt der Anti-Tremor-Medikation als schlecht angegeben. Die differenzierte Analyse ergibt für die häufigsten Präparate Propranolol, andere β -Blocker und Primidon ebenfalls in der Mehrheit einen schlechten Effekt. Propranolol weist dabei die höchste relative Häufigkeit einer guten Wirkung auf. Die schlechte Bewertung der Behandlung durch die Probanden überwiegt zwar, jedoch ist der Anteil der als gut befundenen Therapien jeweils der zweitgrößte. In einer anderen klinischen Erhebung wurde in ca. 40% der Fälle eine Tremorreduktion um mehr als 50% für Propranolol und Primidon gefunden (Koller et al. 1994). Metaanalysen geben einen etwas größeren therapeutischen Nutzen von etwa 60% für Primidon und ca. 50%

für Propranolol an. In weniger als 15% der Fälle tritt eine Toleranzentwicklung ein (Deuschl et al. 2011). Die hiesige statistische Auswertung zeigt einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen Tremorschwere und Therapie-Effekt. Es kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Probanden mit schlechtem Therapie-Effekt auf dem Boden einer mangelnden Wirkung einen stärkeren Tremor zeigen, ob schwerer betroffene Patienten schlechter auf eine Behandlung ansprechen oder andere, unbekannte Einflussfaktoren vorliegen. Im Allgemeinen stellt sich die Frage, ob der Therapie-Effekt zum einen in allen Fällen adäquat erinnert wird und ob zum anderen auftretende Nebenwirkungen eine möglicherweise vorhandene Wirkung überschatten und in den Augen des Patienten in einem schlechten Therapie-Effekt resultieren. So wurde im Rahmen einer Beleuchtung von ET-Behandlungsregimen insgesamt eine vorzeitige Therapie-Abbruchrate von rund zwei Dritteln erhoben. Die häufigsten Gründe waren in der Tat unerwünschte Arzneimittelwirkungen, mangelnde Wirksamkeit oder beides. Im Falle von Primidon stellten Nebenwirkungen sogar die häufigste Ursache für das Absetzen der Medikation dar (Diaz und Louis 2010). Eine Untersuchung der Therapie-Adhärenz von ET-Patienten ergab, dass ein Viertel der Befragten in den vorangegangenen zwei Wochen an ganzen Tagen die verordnete Tremor-Medikation nicht eingenommen hatte. Ein schlechter Therapie-Effekt als mögliche Ursache wurde angenommen. Die mangelnde Compliance war mit Depressivität, jungem Alter und geringerer Tremorintensität assoziiert, jedoch nicht mit der Art oder Anzahl der einzunehmenden Medikamente (Louis 2015b). Die verschiedenen Ergebnisse verdeutlichen, dass die für die Behandlung des essenziellen Tremors zur Verfügung stehenden Wirkstoffe einerseits in ihrer Wirksamkeit begrenzt sind und andererseits auftretende Nebenwirkungen nicht selten den Therapie-Erfolg, die Compliance und das langfristige Aufrechterhalten der medikamentösen Behandlung limitieren.

4.13 Begleiterkrankungen

In der vorliegenden Stichprobe leiden weniger als ein Drittel der Probanden an einer oder mehreren Begleiterkrankungen, die einen Einfluss auf die Intensität des essenziellen Tremors ausüben könnten. Das Vorhandensein solcher Komorbiditäten erweist sich als geschlechtsunabhängig, d.h. Männer und Frauen sind gleichermaßen von Begleiterkrankungen betroffen. Die Ergebnisse zeigen, dass unter den ET-Patienten mit anderen Erkrankungen die arterielle Hypertension mit einer relativen Häufigkeit von mehr als

80% die einzig relevante Komorbidität darstellt. Die anderen untersuchten Erkrankungen treten in der Stichprobe nur sporadisch auf. Bei der Analyse von Familien mit gehäuftem Auftreten von ET wurde eine mögliche Assoziation mit Migräne, arteriellem Hypertonus und dem Restless-legs-Syndrom beschrieben (Bain et al. 1994). Die jüngere Literatur weist diesbezüglich widersprüchliche Angaben auf. In einer Fall-Kontroll-Studie wurde für ET-Betroffene ein rund zweifach erhöhtes Lebenszeitrisiko an Migräne zu erkranken nachgewiesen. Es fand sich diesbezüglich eine Dominanz des weiblichen Geschlechts. Die Tremor-Eigenschaften der ET-Patienten mit und ohne Migräne unterschieden sich im Wesentlichen jedoch nicht (Hu et al. 2014). Letzteres wurde zuvor auch in einer anderen Fall-Kontroll-Erhebung gezeigt, allerdings ließ sich dort keine Assoziation zwischen ET und Migräne feststellen (Barbanti et al. 2010). Die erste Studie zur Untersuchung der Prävalenz einer kardiovaskulären autonomen Dysfunktion bei ET-Patienten im Vergleich mit Tremor-gesunden Probanden ergab in der ET-Gruppe einen deutlich höheren Anteil eines arteriellen Hypertonus als vorbekannte Komorbidität (40% der ET-Patienten vs. 16% der Kontrollen). Allerdings zeigte sich bei ET-Patienten in der differenzierten Analyse eine normale autonome kardiovaskuläre Kontrolle. Die Werte für Blutdruck und Herzfrequenz der ET-Betroffenen wichen nicht signifikant von den Kontrollen ab. Es wurde weder eine Assoziation von ET mit orthostatischer Hypotension noch mit hypertensiven Blutdruckwerten gefunden (Kim et al. 2016). In einer prospektiven ET-Kohorte lag der Anteil der Patienten mit begleitendem Restless-legs-Syndrom (RLS) bei einem Drittel. Eine positive Familienanamnese für RLS wurde als einzig signifikanter Prädiktor identifiziert (Ondo und Lai 2006). Die statistische Analyse der Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen ergibt, dass ET-Patienten mit Komorbidität einen signifikant stärkeren Tremor in der Archimedes-Spirale aufweisen. Dies lässt auf einen Zusammenhang zwischen der Stärke des essenziellen Tremors und den in Abschnitt 3.13 genannten Begleiterkrankungen schließen. Angesichts der hohen Prävalenz des arteriellen Hypertonus, welche altersstandardisiert mit ca. 29% angegeben wird (Cutler et al. 2008), ist dies ein relevantes Ergebnis, aus welchem sich therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung des essenziellen Tremors ergeben könnten. So wäre es denkbar und erstrebenswert, den Blutdruck und die Schilddrüsenfunktion bei ET-Patienten konsequent einzustellen in der Absicht, einen günstigen Effekt auf den Tremor zu erreichen und eine eventuell vorhandene medikamentöse Tremor-Therapie zu unterstützen. Dies würde unter der Prämisse

erfolgen, dass bestimmte Erkrankungen wie die arterielle Hypertension tatsächlich eine Verschlechterung des ET bewirken. Die kritische Prüfung dieses möglichen Zusammenhangs und eines therapeutischen Effekts durch die Behandlung relevanter Komorbiditäten böte sich als Gegenstand zukünftiger Studien an.

4.14 Tremorigene Medikation

Die Teilnehmer dieser Studie nehmen in ca. 15% der Fälle eine Medikation ein, in deren Nebenwirkungsspektrum ein Tremor bekannt ist. Die Untersuchung zeigt, dass Frauen statistisch hoch signifikant häufiger mit einem solchen Medikament behandelt werden als Männer. Die Differenz der relativen Häufigkeiten beträgt 9,6%. Bei der Analyse der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen wird ersichtlich, dass vor allem drei Medikamente in Bezug auf die relative Häufigkeit ihres Vorkommens eine Rolle spielen. Mit einem Anteil von ca. einem Drittel ist L-Thyroxin das häufigste verschriebene tremorigene Medikament, gefolgt von Asthma-Präparaten und Antidepressiva. Die Ergebnisse der geschlechtsdifferenzierten Betrachtung lassen erkennen, dass Frauen am häufigsten L-Thyroxin einnehmen. Demgegenüber sind bei den Männern vor allem Asthma-Medikamente und Antidepressiva relevant. Die statistische Analyse der Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer tremorigenen Medikation zeigt, dass ET-Patienten mit einer solchen Behandlung einen signifikant stärkeren Tremor aufweisen. Dies legt einen Zusammenhang zwischen der Intensität des essenziellen Tremors und den in Kapitel 3.14 genannten Medikamenten nahe. Es ergibt sich die Frage, ob bei Patienten mit ET, unter der Annahme einer Verstärkung der Symptomatik, ein besonderes Augenmerk auf die Komedikation gelegt werden sollte im Sinne einer Meidung potenziell Tremor fördernder Substanzen. Die praktische Umsetzung einer solchen Maßnahme dürfte sich zumindest teilweise schwierig gestalten, da therapeutisch mitunter wenige und insbesondere im Falle der Hypothyreose keine medikamentösen Alternativen zur Verfügung stehen. Ein umgekehrter Zusammenhang des häufigeren Bestehens einer Komedikation bei schwerer betroffenen ET-Patienten ist vor allem für Antidepressiva nachvollziehbar. Ein gehäuftes Auftreten von Depressivität, mutmaßlich sekundär als Folge der motorischen Symptomatik, mit konsekutiver psychosozialer Beeinträchtigung wurde in der Vergangenheit mehrfach in Zusammenhang mit essenziellem Tremor nachgewiesen (Jhunjhunwala und Pal 2014; Lorenz et al. 2011; Chunling und Zheng 2016). In der Literatur wird zudem die Möglichkeit diskutiert, dass es sich bei einem

Aktionstremor der oberen Extremität unter regelmäßiger Einnahme bestimmter, potenziell Tremor fördernder Medikamente nicht um einen essenziellen Tremor, sondern um einen nebenwirkungsbedingten, sekundären, medikamentösen Tremor handeln könnte. Dies trage zu diagnostischen Schwierigkeiten bei der Identifizierung eines essenziellen Tremors am Patienten bei (Louis 2009).

4.15 Auswahl der statistischen Testverfahren

Die Auswahl der zur statistischen Analyse verwendeten Testverfahren erfolgte anhand der Skalierung der untersuchten Variablen und der Verteilung der zugehörigen Werte innerhalb der Stichprobe. Stetige numerische Variablen wie das Alter bei Untersuchung, die Tremor-Dauer und das Manifestationsalter wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung der entsprechenden Werte untersucht (vgl. Eckstein 2012). Da dies in keinem der Fälle zutraf, erfolgte die Analyse anstelle des T-Tests mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test für die verteilungsfreie Untersuchung zweier unabhängiger Stichproben (vgl. Sheskin 2004). Ordinalskalierte numerische Variablen wie die Tremorschwere anhand der Archimedes-Spirale wurden beim Vergleich zweier Stichproben (z.B. Frauen und Männer) ebenfalls mittels des oben genannten Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Bei der Untersuchung von mehr als zwei Stichproben (z.B. Therapie-Effekt gut, mittelmäßig und schlecht) kam der nicht parametrische Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung, welcher analog zum Mann-Whitney-U-Test weder eine Normalverteilung noch die Stetigkeit der betrachteten Variablen erfordert, jedoch den Vergleich beliebig vieler Stichproben ermöglicht (vgl. Eckstein 2012). Für kategoriale Variablen wie die Familienanamnese und die Alkoholsensitivität wurde der verteilungsfreie Chi-Quadrat-Test an Vier-Felder-Tafeln als statistisches Analyseverfahren ausgewählt. Die Anforderungen eines Stichprobenumfangs von $n > 30$ sowie eines Erwartungswertes ≥ 5 aller vier Felder wurden in allen Fällen erfüllt (vgl. Eckstein 2012). Die Korrelationsanalysen erfolgten mittels der nicht parametrischen Spearman-Rho-Rang-Korrelationsanalyse, da diese im Gegensatz zur Analyse nach Pearson robust gegen Ausreißer ist und weder eine Normalverteilung noch eine lineare Beziehung der korrelierten Variablen erfordert (vgl. Bourier 2011). Letztere Bedingungen könnte die vorliegende Stichprobe nicht abbilden. Zum Zwecke der Charakterisierung einer Variablen wurden als deskriptive statistische Verfahren der Mittelwert und der Median als zentrale Werte, das Minimum, Maximum und die Spann-

weite als extreme Werte und der Interquartilbereich als Streuungsmaß des Medians verwendet. Da die in der vorliegenden Studie untersuchten Variablen nicht normalverteilt und mitunter ordinalskaliert sind, galt es, die Streuung einer Variablen um den zentralen Wert in Form des Interquartilbereichs anstelle der Standardabweichung darzustellen.

4.16 Stärken und Defizite des Studiendesigns

Ein entscheidender Vorzug des gewählten Studiendesigns, welcher die vorliegende Studie von anderen unterscheidet, liegt in der Größe des Stichprobenumfangs. Um dies zu erreichen, wurde das Design der klinischen Querschnittstudie gewählt, indem über einen Zeitraum von fast dreizehn Jahren so viele Probanden wie möglich jeweils einmalig durch einen der Untersucher gesehen wurden. Dies hat zur Folge, dass Fragestellungen mit zeitlichem Aspekt auf indirektem Wege analysiert und beantwortet werden müssen. Auf die Entwicklung der Tremorschwere und der Anzahl betroffener Körperregionen im Sinne einer Frage nach Progression der Erkrankung werden Rückschlüsse aus der Betrachtung der genannten Variablen in Abhängigkeit der Tremor-Dauer gezogen. Dies lässt sich durch die hohe Fallzahl mit einer großen Spannweite und Diversität der Erkrankungsdauer der Probanden innerhalb gewisser Grenzen ermöglichen. Die Feststellung des Effekts einer medikamentösen Therapie gelingt im Querschnittsdesign durch den fehlenden Vorher-nachher-Vergleich nur durch Erfragen des subjektiven Empfindens des Probanden. Um die zeitliche Entwicklung des essenziellen Tremors abzubilden, wäre eine prospektive Längsschnittstudie mit Beobachtung einer Kohorte das geeignetere Studiendesign. Dies ist in der Praxis angesichts der erforderlichen Beobachtungszeit mit einem Stichprobenumfang wie dem hier vorliegenden kaum realisierbar. Durch die hohe Fallzahl ist es zudem möglich, statistisch profundere Aussagen zu treffen und gefundene oder fehlende statistische Signifikanzen als valider einzuordnen, als es bei einem kleinen Stichprobenumfang der Fall wäre.

Limitationen bezüglich einer allgemeingültigen Aussagekraft der durchgeführten Signifikanztests bestehen dadurch, dass es sich nicht um eine Zufallsstichprobe handelt. Stattdessen wurden über die Zeitungsaufrufe und die Bewegungsstörungenambulanz in einem geografisch begrenzten Raum gezielt Tremor-Patienten rekrutiert und im Rahmen der stattgefundenen Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung unter Erfüllen der Einschluss- und Fehlen von Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlos-

sen. Somit handelt es sich um ein selektiertes Kollektiv. Da das Ziel jedoch die klinische Charakterisierung des essenziellen Tremors darstellt, ist es sinnvoll, nur solche Patienten einzuschließen, welche mit einer gewissen Sicherheit an ET leiden und keine das Erkrankungsbild überlagernden Komorbiditäten aufweisen. Durch die Generierung dieser reinen ET-Stichprobe unter Ausschluss anderer Tremores (v.a. dystoner Tremor und M. Parkinson) als Störeinflüsse gelangen validere Aussagen über die tatsächlichen biometrischen Parameter des essenziellen Tremors. Ein geografisch größeres Einzugsgebiet wäre hinsichtlich der Repräsentativität für die allgemeine an ET erkrankte Bevölkerung wünschenswert gewesen, hätte in der praktischen Durchführung allerdings ein multizentrisches Vorgehen mit wesentlich mehr Untersuchern und noch höherem Zeitaufwand erfordert. Mit der Zahl der Untersucher nehmen außerdem der Grad der Objektivität und die Vergleichbarkeit der Daten ab. Aus diesem Grund wurde die Zahl der Untersucher in dieser Studie bewusst gering gehalten. Zudem sind mit einer Ausnahme alle Probanden Kaukasier, sodass bezüglich der Ethnizität eine Repräsentativität der Stichprobe anzunehmen ist.

Eine weitere Stärke des Studiendesigns liegt in der umfassenden Betrachtung einer Vielzahl von Fragestellungen, um den essenziellen Tremor in seinen Eigenschaften und unter Einbeziehung von Einflussfaktoren möglichst in Gänze zu erfassen und dem Ziel der vollständigen Charakterisierung gerecht zu werden. Die Erfassung eines solchen Datenumfangs erfordert einen gewissen Zeitaufwand. Für die Untersuchung eines Probanden standen durchschnittlich 20 Minuten zur Verfügung. Das gegebene Zeitfenster war in einem Teil der Fälle nicht ausreichend, um eine lückenlose Datenerhebung zu ermöglichen. Dadurch kamen, insbesondere im Bereich der *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale* (Fahn et al. 1993), aus Gründen des Zeitmanagements Dokumentationsdefizite zustande. Ein Teil der erhobenen Daten, darunter die Tremor-Dauer, das Manifestationsalter, die Alkoholsensitivität und die Familien- und Medikamentenanamnese, basiert auf retrospektiven Aussagen der Probanden, sodass mögliche Erinnerungsartefakte nicht ausgeschlossen werden können. Im Falle des Therapie-Effekts ist darüber hinaus die Subjektivität der Beurteilung zu berücksichtigen. Auch seitens der Untersucher spielt die Subjektivität des Individuums eine gewisse Rolle. Da für den essenziellen Tremor keine objektiven Testverfahren existieren, erfolgen die Diagnosestellung und in diesem Fall der Einschluss in die Studie anhand vorgegebener Kriterien im Rahmen einer klinischen Beurteilung durch einen Untersucher. Gleiches gilt für die Einschätzung

der Schwere der ET-Erkrankung mittels der zwei in dieser Studie verwendeten Messverfahren. Um subjektive Einflüsse zu minimieren, erfolgten die standardisierte Anamnese und die Durchführung der klinischen Untersuchung sowie die Anwendung der Tremor-Messinstrumente durch ausgebildetes und eingearbeitetes Fachpersonal. Dabei zeigte sich eine gewisse Objektivierbarkeit der Archimedes-Spiralen in Form einer hohen Interrater-Reliabilität zwischen den zwei jeweiligen Beurteilern.

4.17 Ausblick

Der essenzielle Tremor als eine der häufigsten Bewegungsstörungen und als die häufigste pathologische Tremorform (siehe Abschnitt 1.2) ist eine in der Bevölkerung weit verbreitete Erkrankung mit folglich hoher praktischer Relevanz. Gegenwärtig bleiben die Ätiologie und die genauen Mechanismen der Pathogenese weiterhin unklar (siehe Abschnitt 1.3). Diese Bereiche bergen somit ein großes zukünftiges Forschungspotenzial. Vor dem Hintergrund, dass sich der essenzielle Tremor phänotypisch in unterschiedlichen Formen präsentiert, kam in den vergangenen Jahren die Frage auf, ob es sich bei diesen Formen um Varianten ein und derselben Erkrankungsentität oder um eine Gruppe klinisch und ätiologisch divergierender Tremor-Erkrankungen handelt. Wie auch in der vorliegenden Studie konnte mehrfach gezeigt werden, dass sich der essenzielle Tremor bezüglich des Manifestationsalters in zwei Gruppen aufteilen lässt. Die Gruppe mit früher Manifestation der Erkrankung präsentiert sich häufiger hereditär mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich ET. Patienten mit einem in der zweiten Lebenshälfte liegenden Manifestationsalter zeigen häufiger eine negative Familienanamnese und Untersuchungen ergaben, dass ein später Erkrankungsbeginn mit einer verkürzten Lebenserwartung und einem verstärkten Auftreten von Altersparametern wie z.B. Demenz einhergeht. Es wird diskutiert, ob es sich bei dieser Gruppe von Patienten um das Vorliegen eines alterungsbedingten Tremors als eigene (Sub-)Entität handeln könnte, welche vom „klassischen“ essenziellen Tremor abweicht und auf neurodegenerativen Prozessen beruht (siehe Abschnitt 4.4). Eine eventuelle Reklassifizierung des essenziellen Tremors wird Gegenstand zukünftiger Forschungen sein.

Die in dieser Dissertation thematisierten diagnostischen Hindernisse sowie der geringe Anteil der ärztlich vorstellig werdenden Betroffenen spiegeln sich in dieser Studie unter anderem in einer mäßigen Diagnoserate und einem im Mittel langen Symptom-Diagnose-Intervall wider (siehe Abschnitt 3.8 und 4.8). Dies mag ein Indikator dafür

sein, dass trotz der hohen Prävalenz Kenntnisse über diese Erkrankung in der Bevölkerung und im medizinischen Grundversorgungssystem unterrepräsentiert sind. In einer großen patientenzentrierten Umfrage unter ET-Patienten gab ein Drittel der Befragten an, dass der behandelnde Arzt weniger als mäßig gut bezüglich ihrer Erkrankung gebildet sei (Louis et al. 2015). Durch entsprechende zielgruppenorientierte Aufklärungsarbeit könnte ein Beitrag zu einem besseren Verständnis des essenziellen Tremors und seiner potenziellen multimodalen Behandlungsrelevanz geleistet werden. Eindeutige Diagnosekriterien und Möglichkeiten, die Diagnosestellung zu erleichtern, stellen einen weiteren Ansatz dar und befinden sich in stetiger Entwicklung.

Ein weiteres Zukunfts- und Entwicklungspotenzial liegt in der Therapie des essenziellen Tremors. Diese Studie zeigt deutliche Defizite hinsichtlich des Erfolgs einer medikamentösen Therapie mit den zur Verfügung stehenden Wirkstoffen (siehe Abschnitt 3.12 und 4.12). Die Entwicklung neuer wirksamerer Medikamente wäre für die Lebensqualität der Patienten sehr wünschenswert. Eine alternative oder ergänzende Therapieform stellt die tiefe Hirnstimulation dar, welche in Deutschland zugelassen, jedoch schweren und therapieresistenten Formen vorbehalten ist (siehe Abschnitt 1.6). Unter allen Probanden dieser Studie finden sich 11 Personen, die sich dieser chirurgischen Therapieform unterzogen haben. Die zukünftige Rolle der tiefen Hirnstimulation in der Behandlung des essenziellen Tremors bleibt abzuwarten. Darüber hinaus sollten supportive Therapie-Konzepte nicht vernachlässigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie regen dazu an, dass in der konsequenten und adäquaten Behandlung von Komorbiditäten wie dem arteriellen Hypertonus und dem kritischen Einsatz potenziell Tremor fördernder Medikamente bei ET-Patienten ein Potenzial zur Verringerung der Tremorintensität liegen könnte. Ein großes Augenmerk sollte auch auf die psychosoziale Komponente der Erkrankung gerichtet werden, da diese die subjektive Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten entscheidend mitbeeinflusst (siehe Abschnitt 1.4). In der oben bereits erwähnten patientenzentrierten Umfrage waren nur 12% der ET-Patienten mit ihrer Behandlung zufrieden. Ein Drittel der Befragten wünschte sich mehr Unterstützung auf psychosozialer Ebene und rund 12% erhofften sich eine bessere Beratung zu Therapie-Möglichkeiten und Behandlungsansätzen jenseits von Medikamenten und chirurgischen Verfahren (Louis et al. 2015). Diese Patientenwünsche aufzunehmen und sich offenbarende Therapie-Lücken zu schließen, stellt eine wichtige Aufgabe in der Begleitung von Menschen mit essenziellem Tremor dar.

5 Zusammenfassung

Der essenzielle Tremor stellt als eine der häufigsten Bewegungsstörungen eine neurologische Erkrankung mit hoher Relevanz für die Allgemeinbevölkerung dar. Unter dem klassischen essenziellen Tremor versteht man einen meist monosymptomatischen beidseitigen Aktionstremor der Hände und Arme in Abwesenheit anderer neurologischer Zeichen oder konkurrierender Tremorursachen. Jüngere Forschungsergebnisse zeigen, dass die Symptomatik mit heterogenen motorischen und nicht-motorischen Eigenschaften klinisch breit gefächert ist.

Ziel dieser Dissertation ist eine umfassende Charakterisierung des essenziellen Tremors hinsichtlich seiner klinischen Parameter. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen einer klinischen Querschnittstudie über rund dreizehn Jahre Probanden über Zeitungsaufrufe und eine Bewegungsstörungenambulanz rekrutiert. Mit 913 Probanden, die nach definierten Kriterien eingeschlossen wurden, weist die Studie den bislang größten in der Forschung des essenziellen Tremors existierenden Stichprobenumfang auf.

Die Datenerhebung erfolgte mittels einer standardisierten Anamnese, einer klinisch-neurologischen Untersuchung und mehrerer Zeichenaufgaben. Die Intensität des Tremors wurde mittels zweier etablierter Skalen ermittelt. Im Anschluss an einen Digitalisierungsprozess wurden die gewonnenen Daten softwaregestützt statistisch analysiert und ausgewertet.

59,6% der Probanden sind männlich, 40,4% weiblich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung liegt bei 67 Jahren. Die mittlere Tremor-Dauer beträgt 20 Jahre bei einem medianen Manifestationsalter von 39 Jahren. Bezüglich des Erkrankungsbeginns zeigt sich eine bimodale Altersverteilung mit jeweils einem Häufigkeitsgipfel im zweiten und sechsten bis siebten Lebensjahrzehnt. Probanden mit familiärer Häufung des essenziellen Tremors erkranken signifikant früher. In 99,2% der Fälle betrifft der Tremor die Hände, gefolgt vom Kopf (24,9%), der Stimme (12%), den Beinen (8,1%) und anderen Körperregionen (5,9%). Bei zwei Dritteln der Probanden tritt der Tremor isoliert an den Händen und an nur einer Körperregion auf. Die Hände und der Kopf sind am häufigsten gleichzeitig betroffen. Die maximale Anzahl an Tremor-Lokalisationen beträgt fünf. In 69% der Fälle liegt eine positive Familienanamnese bezüglich essenziellen Tremors vor. Am häufigsten finden sich zwei Erkrankte innerhalb einer Familie mit einem Median von

drei Betroffenen. 61,2% der Probanden berichten eine Tremorreduktion durch Alkohol. Unter diesen finden sich signifikant mehr Männer und eine familiäre Häufung des essenziellen Tremors. Der Anteil der Teilnehmer mit einem bereits im Vorwege diagnostizierten essenziellen Tremor liegt bei 53,3%. In der Mehrheit der Fälle wurde die Diagnose durch einen Neurologen gestellt. Die mediane Zeitdauer zwischen dem Auftreten des Tremors und der ärztlichen Diagnosestellung beträgt neun Jahre. Die meisten Probanden sind auf einer Skala von null bis neun mit einem Median von fünf mittelschwer betroffen. Männer und Probanden mit positiver Familienanamnese weisen einen in der Intensität höheren Tremor auf. Es besteht ein statistisch signifikanter, gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der Tremorschwere und dem Alter, der Tremor-Dauer und der Anzahl betroffener Körperregionen. Beide zur Messung der Tremorintensität verwendeten Skalen korrelieren hoch signifikant positiv miteinander. 53,7% der Probanden wurden noch nie medikamentös wegen des Tremors behandelt. Propranolol und Primidon sind die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe. Im Mittel wurde ein Medikament verordnet. Die Einnahme einer Anti-Tremor-Medikation steht in signifikantem Zusammenhang mit der Tremorschwere. In 50,9% der Fälle wird der Therapie-Effekt durch die Probanden als schlecht, in 46,8% als gut eingestuft. Andere Erkrankungen, für welche sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Intensität des Tremors ergibt, treten mit einer Häufigkeit von 29,1% auf. Ein solcher Zusammenhang wurde ebenfalls für potenziell Tremor bedingende Medikamente gefunden, die von 15,2% der Probanden eingenommen werden.

Im Rahmen dieser Dissertation ist es gelungen, in kleineren klinischen und populationsbasierten Studien bisher erworbenes Wissen über den essenziellen Tremor weitestgehend zu bestätigen und durch die einzigartig hohe Fallzahl statistisch valide zu untermauern. Als Einflussfaktoren auf die Intensität des Tremors wurden das Alter und die Tremor-Dauer bestätigt und die Anzahl betroffener Körperregionen, das Geschlecht, das Vorhandensein einer familiären Häufung, begleitende Komorbiditäten und die Einnahme tremorigener Medikamente identifiziert. Vor dem Hintergrund, dass sich der essenzielle Tremor phänotypisch heterogen präsentiert, wird diskutiert, ob es sich um Varianten ein und derselben Erkrankungsentität oder um eine Gruppe klinisch und ätiologisch differenter Tremor-Erkrankungen handelt. Auch in der vorliegenden Studie finden sich Anhaltspunkte für Letzteres. Eine genaue Untersuchung und Einordnung möglicher Subgruppen beim essenziellen Tremor wird Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Literaturverzeichnis

- Bain, P. G., Brin, M., Deuschl, G., Elble, R., Jankovic, J., Findley, L., Koller, W. C., Pahwa, R. (2000): Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology*, 54, S7
- Bain, P. G., Findley, L. J. (1993): *Assessing tremor severity: a clinical handbook*. Smith-Gordon, London
- Bain, P. G., Findley, L. J., Thompson, P. D., Gresty, M. A., Rothwell, J. C., Harding, A. E., Marsden, C. D. (1994): A study of hereditary essential tremor. *Brain: a journal of neurology*, 117 (Pt 4), 805-824
- Barbanti, P., Fabbrini, G., Aurilia, C., Defazio, G., Colosimo, C., Berardelli, A. (2010): No association between essential tremor and migraine: a case-control study. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 30, 686-689
- Benito-León, J. (2013): The timing of tremor: a biological clock in essential tremor? *Neuroepidemiology*, 41, 116-117
- Benito-León, J. (2014): Essential tremor: a neurodegenerative disease? Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.), 4, 252
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Louis, E. D. (2005): Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 64, 1721-1725
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Morales, J. M., Vega, S., Molina, J. A. (2003): Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18, 389-394
- Benito-León, J., Louis, E. D., Bermejo-Pareja, F. (2006): Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology*, 66, 69-74
- Benito-León, J., Louis, E. D., Bermejo-Pareja, F. (2007): Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*, 29, 213-217
- Benito-León, J., Louis, E. D., Bermejo-Pareja, F. (2006): Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*, 66, 1500-1505
- Borretzen, M. N., Bjerknes, S., Saehle, T., Skjelland, M., Skogseid, I. M., Toft, M., Dietrichs, E. (2014): Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential tremor - patient satisfaction and mortality. *BMC neurology*, 14, 120
- Bourier, G. (2011): *Beschreibende Statistik: Praxisorientierte Einführung mit Aufgaben und Lösungen*. 9., aktualisierte Aufl., Gabler, Wiesbaden
- Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2016a). "Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland, 31.12.2014." from http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/02/Abbildungen/a_02_07_pyr_d_2014_tsd.html?nn=3074114.
- Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2016b). "Anteile der Altersgruppen unter 20, ab 65 und ab 80 Jahre in Deutschland, 1871 bis 2060 (Stand: 2014)." from http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/02/Abbildungen/a_02_12_ag_20_65_80_d_1871_2060.html?nn=3074114.

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2016c). "Bevölkerung 65 Jahre und älter in Deutschland (Kreisebene), Anteil in Prozent, 2014." from http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/02/Karten/k_02_05_65_plus_2014.html?nn=3074116.

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2016d). "Bevölkerung in Deutschland nach Altersgruppen, 1871 bis 2060." from http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/02/Abbildungen/a_02_18_ag_d_1871_2060_flaech.html?nn=3074114.

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2016e). "Bevölkerung von 25 bis unter 45 Jahren in Deutschland (Kreisebene), Anteil in Prozent, 2014." from http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/02/Karten/k_02_03_25_bis_unter_45jaehrige_2014.html?nn=3074116.

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2016f). "Bevölkerung von 45 bis unter 65 Jahren in Deutschland (Kreisebene), Anteil in Prozent, 2014." from http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/02/Karten/k_02_04_45_bis_unter_65jaehrige_2014.html?nn=3074116.

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2016g). "Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland, 1871 bis 2014." from http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/02/Abbildungen/a_02_15_durchschnittsalter_d_a_b1871.html?nn=3074114.

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2016h). "Medianalter in Deutschland, 1950 bis 2060." from http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/02/Abbildungen/a_02_16_medianalter_d_1950_2060.html?nn=3074114.

Choe, M., Cortes, E., Vonsattel, J. G., Kuo, S. H., Faust, P. L., Louis, E. D. (2016): Purkinje cell loss in essential tremor: Random sampling quantification and nearest neighbor analysis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*,

Chunling, W., Zheng, X. (2016): Review on clinical update of essential tremor. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*,

Cullinane, P. W., Browne, P. J., Leahy, T. K., McGovern, E. M., Counihan, T. J. (2014): Tremor severity is a poor predictor of social disability in patients with essential tremor. *Parkinsonism & related disorders*, 20, 1311-1312

Cutler, J. A., Sorlie, P. D., Wolz, M., Thom, T., Fields, L. E., Roccella, E. J. (2008): Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension*, 52, 818-827

Deuschl, G., Bain, P., Brin, M. (1998): Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. Ad hoc scientific committee. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 13 Suppl. 3, 2-23

Deuschl, G., Elble, R. (2009): Essential tremor - neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24, 2033-2041

Deuschl, G., Petersen, I., Lorenz, D., Christensen, K. (2015): Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 30, 1327-1334

- Deuschl, G., Raethjen, J., Hellriegel, H., Elble, R. (2011): Treatment of patients with essential tremor. *The Lancet. Neurology*, 10, 148-161
- Deuschl, G., Wenzelburger, R., Loffler, K., Raethjen, J., Stolze, H. (2000): Essential tremor and cerebellar dysfunction. Clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain: a journal of neurology*, 123 (Pt 8), 1568-1580
- Diaz, N. L., Louis, E. D. (2010): Survey of medication usage patterns among essential tremor patients: movement disorder specialists vs. general neurologists. *Parkinsonism & related disorders*, 16, 604-607
- Diekmann, A. (2013): *Empirische Sozialforschung Grundlagen, Methoden, Anwendungen*. 7. Auflage, Rowohlt-Taschenbuch-Verlag, Reinbek bei Hamburg
- Diener, H.-C., Weimar, C. (2012): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme Verlag, Stuttgart
- Dogu, O., Sevim, S., Camdeviren, H., Sasmaz, T., Bugdayci, R., Aral, M., Kalegasi, H., Un, S., Louis, E. D. (2003): Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*, 61, 1804-1806
- Eckstein, P. P. (2012): *Angewandte Statistik mit SPSS: Praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler*. 7., überarb. Aufl., Springer Gabler, Wiesbaden
- Elble, R., Bain, P., Forjaz, M. J., Haubenberger, D., Testa, C., Goetz, C. G., Leentjens, A. F., Martinez-Martin, P., Pavy-Le Traon, A., Post, B., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Weintraub, D., Schrag, A. (2013): Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 28, 1793-1800
- Elble, R. J. (2013): What is essential tremor? *Current neurology and neuroscience reports*, 13, 353
- Fahn, S., Tolosa, E., Marin, C. (1993): Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic, J., Tolosa, E., *Parkinson's disease and movement disorders*, 271-280, Williams & Wilkins, Baltimore
- Haubenberger, D., Kalowitz, D., Nahab, F. B., Toro, C., Ippolito, D., Luckenbaugh, D. A., Wittevröngel, L., Hallett, M. (2011): Validation of digital spiral analysis as outcome parameter for clinical trials in essential tremor. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 26, 2073-2080
- Helmchen, C., Hagenow, A., Miesner, J., Sprenger, A., Rambold, H., Wenzelburger, R., Heide, W., Deuschl, G. (2003): Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain: a journal of neurology*, 126, 1319-1332
- Hopfner, F., Erhart, T., Knudsen, K., Lorenz, D., Schneider, S. A., Zeuner, K. E., Deuschl, G., Kuhlenbaumer, G. (2015): Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. *Parkinsonism & related disorders*, 21, 848-851
- Hu, Y., Tang, W., Liu, R., Dong, Z., Chen, X., Pan, M., Yu, S. (2014): Higher prevalence of migraine in essential tremor: a case-control study. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 34, 1142-1149
- Jain, S., Lo, S. E., Louis, E. D. (2006): Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Archives of neurology*, 63, 1100-1104

- Jhunjhunwala, K., Pal, P. K. (2014): The non-motor features of essential tremor: A primary disease feature or just a secondary phenomenon? *Tremor and other hyperkinetic movements* (New York, N.Y.), 4, 255
- Kim, J. S., Oh, Y. S., Park, H. E., Lee, S. H., Park, J. W., Song, I. U., An, J. Y., Park, H. J., Son, B. C., Lee, K. S. (2016): Cardiovascular autonomic dysfunctions in elderly patients with essential tremor: comparison with healthy controls. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 37, 711-716
- Klinik für Neurologie UKSH Campus Kiel (2006): Rekrutierungsbogen ET, Kiel
- Koller, W. C., Busenbark, K., Miner, K. (1994): The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Annals of neurology*, 35, 717-723
- Koller, W. C., Vetere-Overfield, B. (1989): Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology*, 39, 1587-1588
- Kuhlenbäumer, G., Hopfner, F., Deuschl, G. (2014): Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology*, 82, 1000-1007
- LaRoia, H., Louis, E. D. (2011): Association between essential tremor and other neurodegenerative diseases: what is the epidemiological evidence? *Neuroepidemiology*, 37, 1-10
- Lombardi, W. J., Woolston, D. J., Roberts, J. W., Gross, R. E. (2001): Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*, 57, 785-790
- Lorenz, D., Frederiksen, H., Moises, H., Kopper, F., Deuschl, G., Christensen, K. (2004): High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology*, 62, 208-211
- Lorenz, D., Papengut, F., Frederiksen, H., Kopper, F., Klebe, S., Christensen, K., Schreiber, S., Deuschl, G. (2008): Evaluation of a screening instrument for essential tremor. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23, 1006-1012
- Lorenz, D., Poremba, C., Papengut, F., Schreiber, S., Deuschl, G. (2011): The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient- and a community-based cohort. *European journal of neurology*, 18, 972-979
- Lorenz, D., Schwieger, D., Moises, H., Deuschl, G. (2006): Quality of life and personality in essential tremor patients. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21, 1114-1118
- Lou, J. S., Jankovic, J. (1991): Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology*, 41, 234-238
- Louis, E. D. (2001): Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 16, 822-829
- Louis, E. D. (2008): Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*, 31, 139-149
- Louis, E. D. (2009): Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Archives of neurology*, 66, 1202-1208

- Louis, E. D. (2013): The primary type of tremor in essential tremor is kinetic rather than postural: cross-sectional observation of tremor phenomenology in 369 cases. *European journal of neurology*, 20, 725-727
- Louis, E. D. (2014): 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology*, 42, 81-89
- Louis, E. D. (2015a): Essential tremor: A common disorder of Purkinje neurons? *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*,
- Louis, E. D. (2015b): Medication non-adherence in essential tremor. *Parkinsonism & related disorders*, 21, 138-141
- Louis, E. D., Agnew, A., Gillman, A., Gerbin, M., Viner, A. S. (2011): Estimating annual rate of decline: prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82, 761-765
- Louis, E. D., Barnes, L., Albert, S. M., Cote, L., Schneier, F. R., Pullman, S. L., Yu, Q. (2001a): Correlates of functional disability in essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 16, 914-920
- Louis, E. D., Bromley, S. M., Jurewicz, E. C., Watner, D. (2002a): Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology*, 59, 1631-1633
- Louis, E. D., Faust, P. L., Vonsattel, J. P., Honig, L. S., Henchcliffe, C., Pahwa, R., Lyons, K. E., Rios, E., Erickson-Davis, C., Moskowitz, C. B., Lawton, A. (2009): Older onset essential tremor: More rapid progression and more degenerative pathology. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24, 1606-1612
- Louis, E. D., Faust, P. L., Vonsattel, J. P., Honig, L. S., Rajput, A., Robinson, C. A., Rajput, A., Pahwa, R., Lyons, K. E., Ross, G. W., Borden, S., Moskowitz, C. B., Lawton, A., Hernandez, N. (2007): Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain: a journal of neurology*, 130, 3297-3307
- Louis, E. D., Ferreira, J. J. (2010): How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 25, 534-541
- Louis, E. D., Ford, B., Barnes, L. F. (2000): Clinical subtypes of essential tremor. *Archives of neurology*, 57, 1194-1198
- Louis, E. D., Ford, B., Frucht, S., Barnes, L. F., M, X. T., Ottman, R. (2001b): Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Annals of neurology*, 49, 761-769
- Louis, E. D., Ford, B., Wendt, K. J., Cameron, G. (1998a): Clinical characteristics of essential tremor: data from a community-based study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 13, 803-808
- Louis, E. D., Gerbin, M., Galecki, M. (2013a): Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. *European journal of neurology*, 20, 949-954
- Louis, E. D., Hernandez, N., Ionita-Laza, I., Ottman, R., Clark, L. N. (2013b): Does rate of progression run in essential tremor families? Slower vs. faster progressors. *Parkinsonism & related disorders*, 19, 363-366

- Louis, E. D., Jurewicz, E. C., Watner, D. (2003): Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18, 90-93
- Louis, E. D., Michalec, M., Gillman, A. (2014): Shaky drawing: what is the rate of decline during prospective follow-up of essential tremor? *BMJ open*, 4, e004626
- Louis, E. D., Ottman, R. (2006): Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21, 1980-1986
- Louis, E. D., Ottman, R., Hauser, W. A. (1998b): How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 13, 5-10
- Louis, E. D., Rohl, B., Rice, C. (2015): Defining the treatment gap: What essential tremor patients want that they are not getting. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 5, 331
- Louis, E. D., Shungu, D. C., Chan, S., Mao, X., Jurewicz, E. C., Watner, D. (2002b): Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neuroscience letters*, 333, 17-20
- Mancini, M. L., Stracci, F., Tambasco, N., Sarchielli, P., Rossi, A., Calabresi, P. (2007): Prevalence of essential tremor in the territory of Lake Trasimeno, Italy: results of a population-based study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22, 540-545
- Mostile, G., Jankovic, J. (2010): Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 25, 2274-2284
- Ondo, W. G., Lai, D. (2006): Association between restless legs syndrome and essential tremor. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21, 515-518
- Paris-Robidas, S., Brochu, E., Sintès, M., Emond, V., Bousquet, M., Vandal, M., Pilote, M., Tremblay, C., Di Paolo, T., Rajput, A. H., Rajput, A., Calon, F. (2012): Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain: a journal of neurology*, 135, 105-116
- Putzke, J. D., Whaley, N. R., Baba, Y., Wszolek, Z. K., Uitti, R. J. (2006): Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77, 1235-1237
- Raethjen, J., Deuschl, G. (2012): The oscillating central network of essential tremor. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123, 61-64
- Rajput, A. H., Offord, K. P., Beard, C. M., Kurland, L. T. (1984): Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 47, 466-470
- Rohrig, B., du Prel, J. B., Wachtlin, D., Blettner, M. (2009): Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*, 106, 262-268

- Romero, J. P., Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F. (2012): The NEDICES Study: Recent advances in the understanding of the epidemiology of essential tremor. Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.), 2
- Sheskin, D. J. (2004): Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 3rd, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton
- Sinoff, G., Badarny, S. (2014): Mild cognitive impairment, dementia, and affective disorders in essential tremor: a prospective study. Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.), 4, 227
- Stolze, H., Petersen, G., Raethjen, J., Wenzelburger, R., Deuschl, G. (2001): The gait disorder of advanced essential tremor. Brain: a journal of neurology, 124, 2278-2286
- Tanner, C. M., Goldman, S. M., Lyons, K. E., Aston, D. A., Tetrud, J. W., Welsh, M. D., Langston, J. W., Koller, W. C. (2001): Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. Neurology, 57, 1389-1391
- Trillenber, P., Fuhrer, J., Sprenger, A., Hagenow, A., Kompf, D., Wenzelburger, R., Deuschl, G., Heide, W., Helmchen, C. (2006): Eye-hand coordination in essential tremor. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 21, 373-379
- Werner, C. (2012): Das vererbte Zittern - Kieler Forscher finden Genvariante, die das Risiko für einen Essenziellen Tremor verstärkt. Betroffene Hamburger können an Studie teilnehmen. Hamburger Abendblatt, 4. Juli 2012, Hamburg
- Zesiewicz, T. A., Elble, R. J., Louis, E. D., Gronseth, G. S., Ondo, W. G., Dewey, R. B., Jr., Okun, M. S., Sullivan, K. L., Weiner, W. J. (2011): Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 77, 1752-1755

Anhang

Anhang 1: TRIG-Klassifikation des essenziellen Tremors (Deuschl et al. 1998)

A definite ET:

1. Inclusion criteria:
 - i. Tremor: bilateral postural +/- kinetic tremor, involving hands/forearms, that is visible and persistent. (Tremor of other body parts may be present in addition to upper limb tremor. Bilateral tremor may be asymmetric. Tremor is reported by patient to be persistent, although the amplitude may fluctuate. Tremor may or may not produce disability.)
 - ii. Duration: Longer than 5 years
2. Exclusion criteria:
 - i. other abnormal neurologic signs (with the exception of the presence of tremor and Froment's sign, the full neurologic examination should be normal for age)
 - ii. Presence of known causes of enhanced physiologic tremor
 - iii. Concurrent or recent exposure to tremorogenic drugs or the presence of a drug withdrawal state (Many drugs acting on the central nervous system can produce tremor as a side effect. In people, drug induced tremor is most often in the form of action tremor. Subjects should be drug free for a period exceeding the known biologic effect of the drug).
 - iv. Direct or indirect trauma to the nervous system within 3 months preceding the onset of tremor (This includes head injury [direct or indirect], and peripheral injury, if the anatomic distribution is the same as that of the tremor.)
 - v. Historic or clinical evidence of psychogenic origins of tremor. (The definition of psychogenic tremor is itself open to debate. Clinical features that may suggest this are unphysiological variations [$>1\text{Hz}$] in tremor frequency, unusual and inconsistent behavioral characteristics, and spontaneous remission. Psychiatric or social factors may support the diagnosis of psychogenic tremor.
 - vi. Convincing evidence of sudden onset or evidence of stepwise deterioration

B probable ET:

3. Inclusion criteria:
 - i. The same as those for definite essential tremor (Tremor may be confined to other body parts than hands. These may include head and postural tremor of the legs. However, abnormal posture of the head would suggest the presence of dystonic head tremor.)
 - ii. Duration longer than 3 years
4. Exclusion criteria:
 - i. The same as for definite essential tremor.
 - ii. Primary orthostatic tremor (isolated, high-frequency [14-18Hz] bilaterally synchronous tremor of the lower limbs on standing)
 - iii. Isolated voice tremor (because of the difficulty of separating essential tremor of the voice from the speech disturbances of laryngeal dystonia and other dystonias of the vocal apparatus)
 - iv. Isolated position- or task- specific tremors, including occupational tremors and primary writing tremor
 - v. Isolated tongue or chin tremor

C possible ET:

5. Inclusions:
 - i. Type I:
 - a. subjects who satisfy the criteria of def. or probable ET but exhibit other recognizable neurologic disorders, such as parkinsonism, dystonia, myoclonus, peripheral neuropathy, or restless legs syndrome
 - b. subjects who satisfy the criteria of def. or probable ET but exhibit other neurologic signs of uncertain significance not sufficient to make the diagnosis of a recognizable neurologic disorder. Such signs may include mild extrapyramidal features, such as hypomimia, decreased arm swing, or mild bradykinesia.
 - ii. Type II: monosympt. and isolated tremors of uncertain relation to ET. This includes position- or task- specific tremors, such as occupational tremors, primary writing tremor, primary orthostatic tremor, isolated voice tremor, isolated postural leg tremor, and unilat. postural hand tremor.
6. Exclusions:

The excusions are the same as items 2-4 under definite essential tremor. A further form of classification could be whether the tremor is familial or presumed sporadic.

Anhang 2: Rekrutierungsbogen (Klinik für Neurologie UKSH Campus Kiel 2006)

Nachname: _____ Vorname: _____ Geb.datum: _____

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

13.	Wo wurde der Pat. geboren? Stadt/Region/Land	
	Ethnische Zugehörigkeit	<input type="checkbox"/> Afroamerican <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Caucasian <input type="checkbox"/> Hispanic <input type="checkbox"/> other: <hr/> <hr/> <hr/>
	<u>ET - Diagnose</u> ET Diagnose (nach den Konsensuskriterien der Tremor Investigation Group):	<input type="checkbox"/> definitiver ET <input type="checkbox"/> wahrscheinlicher ET <input type="checkbox"/> möglicher ET <input type="checkbox"/> Tremor nicht klassifizierbar <input type="checkbox"/> anderer Tremor :
8.	Wurde die Diagnose ET bereits gestellt?	<input type="checkbox"/> Allgemeinarzt <input type="checkbox"/> Neurologe <input type="checkbox"/> anderer Arzt <input type="checkbox"/> nein, bislang keine Dgn.

9.	Falls ja, in welchem Jahr wurde der ET diagnostiziert?	
10.	Hat der Patient jemals Medikamente für den ET eingenommen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
	Falls ja, welche Medikamente hat der Pat. eingenommen?	<input type="checkbox"/> Propranolol <input type="checkbox"/> andere β - Blocker <input type="checkbox"/> Primidon <input type="checkbox"/> Gabapentin <input type="checkbox"/> Topiramamat <input type="checkbox"/> andere: <hr/> <hr/> <hr/>
	Wie war der Therapieeffekt der Medikation?	<input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> schlecht <input type="checkbox"/> unbekannt
11.	Andere Erkrankungen	<input type="checkbox"/> Hypertension <input type="checkbox"/> Migräne <input type="checkbox"/> Hyperthyreose <input type="checkbox"/> Dystonie <input type="checkbox"/> Restless-legs-Syndrom <input type="checkbox"/> M. Parkinson <input type="checkbox"/> schwere Kopfverletzung in der Vergangenheit <input type="checkbox"/> andere: <hr/> <hr/> <hr/>

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

Anhang 3: Codebuch für die SPSS-Datendatei (eigene Darstellung)

Dieses Codebuch dient der Auflistung und Definition der in der SPSS-Datendatei verwendeten Variablen. Es stellt die verschiedenen Ausprägungsformen und Wertelabels der einzelnen Variablen dar und informiert über die Berechnung abgeleiteter Variablen.

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablen- ursprung	Formel
CodeET_A	Code ET_A	Probandenkennung	-	originär	-
CodeETR	Code ETR				
CodeETC	Code ETC				
CodeQUE	Code QUE				
Codealtern	Code alternativ				
Fam.Nr	Familiennummer				
Datum	Datum	Datum der Untersuchung	TT.MM.JJJJ	originär	-
Name	Name	Kontaktdaten des Probanden	-	originär	-
Vorname	Vorname				
Titel	Titel				
PLZ	Postleitzahl				
Ort	Ort				
Adresse	Adresse				
Tel	Telefonnummer				
geb	Geburtsdatum	Geburtsdatum	TT.MM.JJJJ	originär	-
Geburtsjahr	Geburtsjahr	Geburtsjahr	JJJJ	abgeleitet	XdateYear (geb)
Alter	Alter	Alter bei Untersuchung in Jahren	-	originär	-
Altersdekade	Altersdekade	Alter bei Untersuchung in Dekaden	-	abgeleitet	Alter umkodiert (z.B. 0-10 → 1)
Geschlecht	Geschlecht	Geschlecht	1 = männlich 2 = weiblich	originär	-
THände	Tremor Hände	Handtremor	0 = nein 1 = ja 9999 = nicht verfügbar	originär	-

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablenursprung	Formel
TKopf	Tremor Kopf	Kopftremor	0 = nein 1 = ja 9999 = nicht verfügbar	originär	-
TStimme	Tremor Stimme	Stimmtremor	0 = nein 1 = ja 9999 = nicht verfügbar	originär	-
TBeine	Tremor Beine	Beintremor	0 = nein 1 = ja 9999 = nicht verfügbar	originär	-
Tand	Tremor and	Tremor an einer zuvor nicht genannten Körperregion	0 = nein 1 = ja 9999 = nicht verfügbar	originär	-
TremorLokalisation	Tremor-Lokalisation	Art der Kombination der verschiedenen vom Tremor betroffenen Körperregionen	-	abgeleitet	Zusammenführen der Variablen T Hände, T Kopf, T Stimme, T Beine und T and mittels Concat-Funktion
Anzahl_Lokalisationen	Anzahl Tremorlokalisati- onen	Anzahl der vom Tremor betroffenen Körperregionen	-	abgeleitet	T Hände+T Kopf+T Stimme+ T Beine+T and
TremorDauer	Tremor-Dauer	Dauer des Tremors in Jahren	-	originär	-
TremorDauerDekade	Tremor-Dauer-Dekade	Dauer des Tremors in Dekaden	-	abgeleitet	TremorDauer umkodiert (z.B. 0-10 → 1)
Manifestationsalter	Manifestationsalter	Alter bei Erstauftreten des Tremors	-	originär	-
AS	Alkoholsensitivität	Tremor spricht auf Alkoholkonsum an	0 = nein 1 = ja 8888 = unbekannt 9999 = nicht verfügbar	originär	-

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablenursprung	Formel
FA	Familienanamnese	Familiäre Häufung	0 = nein 1 = ja 8888 = unbekannt 9999 = nicht verfügbar	originär	-
Anzahl	Anzahl	Anzahl Betroffener in der Familie inkl. des Indexpatienten	-	originär	-
Anzahldir	Anzahl direkter Verwandter	Anzahl direkter Verwandter des Indexpatienten	-	originär	-
Ethnizität	Ethnizität	Ethnische Zugehörigkeit	1 = Caucasian 2 = Hispanic	originär	-
TRIGDiagnose	TRIG-Diagnose	Diagnostische Einordnung des Tremors anhand der „TRIG classification of essential tremor“	1 = definite ET 2 = probable ET 3 = possible ET 4 = anderer Tremor 9999 = nicht verfügbar	originär	-
Z.n.ETDiagnose	Z.n. ET-Diagnose	ET in der Vergangenheit bereits diagnostiziert und wenn ja, Angabe des diagnostizierenden Arztes	0 = nein 1 = Neurologie 2 = Allgemeinmedizin 3 = andere Fachrichtung 4 = unbekannte Fachrichtung 9999 = nicht verfügbar	originär	-
DiagnoseJahr	Diagnosejahr	Jahr der Vordiagnosestellung	JJJJ	originär	-
Diagnosealter	Diagnosealter	Alter bei Vordiagnosestellung	-	abgeleitet	Diagnosejahr - Geburtsjahr
SDI	Symptom-Diagnose-Intervall	Zeitabstand in Jahren zwischen Erstmanifestation und Vordiagnosestellung	-	abgeleitet	Diagnosealter - Manifestationsalter

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablenursprung	Formel
AntiTremorMed	Anti-Tremor-Medikation	Einnahme einer Medikation gegen den ET	0 = nein 1 = ja 8888 = unbekannt 9999 = nicht verfügbar	abgeleitet	= 1, falls (AntiTremorMed.1~=0 AntiTremorMed2~=0 AntiTremorMed3~=0), SYSMIS → 0, bei AntiTremorMed.1-3 = 8888/9999: 0 → 8888/9999
AntiTremorMed.1	Anti-Tremor-Medikament 1	Eingenommenes Medikament Nr. 1 gegen den ET	1 = Propranolol 2 = anderer β -Blocker 3 = Primidon 4 = Gabapentin 5 = Topiramamat 6 = andere 7 = unbekannter Name 8888 = unbekannt 9999 = nicht verfügbar	originär	-
AntiTremorMed.2	Anti-Tremor-Medikament 2	Eingenommenes Medikament Nr. 2 gegen den ET	1 = Propranolol 2 = anderer β -Blocker 3 = Primidon 4 = Gabapentin 5 = Topiramamat 6 = andere 7 = unbekannter Name 8888 = unbekannt 9999 = nicht verfügbar	originär	-

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablenursprung	Formel
AntiTremorMed.3	Anti-Tremor-Medikament 3	Eingenommenes Medikament Nr. 3 gegen den ET	1 = Propranolol 2 = anderer β -Blocker 3 = Primidon 4 = Gabapentin 5 = Topiramate 6 = andere 7 = unbekannter Name 8888 = unbekannt 9999 = nicht verfügbar	originär	-
AntiTremorMedKombi	Anti-Tremor-Medikamenten-Kombinationen	Art der Kombination der verschiedenen Medikamente gegen den ET	-	abgeleitet	Zusammenführen der Variablen AntiTremorMed.1-3 mittels Concat-Funktion, falls AntiTremorMed = 1
AntiTremorMed_Anzahl	Anti-Tremor-Medikamenten-Anzahl	Anzahl der gegen den ET eingenommenen Medikamente	-	abgeleitet	Count (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) in AntiTremorMed.1-3, falls AntiTremorMed.1-3 \sim = 8888 & \sim = 9999
TherapieEffekt1	Therapie-Effekt 1	Wirksamkeit des eingenommenen Medikaments Nr. 1 gegen den ET	1 = gut 2 = mittel 3 = schlecht 7777 = nicht vorhanden 8888 = unbekannt 9999 = nicht verfügbar	originär	-
TherapieEffekt2	Therapie-Effekt 2	Wirksamkeit des eingenommenen Medikaments Nr. 2 gegen den ET	1 = gut 2 = mittel 3 = schlecht 7777 = nicht vorhanden 8888 = unbekannt 9999 = nicht verfügbar	originär	-

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablenursprung	Formel
TherapieEffekt3	Therapie-Effekt 3	Wirksamkeit des eingenommen Medikaments Nr. 3 gegen den ET	1 = gut 2 = mittel 3 = schlecht 7777 = nicht vorhanden 8888 = unbekannt 9999 = nicht verfügbar	originär	-
AndereErkrankungen	Andere Erkrankungen	Vorhandensein anderer vordefinierter Erkrankungen	0 = nein 1 = ja 9999 = nicht verfügbar	abgeleitet	=1, falls (Andere Erkrankungen1~=0 Andere Erkrankungen2~=0 Andere Erkrankungen3~=0), SYSMIS → 0, bei AndereErkrankungen1-3 =9999: 0 → 9999
AndereErkrankungen1	Andere Erkrankungen 1	Andere Erkrankung Nr. 1	0 = nein 1 = Hypertension 2 = Migräne 3 = Hyperthyreose 4 = Dystonie 5 = M. Parkinson 6 = Restless-legs-Syndrom 7 = Z.n. Schädel-Hirn-Trauma 9999 = nicht verfügbar	originär	-

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablen- ursprung	Formel
AndereErkrankungen2	Andere Erkrankungen 2	Andere Erkrankung Nr. 2	0 = nein 1 = Hypertension 2 = Migräne 3 = Hyperthyreose 4 = Dystonie 5 = M. Parkinson 6 = Restless-legs-Syndrom 7 = Z.n. Schädel-Hirn-Trauma 9999 = nicht verfügbar	originär	-
AndereErkrankungen3	Andere Erkrankungen 3	Andere Erkrankung Nr. 3	0 = nein 1 = Hypertension 2 = Migräne 3 = Hyperthyreose 4 = Dystonie 5 = M. Parkinson 6 = Restless-legs-Syndrom 7 = Z.n. Schädel-Hirn-Trauma 9999 = nicht verfügbar	originär	-
TremorigeneMed	Tremorigene Medikamente	Einnahme einer potenziell tremorigenen Medikation	0 = nein 1 = ja 9999 = nicht verfügbar	abgeleitet	=1, falls (TremorigeneMed.1~=0 TremorigeneMed.2~=0 TremorigeneMed.3~=0), SYSMIS → 0, bei TremorigeneMed.1-3 =9999: 0 → 9999

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablen- ursprung	Formel
TremorigeneMed.1	Tremorigene Medika- mente 1	Tremorigenes Medikament Nr. 1	0 = nein 1 = L-Thyroxin 2 = Asthma-Medikament 3 = Antidepressiva 4 = Antikonvulsiva 5 = Steroide 6 = andere 9999 = nicht verfügbar	originär	-
TremorigeneMed.2	Tremorigene Medika- mente 2	Tremorigenes Medikament Nr. 2	0 = nein 1 = L-Thyroxin 2 = Asthma-Medikament 3 = Antidepressiva 4 = Antikonvulsiva 5 = Steroide 6 = andere 9999 = nicht verfügbar	originär	-
TremorigeneMed.3	Tremorigene Medika- mente 3	Tremorigenes Medikament Nr. 3	0 = nein 1 = L-Thyroxin 2 = Asthma-Medikament 3 = Antidepressiva 4 = Antikonvulsiva 5 = Steroide 6 = andere 9999 = nicht verfügbar	originär	-
BainSpiraleDom	Bain-Spirale dominante Hand	Grad der Tremorschwere nach Bain und Findley mit- tels Spirografie an der do- minanten Hand	0-9 9999 = nicht verfügbar	originär	-

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablenursprung	Formel
BainSpiraleNdom	Bain-Spirale nicht-dominante Hand	Grad der Tremorschwere nach Bain und Findley mittels Spirografie an der nicht dominanten Hand	0-9 9999 = nicht verfügbar	originär	-
BainSpiraleMax	Bain-Spirale Maximum	Grad der Tremorschwere nach Bain und Findley mittels Spirografie an der schwerer betroffenen Hand	0-9 9999 = nicht verfügbar	abgeleitet	Max (BainSpiraleDom, BainSpiraleNdom)
BainSpiraleMittel	Spiralen-Score-Mittelwert	Grad der Tremorschwere nach Bain und Findley mittels Spirografie als Mittelwert beider Hände	0-9 9999 = nicht verfügbar	abgeleitet	Mean (BainSpiraleDom, BainSpiraleNdom)
FahnA	Fahn A	Punktzahl A der „Tremor Rating Scale“ nach Fahn et al.	0-80 Punkte 9999 = nicht verfügbar	originär	-
FahnB	Fahn B	Punktzahl B der „Tremor Rating Scale“ nach Fahn et al.	0-36 Punkte 9999 = nicht verfügbar	originär	-
FahnC	Fahn C	Punktzahl C der „Tremor Rating Scale“ nach Fahn et al.	0-28 Punkte 9999 = nicht verfügbar	originär	-
FahnGes	Fahn Gesamt	Gesamtpunktzahl der „Tremor Rating Scale“ nach Fahn et al.	0-144 Punkte	abgeleitet	FahnA + FahnB + FahnC
RTra	Ruhetremor rechter Arm	Einzelpunktzahl für den Teil A der „Tremor Rating Scale“ nach Fahn et al.	0-4 Punkte 9999 = nicht verfügbar	originär	-
RTla	Ruhetremor linker Arm				
HTra	Haltetremor rechter Arm				
HTla	Haltetremor linker Arm				
ITra	Intentionstremor rechter Arm				

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablen- ursprung	Formel
ITla	Intentionstremor linker Arm				
RTrb	Ruhetremor rechtes Bein				
RTlb	Ruhetremor linkes Bein				
HTrb	Haltetremor rechtes Bein				
HTlb	Haltetremor linkes Bein				
ITrb	Intentionstremor rechtes Bein				
ITlb	Intentionstremor linkes Bein				
RTr	Ruhetremor Rumpf				
HTr	Haltetremor Rumpf				
RTk	Ruhetremor Kopf				
HTk	Haltetremor Kopf				
Ts	Stimmtremor				
Tz	Zungentremor				
Tg	Gesichtstremor				
EV	Einverständniserklärung	Schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie in der Einverständnis- und Datenschutzerklärung	ja nein	originär	-
EVP1	Einverständnis Punkt 1-7	Zustimmung zu den einzelnen Unterpunkten der Einverständniserklärung	ja nein na = nicht verfügbar	originär	-
EVP2					
EVP3					
EVP4					
EVP5					
EVP6					
EVP7					

Variablenname	Variablenlabel	Variablendefinition	Wertelabels	Variablen- ursprung	Formel
Kommentare	Kommentare	Weitere Informationen (z.B. weitere Erkrankungen, weitere Medikamente, Besonderheiten)	Freitext	originär	-

Anhang 4: Kombinationen auftretender Tremor-Lokalisationen, Häufigkeitstabelle
(eigene Darstellung)

		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	Hände	590	64,9
	Hände + Kopf	141	15,5
	Hände + Stimme	34	3,7
	Hände + Kopf + Stimme	34	3,7
	Hände + Beine	30	3,3
	Hände + andere	10	1,1
	Hände + Kopf + Stimme + Beine + andere	10	1,1
	Hände + Kopf + Stimme + andere	10	1,1
	Hände + Kopf + Beine	10	1,1
	Hände + Kopf + Stimme + Beine	9	1,0
	Hände + Stimme + andere	7	,8
	Hände + Beine + andere	7	,8
	Kopf	6	,7
	Hände + Stimme + Beine + andere	4	,4
	Hände + Kopf + Beine + andere	3	,3
	Hände + Kopf + andere	3	,3
	Hände + Stimme + Beine	1	,1
	Gesamt	909	100,0
	Fehlend	System	4
Gesamt		913	

Anhang 5: Anzahl betroffener Personen in der Familie (inkl. Indexpatient) bei positiver Familienanamnese, Häufigkeitstabelle (eigene Darstellung)

		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	2	252	41,4
	3	174	28,6
	4	110	18,1
	5	37	6,1
	6	20	3,3
	7	5	,8
	8	9	1,5
	10	2	,3
	Gesamt	609	100,0
	unbekannt	1	
Fehlend	nicht verfügbar	5	
Gesamt		6	
Gesamt		615	

Anhang 6: Vordiagnose essenzieller Tremor, Häufigkeitstabelle (eigene Darstellung)

		Häufigkeit	Gültige Prozente
	nein	358	46,7
Gültig	Neurologie	338	44,1
	Allgemeinmedizin	35	4,6
	andere Fachrichtung	6	,8
	Fachrichtung unbekannt	29	3,8
	Gesamt	766	100,0
Fehlend	nicht verfügbar	147	
Gesamt		913	

Anhang 7: Tremorschwere, Häufigkeitstabelle (eigene Darstellung)

		Häufigkeit	Gültige Prozente
	0	1	,1
	1	5	,6
	2	22	2,4
	3	51	5,6
	4	140	15,4
Gültig	5	260	28,7
	6	174	19,2
	7	126	13,9
	8	76	8,4
	9	52	5,7
	Gesamt	907	100,0
Fehlend	nicht verfügbar	6	
Gesamt		913	

Anhang 8: Tremorschwere in Abhängigkeit des Geschlechts, Kreuztabelle (eigene Darstellung)

		Geschlecht		Gesamt	
		männlich	weiblich		
Spiralen-Score	0	Anzahl	0	1	1
		% innerhalb von Geschlecht	,0%	,3%	,1%
	1	Anzahl	2	3	5
		% innerhalb von Geschlecht	,4%	,8%	,6%
	2	Anzahl	7	15	22
		% innerhalb von Geschlecht	1,3%	4,1%	2,4%
	3	Anzahl	28	23	51
		% innerhalb von Geschlecht	5,2%	6,3%	5,6%
	4	Anzahl	73	67	140
		% innerhalb von Geschlecht	13,5%	18,4%	15,5%
	5	Anzahl	156	104	260
		% innerhalb von Geschlecht	28,9%	28,5%	28,7%
	6	Anzahl	109	65	174
		% innerhalb von Geschlecht	20,2%	17,8%	19,2%
	7	Anzahl	82	43	125
		% innerhalb von Geschlecht	15,2%	11,8%	13,8%
	8	Anzahl	52	24	76
		% innerhalb von Geschlecht	9,6%	6,6%	8,4%
	9	Anzahl	31	20	51
% innerhalb von Geschlecht		5,7%	5,5%	5,6%	
Gesamt	Anzahl	540	365	905	
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%	

Anhang 9: Tremorschwere in Abhängigkeit der Familienanamnese, Kreuztabelle
(eigene Darstellung)

		Familienanamnese		Gesamt	
		negativ	positiv		
Spiralen-Score	0	Anzahl	0	1	1
		% innerhalb von Familienanamnese	,0%	,2%	,1%
	1	Anzahl	1	4	5
		% innerhalb von Familienanamnese	,4%	,7%	,6%
	2	Anzahl	8	12	20
		% innerhalb von Familienanamnese	2,9%	2,0%	2,3%
	3	Anzahl	15	35	50
		% innerhalb von Familienanamnese	5,5%	5,7%	5,6%
	4	Anzahl	51	86	137
		% innerhalb von Familienanamnese	18,5%	14,1%	15,5%
	5	Anzahl	90	163	253
		% innerhalb von Familienanamnese	32,7%	26,7%	28,6%
	6	Anzahl	42	130	172
		% innerhalb von Familienanamnese	15,3%	21,3%	19,4%
	7	Anzahl	26	96	122
		% innerhalb von Familienanamnese	9,5%	15,7%	13,8%
	8	Anzahl	26	48	74
		% innerhalb von Familienanamnese	9,5%	7,9%	8,4%
9	Anzahl	16	35	51	
	% innerhalb von Familienanamnese	5,8%	5,7%	5,8%	
Gesamt	Anzahl	275	610	885	
	% innerhalb von Familienanamnese	100,0%	100,0%	100,0%	

Anhang 10: Anti-Tremor-Medikamente, Häufigkeitstabelle (eigene Darstellung)

		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	Propranolol	247	43,8
	anderer β -Blocker	73	12,9
	Primidon	111	19,7
	Gabapentin	13	2,3
	Topiramate	15	2,7
	andere	79	14,0
	unbekannter Name	26	4,6
	Gesamt	564	100,0

Anhang 11: Mono- und Mehrfachtherapie des ET, Häufigkeitstabelle (eigene Darstellung)

	Häufigkeit	Gültige Prozente
Propranolol	162	38,7
anderer β -Blocker	53	12,6
Propranolol + Primidon	43	10,3
Primidon	34	8,1
andere	32	7,6
unbekannter Name	23	5,5
Propranolol + Primidon + andere	10	2,4
anderer β -Blocker + andere	6	1,4
Propranolol + andere	6	1,4
Propranolol + Primidon + Topiramate	5	1,2
anderer β -Blocker + Primidon	5	1,2
Propranolol + andere + andere	5	1,2
Propranolol + Primidon + Gabapentin	4	1,0
andere + andere	3	,7
Topiramate	3	,7
Gültig Propranolol + Primidon + unbekannter Name	2	,5
Propranolol + anderer β -Blocker + Primidon	2	,5
Gabapentin	2	,5
Primidon + andere	2	,5
Primidon + Topiramate	2	,5
anderer β -Blocker + andere + andere	2	,5
Propranolol + anderer β -Blocker	2	,5
Propranolol + Gabapentin + Topiramate	2	,5
Propranolol + Gabapentin	2	,5
andere + unbekannter Name	1	,2
Propranolol + anderer β -Blocker + andere	1	,2
Topiramate + andere	1	,2
Primidon + Gabapentin + Topiramate	1	,2
anderer β -Blocker + Gabapentin	1	,2
anderer β -Blocker + Primidon + Gabapentin	1	,2
Propranolol + Topiramate	1	,2
Gesamt	419	100,0

Anhang 12: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Anti-Tremor-Medikation, Kreuztabelle (eigene Darstellung)

		Anti-Tremor-Medikation		Gesamt	
		nein	ja		
Spiralen-Score	0	Anzahl	0	1	1
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	,0%	,2%	,1%
	1	Anzahl	2	3	5
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	,4%	,7%	,6%
	2	Anzahl	16	6	22
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	3,3%	1,4%	2,4%
	3	Anzahl	33	17	50
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	6,8%	4,1%	5,5%
	4	Anzahl	100	39	139
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	20,7%	9,4%	15,4%
	5	Anzahl	156	102	258
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	32,2%	24,5%	28,6%
	6	Anzahl	84	89	173
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	17,4%	21,3%	19,2%
	7	Anzahl	55	71	126
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	11,4%	17,0%	14,0%
	8	Anzahl	27	48	75
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	5,6%	11,5%	8,3%
9	Anzahl	11	41	52	
	% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	2,3%	9,8%	5,8%	
Gesamt	Anzahl	484	417	901	
	% innerhalb von Anti-Tremor-Medikation	100,0%	100,0%	100,0%	

Anhang 13: Therapie-Effekt der Medikamente Propranolol, andere β -Blocker und Primidon, Kreuztabelle (eigene Darstellung)

			Anti-Tremor-Medikament		
			Propranolol	anderer β -Blocker	Primidon
Therapie-Effekt	gut	Anzahl	101	21	36
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikament	46,8%	38,2%	39,6%
	mittel	Anzahl	5	3	6
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikament	2,3%	5,5%	6,6%
	schlecht	Anzahl	110	31	49
		% innerhalb von Anti-Tremor-Medikament	50,9%	56,4%	53,8%
Gesamt	Anzahl	216	55	91	
	% innerhalb von Anti-Tremor-Medikament	100,0%	100,0%	100,0%	

Anhang 14: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen, Kreuztabelle (eigene Darstellung)

		Andere Erkrankungen		Gesamt	
		nein	ja		
Spiralen-Score	0	Anzahl	1	0	1
		% innerhalb von Andere Erkrankungen	,2%	,0%	,1%
	1	Anzahl	4	1	5
		% innerhalb von Andere Erkrankungen	,6%	,4%	,6%
	2	Anzahl	17	5	22
		% innerhalb von Andere Erkrankungen	2,6%	1,9%	2,4%
	3	Anzahl	41	10	51
		% innerhalb von Andere Erkrankungen	6,4%	3,8%	5,6%
	4	Anzahl	105	35	140
		% innerhalb von Andere Erkrankungen	16,3%	13,3%	15,4%
	5	Anzahl	189	71	260
		% innerhalb von Andere Erkrankungen	29,3%	27,0%	28,7%
	6	Anzahl	126	48	174
		% innerhalb von Andere Erkrankungen	19,6%	18,3%	19,2%
	7	Anzahl	79	47	126
		% innerhalb von Andere Erkrankungen	12,3%	17,9%	13,9%
	8	Anzahl	49	27	76
		% innerhalb von Andere Erkrankungen	7,6%	10,3%	8,4%
	9	Anzahl	33	19	52
	% innerhalb von Andere Erkrankungen	5,1%	7,2%	5,7%	
Gesamt	Anzahl	644	263	907	
	% innerhalb von Andere Erkrankungen	100,0%	100,0%	100,0%	

Anhang 15: Tremorigene Medikation in Abhängigkeit des Geschlechts, Kreuztabelle
(eigene Darstellung)

		Geschlecht			
		männlich	weiblich	Gesamt	
Tremorigene Medikamente	L-Thyroxin	Anzahl	12	42	54
		% innerhalb von Geschlecht	15,6%	47,7%	32,7%
	Asthma-Medikament	Anzahl	24	20	44
		% innerhalb von Geschlecht	31,2%	22,7%	26,7%
	Antidepressiva	Anzahl	21	17	38
		% innerhalb von Geschlecht	27,3%	19,3%	23,0%
	Antikonvulsiva	Anzahl	8	4	12
		% innerhalb von Geschlecht	10,4%	4,5%	7,3%
	Steroide	Anzahl	7	5	12
		% innerhalb von Geschlecht	9,1%	5,7%	7,3%
	andere	Anzahl	5	0	5
		% innerhalb von Geschlecht	6,5%	,0%	3,0%
	Gesamt	Anzahl	77	88	165
		% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Anhang 16: Tremorschwere in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer tremorigenen Medikation, Kreuztabelle (eigene Darstellung)

		Tremorigene Medikamente		Gesamt	
		nein	ja		
Spiralen-Score	0	Anzahl	1	0	1
		% innerhalb von Tremorigene Medikamente	,1%	,0%	,1%
	1	Anzahl	5	0	5
		% innerhalb von Tremorigene Medikamente	,7%	,0%	,6%
	2	Anzahl	19	3	22
		% innerhalb von Tremorigene Medikamente	2,5%	2,2%	2,4%
	3	Anzahl	46	5	51
		% innerhalb von Tremorigene Medikamente	6,0%	3,6%	5,6%
	4	Anzahl	121	19	140
		% innerhalb von Tremorigene Medikamente	15,7%	13,8%	15,4%
	5	Anzahl	226	34	260
		% innerhalb von Tremorigene Medikamente	29,4%	24,6%	28,7%
	6	Anzahl	144	30	174
		% innerhalb von Tremorigene Medikamente	18,7%	21,7%	19,2%
	7	Anzahl	104	22	126
		% innerhalb von Tremorigene Medikamente	13,5%	15,9%	13,9%
	8	Anzahl	58	18	76
		% innerhalb von Tremorigene Medikamente	7,5%	13,0%	8,4%
	9	Anzahl	45	7	52
	% innerhalb von Tremorigene Medikamente	5,9%	5,1%	5,7%	
Gesamt	Anzahl	769	138	907	
	% innerhalb von Tremorigene Medikamente	100,0%	100,0%	100,0%	

Anhang 17: Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und das Landeszentrum für Datenschutz (2001)

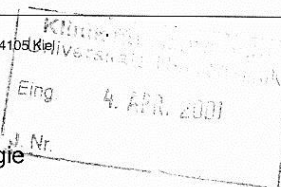
**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**



ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Herrn
Prof. Dr. med. G. Deuschl
Direktor der Klinik für Neurologie
Niemannsweg 147
24105 Kiel



Schwanenweg 20
D-24105 Kiel
Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum:
3.4.2001

AZ: A 143/00

Studienplan:

Genbank Essentieller Tremor

(Studienprotokoll, überarbeitete Probandeninformation und Einverständniserklärung, Erfassungsbogen)

Antragsteller:

Prof. Dr. Deuschl, Klinik für Neurologie der CAU zu Kiel

Datum des

Erstantrages: 17.8.2000

Datum des

überarb. Antrages: 23.3.2001

Bestätigung

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Zusätzlich wurde eine Stellungnahme vom Unabhängigen Landeszentrum für Datenschutz Schleswig-Holstein eingeholt.

Die Kommission und das Landeszentrum für Datenschutz stimmen darin überein, daß gegen die Etablierung dieser Genbank und gegen die Durchführung dieser Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

J. Schaub

Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

Anhang 18: Ergänzende Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (2011)

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33

Datum:

Prof. Dr. Dr. G. Kuhlenbäumer
Klinik für Neurologie
UKSH, Campus Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 41
24105 Kiel

28.11.2011

AZ: A 156/03 (bitte stets angeben)
Studienplan: **PopGen - „essentieller Tremor“**
In Bezug auf:
AZ: A 143/00
Studienplan: **Genbank Essentieller Tremor**
AZ: B 287/07
Studienplan: **GENEPARK**
Ihre E-Mail
vom: **24.11.2011**


Sehr geehrter Herr Kollege Kuhlenbäumer,

die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel nimmt die aktuelle Patienteninformation und Einverständniserklärung zu dem Teilprojekt „PopGen -essentieller Tremor“ zu Kenntnis.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Patienteninformation und Einverständniserklärung keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken. Bitte kennzeichnen Sie diese noch mit einem aktuellen Versionsdatum.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Anhang 19: Patientenaufklärung und Einverständniserklärung



Institut für Experimentelle Medizin, Abteilung Molekulare Neurobiologie,
Prof. Dr. Dr. G. Kuhlenbäumer

Prof. Dr. Dr. G. Kuhlenbäumer
Institut für Experimentelle Medizin
Abt. Molekulare Neurobiologie
c/o Klinik für Neurologie
Arnold-Heller Str. 3
D-24105 Kiel
Zugang über: Schittenhelmstr. 10
Raum 107, 4ter Stock

Exzellenz im Norden



Bearbeiter/in, Zeichen

Mail, Telefon, Fax

g.kuhlenbaeumer@neurologie.uni-kiel.de
+49431 597-8806
+49431 597-8812

Kiel, den 3. Juni 2016

Identifizierung genetischer und epigenetischer Ursachen neurologischer Krankheiten

Forschungsprojekt der gemeinsamen Arbeitsgruppe Neurologische Genetik des Instituts für Experimentelle Medizin (Leiter: Prof. Dr. med. Dr. G. Kuhlenbäumer) und der Klinik für Neurologie (Leiter: Prof. Dr. med. G. Deuschl) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

enthalten sind:

- Aufklärungsbogen
- Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung
- Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Wenn Sie in einer anderen Klinik als dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Standort Kiel gebeten werden, an diesem Forschungsprojekt teilzunehmen, so besteht eine Zusammenarbeit zwischen Ihrer Klinik und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. In diesem Fall bitten wir Sie, wenn Sie an der Studie teilnehmen wollen, auch die Schweigepflichtsentscheidung zu unterzeichnen, damit Ihre persönlichen- und Krankheits-Daten an die Forschungsleiter übermittelt werden können.

Erklärung von wichtigen Fachbegriffen, die im Text auftauchen:

Genetik: Vererbungslehre

DNA: Chemische Struktur, welche die Erbinformation trägt. Die DNA kann aus weißen Blutzellen gewonnen werden.

Epigenetik: Lehre von im weiteren Sinn erblichen Merkmalen, die nicht durch eine Veränderung der DNA Erbinformation weitergegeben werden.

Gen: Abschnitt der DNA, der die Erbinformation für einen Baustein (Eiweiß) trägt.

Genom: Gesamtheit aller Gene, d.h. die gesamte DNA des Menschen.

Aufklärungsbogen für das Projekt: Identifizierung genetischer und epigenetischer Ursachen neurologischer Krankheiten

Forschungsleiter:

Prof. Dr. med. Dr. G. Kuhlenbäumer (g.kuhlenbaeumer@neurologie.uni-kiel.de;

Tel: 0431/5978806)

Prof. Dr. med. G. Deuschl (g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de; Tel: 0431/5978501)

Die Teilnahme an diesem Projekt ist absolut freiwillig. Wenn Sie nicht teilnehmen, entstehen für Sie KEINE Nachteile bei der Diagnose oder Behandlung Ihrer Krankheit. Ergebnisse dieses Projekts helfen Ihnen höchstwahrscheinlich nicht bei der Diagnose oder Behandlung Ihrer Krankheit. Mit dieser Untersuchung unterstützen Sie die Suche nach den Krankheitsursachen. Die Ergebnisse werden wahrscheinlich dabei helfen neue, auf eine Heilung zielende Behandlungsverfahren zu entwickeln. Sie können jederzeit Ihre Zustimmung zu dieser Untersuchung zurückziehen. Hieraus entstehen für Sie keine Nachteile. Die Blut/DNA-Probe und Ihre Daten werden dann vernichtet.

1. Worum geht es bei diesem Forschungsprojekt?

Die meisten Krankheiten des Menschen sind zu einem Teil durch die Umwelt (z.B. Ernährung, Gifte, Bakterien und viele andere Faktoren) und zum anderen Teil durch eine erbliche Veranlagung verursacht. Die erbliche Veranlagung bedingt, dass bei genau gleicher Umweltbelastung der eine Mensch eine bestimmte Krankheit bekommt, d.h. empfänglich für die Krankheit ist, der andere aber nicht. Bei einigen Krankheiten spielt die vererbte Empfänglichkeit nur eine geringe Rolle (z.B. Hirnhautentzündung). Andere Krankheiten sind dagegen so gut wie vollständig vererbbar, d.h. dass jeder der in seiner DNA die Erbanlage für diese Krankheit trägt auch erkrankt (z.B. erblicher Veitstanz). Bei den meisten häufigen neurologischen Krankheiten spielen sowohl vererbte als auch Umweltfaktoren eine Rolle in der Krankheitsentstehung.

Ziel dieses Projekts ist es, vererbte Faktoren in der Entstehung von neurologischen Krankheiten zu finden. Hierbei beziehen wir auch bereits bekannte Umweltfaktoren mit in die Untersuchung ein. Die häufigsten Krankheiten in diesem Projekt sind: Parkinson-Krankheit, Essentieller Tremor, Krampfleiden und Schlaganfall. Diese Krankheiten sind meistens „genetisch komplex“, d.h. dass viele verschiedene Gene eine Rolle spielen, aber auch, dass der Effekt jedes einzelnen Gens meist klein ist und bei verschiedenen Personen unterschiedliche Gene eine Rolle spielen. Daher kann man mit Hilfe der Genetik nicht feststellen unter welcher Krankheit man leidet oder vorhersagen, ob man eine Krankheit in der Zukunft bekommen wird. Trotzdem ist es sehr wichtig die Genetik dieser Krankheiten zu erforschen. Nur durch die Kenntnis der Krankheitsentstehung wird es möglich werden, eine heilende Behandlung zu finden.

In seltenen Fällen können dieselben Krankheiten aber auch durch wenige Gene oder nur ein einziges Gen verursacht werden („monogen“). In diesen Fällen erkranken viele, oder gar alle Personen, welche die krankheitsverursachende Genveränderung tragen. Diese Patienten sind selten, aber für unser Projekt besonders wichtig. Erstens kann in diesen Fällen – sofern man die genetische Ursache, z.B. durch dieses Projekt gefunden hat – mit Hilfe eines Gentests bestimmt werden, welche Krankheit man hat. Zweitens kann die Krankheitsentstehung viel einfacher als bei „genetisch komplexen“ Krankheiten weiter im Labor untersucht werden. Vermutlich „monogene“ Krankheiten werden in diesem Projekt nur dann untersucht, wenn wir als Experten der Meinung sind, dass kein bisher bekanntes Krankheitsgen die Ursache sein kann. Bekannte Krankheitsgene werden vor Ihrer Teilnahme gegebenenfalls durch entsprechende diagnostische (Gen)Untersuchungen ausgeschlossen.

Darüber hinaus untersuchen wir epigenetische Merkmale. Als epigenetisch bezeichnet man alle im weiteren Sinn vererbten Merkmale, die nicht durch eine direkte Veränderung der Erbinformation der DNA zustande kommen. Hierunter fallen vor allem chemische „Zusatzinformationen“ an der DNA („Methylierung“) und chemische Veränderungen der Eiweiße, welche die DNA „verpacken“ („Histon-Modifikationen“). Diese Veränderungen sind weniger stabil als die DNA selbst, stärker durch Umweltfaktoren beeinflusst und daher oft nur im geringeren Maße erblich als der DNA-„Bauplan“.

2. Wie werden die Proben und krankheitsbezogene Daten gewonnen und verwendet?

Wir benötigen von Ihnen eine normale Blutprobe (30 ml), aus der wie die Erbsubstanz DNA gewinnen. Darüber hinaus benötigen wir Angaben zu Ihrer Krankheit, die durch die Ärztin/den Arzt erhoben und aus

den Krankenakten entnommen werden. Angaben von anderen Ärzten werden nur verwendet, wenn Sie der Schweigepflichtsentbindung zugestimmt haben.

Die Erbinformation, d.h. der grundsätzliche Bauplan unseres Körpers, ist in der DNA gespeichert. Diese Erbinformation lesen wir mit biochemischen Methoden, die man als „DNA-Sequenzierung“ bezeichnet. Die Erbinformation unterscheidet sich geringfügig von Mensch zu Mensch. Dies ist der genetische Grund, warum wir alle verschieden sind. Diese Unterschiede bestimmen auch darüber mit, warum ein Mensch eine bestimmte Krankheit bekommt und ein anderer nicht. Daher suchen wir nach diesen Unterschieden. Hierbei können entweder nur einzelne Stellen (sogenannte „SNPs“), einzelne Gene oder aber seit kurzem auch das Genom, d.h. die gesamte DNA des Individuums untersucht werden. Die Untersuchung einzelner Gene erfolgt überwiegend zielgerichtet („hypothesengetrieben“), d.h. man glaubt aufgrund von Vorkenntnissen, dass das untersuchte Gen mit der Krankheit in Zusammenhang steht. Untersucht man das gesamte Genom, so erfolgt die Auswertung dagegen meist „hypothesenfrei“ oder „datengetrieben“. Darunter versteht man, dass man unabhängig von Vorkenntnissen nach Veränderungen sucht, die entweder bei Patienten häufiger vorkommen als bei Kontrollpersonen ohne die Krankheit oder aber gar nur bei Patienten vorkommen. Dies hat den großen Vorteil, dass man auch krankheitsverursachende Gene finden kann, von denen man eine Rolle in der Krankheitsentstehung nicht bereits vorher vermutete. Wir werden in Ihren Genen nur nach solchen Gen-Veränderungen suchen, die mit Ihrer neurologischen Krankheit in Verbindung stehen. Trotzdem kann man nicht mit absoluter Sicherheit ausschließen, dass wir durch Zufall auch andere für Sie eventuell wichtige Veränderungen finden. Wie wir damit umgehen, wird im nächsten Abschnitt erklärt. Die Methoden epigenetischer Untersuchungen entwickeln sich zurzeit rasant. Daher ist es nicht möglich die genauen Untersuchungsmethoden anzugeben.

Darüber hinaus möchten wir Ihre anonymisierte DNA-Probe und die daraus gewonnenen Ergebnisse für andere biomedizinische Forschungsprojekte und aus diesem Projekt resultierende Folgeprojekte nutzen. Hiermit räumen Sie der medizinischen Forschung eine sehr weitgehende Befugnis ein. Deswegen können Sie in der Einwilligungserklärung diesem Punkt zustimmen oder ihn ablehnen.

3. Was sind die Risiken dieses Forschungsprojekts?

Es bestehen nicht mehr Risiken als bei jeder anderen Blutentnahme auch. Manchmal entsteht an der Einstichstelle ein Bluterguss (blauer Fleck). Extrem selten kann es zu Nebenwirkungen wie einer Entzündung der Einstichstelle oder einer Nervenschädigung kommen.

4. Was sind die Vorteile der Teilnahme an diesem Forschungsprojekt?

Ergebnisse dieses Projekts helfen Ihnen höchstwahrscheinlich nicht bei der Diagnose oder Behandlung Ihrer Krankheit. Mit dieser Untersuchung unterstützen Sie die Suche nach den Krankheitsursachen. Die Ergebnisse werden wahrscheinlich dabei helfen neue, auf eine Heilung zielende Behandlungsverfahren zu entwickeln. In sehr seltenen Fällen, in denen eine neurologische Krankheit nur durch ein Gen bedingt ist („monogen“) kann dieses Projekt zur Aufklärung der Krankheitsursache führen. Darüber hinaus können zufällig, d.h. obwohl wir nicht danach suchen, für Ihre Gesundheit relevante Erbinformationen gefunden werden. Wie wir damit umgehen erfahren Sie in den folgenden Abschnitten.

5. Was wird getan, um sicherzustellen, dass Informationen über mich vertraulich bleiben?

Ihre Blutprobe wird sofort nach der Abnahme mit einer fortlaufenden Nummer („Code“), aber NICHT Ihrem Namen, versehen. Die Nummer ist auf der Einverständniserklärung verzeichnet, auf der Ihre personenidentifizierenden Daten (Vor- und Nachname, Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer) stehen. Die Einverständniserklärung wird separat von den genetischen und krankheitsbezogenen Daten aufbewahrt. Die Nummer und ihre personenidentifizierenden Daten werden in eine Liste eingetragen, die auf einem Computer gespeichert wird, der nicht mit dem Internet verbunden ist. Nur die Forschungsleiter und zwei weitere direkt von ihnen beauftragte zum Schweigen verpflichtete Personen führen die Liste und können diese einsehen. Alle anderen Mitarbeiter, z.B. Mitarbeiter im Labor, erfahren AUSSCHLIESSLICH den „Code“ der DNA Probe. Personenidentifizierende Daten und genetische Daten werden mit einer Ausnahme nicht zusammengebracht: Wenn Sie aus damit einverstanden sind/es wünschen, dass wir Sie aus wissenschaftlichen oder medizinischen Gründen erneut kontaktieren, so benötigen wir Ihre personenidentifizierenden Daten dazu. Die möglichen Gründe für eine solche erneute Kontaktaufnahme sind in Abschnitt 6 näher erläutert.

Da für die Erforschung genetischer Krankheitsursachen meist sehr viele Patienten- und Kontrollpersonen notwendig sind, führen wir Forschungsprojekte mit in- und ausländischen Kooperationspartnern durch. Dies

bedingt, dass DNA, krankheitsbezogene Daten und Forschungsergebnisse auch Kooperationspartnern zugänglich sind, bzw. bei diesen gelagert werden können. In der Einverständniserklärung können Sie entscheiden, ob Sie dem zustimmen. Personenidentifizierende Daten werden NIEMALS an die Kooperationspartner oder Dritte weitergegeben.

Die DNA jedes Menschen ist einzigartig. Kennt man die DNA-Sequenz eines Menschen und hat eine DNA-Probe desselben Menschen, so kann diese einander zuordnen.

Die Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen müssen in Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Hierbei kann es sein, dass Sequenzabschnitte, niemals aber die ganze Genomsequenz in die Veröffentlichung einfließen. Personenidentifizierende Daten kommen in den wissenschaftlichen Publikationen NIEMALS vor.

Für diagnostische Gentests gilt, dass diese in Deutschland aufgrund des Gendiagnostikgesetzes bei Abschluss einer Kranken-, Lebens-, Berufsunfähigkeits- oder Pflegeversicherung nicht angegeben werden müssen, es sei denn, die Versicherungssumme übersteigt 300.000 € insgesamt oder 30.000 €/Jahr. Für wissenschaftliche Daten gibt es zurzeit keine gesetzliche Regelung. Daher können Nachteile beim Versicherungsabschluss aufgrund zukünftiger gesetzlicher Regelungen, auch wenn dies extrem unwahrscheinlich ist, nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

6. Was passiert, wenn etwas Auffälliges in meinen Genen gefunden wird?

Bis das Projekt wissenschaftliche Daten liefert, dauert es meist mehrere Jahre.

Genetische Veränderungen, die sich auf „genetisch komplexe“ Krankheiten beziehen werden nicht mitgeteilt. Die Effekte dieser Veränderungen sind so klein, dass ihre Kenntnis für den einzelnen Patienten und auch seinen betreuenden Ärztin/Arzt von keinerlei Bedeutung ist, ja sogar irreführend sein kann. Es kann aber sein, dass aus wissenschaftlichen Gründen eine erneute Kontaktaufnahme wünschenswert ist, um weitere Untersuchungen durchzuführen. Ein Beispiel: Viele Parkinson-Patienten können schlecht riechen. Ein Riechtest gehört aber nicht zur Standard-Untersuchung. Sollten wir nun bei wenigen Patienten, bei denen das Riechen getestet wurde eine Gen-Veränderung finden, von der wir denken, dass sie für die Riechstörung verantwortlich ist, so wäre es wichtig alle Patienten mit der Gen-Veränderung und eine gewisse Anzahl von Patienten ohne die Veränderung auf eine Riechstörung zu untersuchen. In der Einverständniserklärung können Sie entscheiden, ob Sie damit einverstanden sind, aufgrund genetischer Veränderungen für wissenschaftliche Fragestellungen kontaktiert zu werden.

Anders ist es, wenn wir eine genetische Veränderung finden, die möglicherweise die Hauptursache Ihrer neurologischen Krankheit ist („monogen“). Solche Veränderungen bedingen meist auch ein stark erhöhtes Krankheitsrisiko für Ihre Kinder. In der Einverständniserklärung können Sie entscheiden ob Sie über eine solche genetische Veränderung die Ihre neurologische Krankheit betrifft informiert werden wollen. Darüber hinaus ist es auch möglich, dass wir zufällig eine genetische Veränderung finden, die bedingt, dass Sie oder Ihre Kinder ein sehr hohes Risiko haben an einer anderen Krankheit zu erkranken. Nach solchen Veränderungen suchen wir nicht gezielt, daher ist es unwahrscheinlich, dass wir sie finden. In der Einverständniserklärung können Sie entscheiden ob Sie über eine solche genetische Veränderung die andere Krankheiten betreffen informiert werden wollen.

Entscheiden Sie sich dafür über krankheitsrelevante Ergebnisse informiert zu werden, so werden Sie vor der Mitteilung noch einmal durch einen Facharzt für Humangenetik beraten. Da wir nur nach neuen Krankheitsgenen suchen, ist es äußerst unwahrscheinlich, aber nicht vollkommen ausgeschlossen, dass die Kenntnis der genetischen Veränderung auch unmittelbare Auswirkungen auf die Behandlung Ihrer Krankheit haben könnte.

7. Kann ich die Teilnahme an dem Forschungsprojekt beenden?

Sie können jederzeit die Teilnahme beenden. Die personenidentifizierenden Daten werden dann sofort vernichtet. Die anonymisierte DNA Probe und Forschungsergebnisse werden vernichtet, soweit dies möglich ist.

8. Kann ich bestimmte Verwendungszwecke ausschließen?

Sie können bestimmte Verwendungszwecke Ihrer Blut/DNA-Probe ausschließen. Einen entsprechenden Punkt finden Sie in der Einverständniserklärung.

9. Wissenschaftliche und kommerzielle Nutzung der Forschungsergebnisse

Die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts werden in wissenschaftlichen Zeitschriften und auf Konferenzen veröffentlicht. Diese Veröffentlichungen werden keinerlei personenidentifizierende Daten enthalten. In seltenen Fällen ist es möglich, dass die Forschungsergebnisse kommerziell genutzt, z.B. patentiert werden. An einem möglichen kommerziellen Nutzen werden Sie nicht beteiligt.

10. Weitere Informationen

Wir bitten Sie, alle Fragen zu dem Forschungsprojekt mit der/dem untersuchenden Ärztin/Arzt zu besprechen. Weitergehende Fragen können Sie an die Forschungsleiter richten. Bitte nehmen Sie diese Aufklärung mit nach Hause und bewahren Sie auf, damit Sie sich jederzeit informieren können und die Kontaktadressen zur Hand haben.

Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung zur Teilnahme an dem Projekt (2 Seiten):

**Identifizierung genetischer und epigenetischer Ursachen
neurologischer Krankheiten**

Forschungsleiter: Prof. Dr. med. Dr. Gregor Kuhlenbäumer, Institut für Experimentelle Medizin und Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel und Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Standort Kiel.

Diese Einverständniserklärung ist nur in Zusammenhang mit der fünfseitigen Aufklärung zu diesem Projekt und einem Gespräch mit der Ärztin/dem Arzt gültig.

Code des Forschungsteilnehmers: **GK00001**

Vorname:

Name:

Geburtsdatum:

Adresse:

Telefonnummer:

e-mail:

Ich stimme der Teilnahme an dem oben genannten Forschungsprojekt und damit im einzelnen folgenden Punkten zu:

ja nein

Ich stimme der Entnahme von 30 ml Blut und der Verwendung krankheitsbezogener Informationen in dem Forschungsprojekt zu.

ja nein

Ich stimme der erneuten Kontaktaufnahme zu wissenschaftlichen Zwecken aufgrund genetischer Befunde zu.

ja nein

Ich möchte über genetische Ergebnisse, die für die Feststellung oder Behandlung meiner neurologischen Krankheit wichtig sind informiert werden.

ja nein

Ich möchte über genetische Ergebnisse, die für die Feststellung oder Behandlung einer anderen Krankheit wichtig sind informiert werden. Nach solchen genetischen Veränderungen wird in diesem Projekt NICHT gesucht.

ja nein

Ich stimme der anonymen Weitergabe von DNA, genetischen Ergebnissen und krankheitsbezogenen Daten an wissenschaftliche Kooperationspartner zu. Personenidentifizierende Daten werden NIEMALS weitergegeben.

ja nein

Ich stimme der Verwendung meiner anonymisierten DNA, krankheitsbezogener Daten und Ergebnisse dieses Projekts in anderen biomedizinischen Forschungsprojekten einverstanden, die der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen der biomedizinischen Forschung am Menschen folgen.

ja nein

Ich entbinde folgende Ärzte gegenüber Herrn Prof. Kuhlenbäumer, Herrn Prof. Deuschl und deren unter Schweigepflicht stehenden ärztlichen Mitarbeitern von der Schweigepflicht:

Ich möchte nicht, dass meine Probe oder die erhobenen Daten oder Forschungsergebnisse für folgende Zwecke verwendet werden:

Erklärung zum Datenschutz**Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei diesem Forschungsvorhaben personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde und aus meiner DNA gewonnene Informationen über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an dem Forschungsvorhaben folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an dem Forschungsvorhaben teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern beim Universitätsklinikum Schleswig-Holstein aufgezeichnet werden. Sofern ich dem oben zugestimmt habe, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an wissenschaftliche Kooperationspartner weitergegeben werden.
2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an dem Forschungsvorhaben teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Alle nicht personenbezogenen Daten und Forschungsergebnisse werden gelöscht, soweit es zum Zeitpunkt des Widerrufs möglich ist.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch des Forschungsvorhabens mindestens 20 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche Fristen dem entgegenstehen.

Eine Kopie dieser Aufklärung und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt in der Studienstelle.

Code des Forschungsteilnehmers: **GK00001**

Name des Forschungsteilnehmers in Druckbuchstaben

Ort, Datum (vom Teilnehmer einzutragen)

Unterschrift Teilnehmer

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Forschungsteilnehmers eingeholt.

Name des Studienarztes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Studienarztes

Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung zur Teilnahme an dem Projekt (2 Seiten):

**Identifizierung genetischer und epigenetischer Ursachen
neurologischer Krankheiten**

Forschungsleiter: Prof. Dr. med. Dr. Gregor Kuhlenbäumer, Institut für Experimentelle Medizin und Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel und Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Standort Kiel.

Diese Einverständniserklärung ist nur in Zusammenhang mit der fünfseitigen Aufklärung zu diesem Projekt und einem Gespräch mit der Ärztin/dem Arzt gültig.

Code des Forschungsteilnehmers: **K00001**

Vorname:

Name:

Geburtsdatum:

Adresse:

Telefonnummer:

e-mail:

Ich stimme der Teilnahme an dem oben genannten Forschungsprojekt und damit im einzelnen folgenden Punkten zu:

ja nein

Ich stimme der Entnahme von 30 ml Blut und der Verwendung krankheitsbezogener Informationen in dem Forschungsprojekt zu.

ja nein

Ich stimme der erneuten Kontaktaufnahme zu wissenschaftlichen Zwecken aufgrund genetischer Befunde zu.

ja nein

Ich möchte über genetische Ergebnisse, die für die Feststellung oder Behandlung meiner neurologischen Krankheit wichtig sind informiert werden.

ja nein

Ich möchte über genetische Ergebnisse, die für die Feststellung oder Behandlung einer anderen Krankheit wichtig sind informiert werden. Nach solchen genetischen Veränderungen wird in diesem Projekt NICHT gesucht.

ja nein

Ich stimme der anonymen Weitergabe von DNA, genetischen Ergebnissen und krankheitsbezogenen Daten an wissenschaftliche Kooperationspartner zu. Personenidentifizierende Daten werden NIEMALS weitergegeben.

ja nein

Ich stimme der Verwendung meiner anonymisierten DNA, krankheitsbezogener Daten und Ergebnisse dieses Projekts in anderen biomedizinischen Forschungsprojekten einverstanden, die der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen der biomedizinischen Forschung am Menschen folgen.

ja nein

Ich entbinde folgende Ärzte gegenüber Herrn Prof. Kuhlenbäumer, Herrn Prof. Deuschl und deren unter Schweigepflicht stehenden ärztlichen Mitarbeitern von der Schweigepflicht:

Ich möchte nicht, dass meine Probe oder die erhobenen Daten oder Forschungsergebnisse für folgende Zwecke verwendet werden:

Erklärung zum Datenschutz

Datenschutz:
<p>Mir ist bekannt, dass bei diesem Forschungsvorhaben personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde und aus meiner DNA gewonnene Informationen über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an dem Forschungsvorhaben folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an dem Forschungsvorhaben teilnehmen.</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern beim Universitätsklinikum Schleswig-Holstein aufgezeichnet werden. Sofern ich dem oben zugestimmt habe, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an wissenschaftliche Kooperationspartner weitergegeben werden. 2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an dem Forschungsvorhaben teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Alle nicht personenbezogenen Daten und Forschungsergebnisse werden gelöscht, soweit es zum Zeitpunkt des Widerrufs möglich ist. 4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch des Forschungsvorhabens mindestens 20 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche Fristen dem entgegenstehen.

Eine Kopie dieser Aufklärung und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt in der Studienstelle.

Code des Forschungsteilnehmers: **K00001**

Name des Forschungsteilnehmers in Druckbuchstaben

Ort, Datum (vom Teilnehmer einzutragen)

Unterschrift Teilnehmer

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Forschungsteilnehmers eingeholt.

Name des Studienarztes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Studienarztes

Anhang 20: Ausschnitt aus der Publikation „Early and late onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups“ (Movement Disorders, 2016)

RESEARCH ARTICLE

Early- and Late-Onset Essential Tremor Patients Represent Clinically Distinct Subgroups

Franziska Hopfner, MD,¹ Anjali Ahlf, MD,¹ Delia Lorenz, MD,¹ Stephan Klebe, MD,² Kirsten E. Zeuner, MD,¹ Gregor Kuhlenbäumer, MD, PhD,¹ and Günther Deuschl, MD^{1*}

¹Department of Neurology, University Hospital Schleswig Holstein, Kiel, Germany

²Department of Neurology, University Hospital of Freiburg, Freiburg, Germany

ABSTRACT: Objective: Essential tremor is a very common disease defined by sparse clinical criteria. It is unlikely that essential tremor is an etiologically homogeneous disease. Stratifying broadly defined diseases using clinical characteristics has often aided the etiopathological understanding. Most studies of essential tremor show 2 distinct age at onset peaks: early and late. This study investigates phenotypical differences between early- and late-onset essential tremor patients. **Methods:** We studied a sample of 1137 tremor patients. Of these patients, 978 suffered from definite or probable essential tremor. All of the patients underwent the same standardized examination encompassing, among other items, drawing of the Archimedes spiral and assessment of the Fahn-Tolosa-Marin scale. **Results:** Two subgroups of early-onset (≤ 24 years of age, $n = 317$) and late-onset (≥ 46 years of age, $n = 356$) patients were selected based on the visual and mathe-

tical analysis of the age-at-onset distribution. Tremor severity in both groups was comparable. Tremor progression measured as Archimedes spiral score and the Fahn-Tolosa-Marin subscales divided by the disease duration in 10-year bins was significantly faster in late-onset patients when compared with early-onset patients. Early-onset patients more frequently reported a positive family history and alcohol sensitivity of the tremor.

Conclusions: The age-at-onset distribution suggests a distinction between early- and late-onset tremor. Early-onset and late-onset essential tremor differ in the progression rates and the frequencies of a positive family history and history of a positive effect of alcohol on tremor. © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: Essential tremor; classification; subgroups; family history; alcohol-response; progression

Essential tremor (ET) is the second most common movement disorder with prevalence estimates between 0.4% and 3.9%.^{1,2} The predominant symptom is a symmetric postural or kinetic tremor of the upper extremities with or without subtle cerebellar signs.³⁻⁵

*Correspondence to: Prof. Dr. Günther Deuschl, Department of Neurology, University-Hospital-Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Christian-Albrechts-University Kiel, Germany, Schittenhelmstr. 10, 24105 Kiel, Germany; g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de

Funding agency: ET research was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (KL 1433/2-1, KU1194/9-1 KU1194/8-1, De 438/16, SFB 855 1261).

Relevant conflicts of interests/financial disclosures: Nothing to report. Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

Received: 23 June 2015; **Revised:** 14 May 2016; **Accepted:** 30 May 2016

Published online 00 Month 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.26708

The diagnosis of ET is solely based on the clinical examination. The most commonly used research diagnostic criteria for ET are the consensus criteria proposed by the Tremor Investigation Group.³ A number of findings raised the question of whether ET is one disease entity or a group of clinically and etiologically divergent diseases.^{6,7} In particular, studies of elderly ET patients reported a number of additional clinical features, for example, dementia and increased mortality, usually found in neurodegenerative disorders.⁸⁻¹⁰ Most young onset patients—although systematic studies are lacking—perform apparently normal during education and working life for decades. Although neurophysiologic studies point toward a neurofunctional basis of ET caused by abnormal oscillatory activity in distinct brain regions, some postmortem studies suggest a neurodegenerative disorder mainly affecting the cerebellum, whereas others find no cerebellar pathology.¹¹⁻¹⁵

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Gregor Kuhlenbäumer, der es mir ermöglichte, Teil eines wissenschaftlich tätigen Teams zu werden und meine Dissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde innerhalb eines umfangreichen Projekts studienbegleitend zu verwirklichen.

Ein besonderer Dank gilt zudem Frau Dr. Franziska Hopfner, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation als zuverlässige und verständnisvolle Ansprechpartnerin innerhalb des Projekts begleitet hat, mir mit Anregungen und konstruktiver Kritik zur Seite stand und als Erstautorin der aus den Daten der vorliegenden Studie hervorgegangenen Publikation einen wesentlichen Anteil an dieser Veröffentlichung trägt.

In diesem Zuge danke ich nebst Prof. Dr. Dr. Gregor Kuhlenbäumer und Dr. Franziska Hopfner auch PD Dr. Delia Lorenz, Dr. Stephan Klebe, PD Dr. Kirsten Zeuner und Prof. Dr. Günther Deuschl für die Mitwirkung an dieser Publikation.

Ein Dank gilt auch der Direktorin der Klinik für Neurologie, Frau Prof. Dr. Daniela Berg, für die Einwilligung zur Einreichung dieser Arbeit als Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Ich bedanke mich darüber hinaus bei den Freunden/innen und Mitgliedern meiner Familie, welche meine Dissertation einer konstruktiven kritischen Prüfung unterzogen haben. Ich danke meinen Eltern, die mich auf meinem gesamten Lebensweg begleiten und mich in meinen Vorhaben und Projekten bestärken und unterstützen. Ein besonders hervorzuhebender Dank gilt meinem Freund, der mir nicht nur jederzeit bei IT-technischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand, sondern mich seit Jahren über die gesamte Zeit meines Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation hinweg begleitet und unterstützt hat und mein Leben in jeder Hinsicht bereichert.

Akademischer Lebenslauf

::: Persönliche Daten

Name : Anjuli Ahlf
Anschrift : Jütlandring 47
22419 Hamburg
E-Mail : a.ahlf@online.de
Geburtsdatum : 16.03.1990
Geburtsort : Hamburg
Staatsangehörigkeit : deutsch

::: Schulausbildung

1996 bis 2000 : Grundschule Wellsee
2000 bis 2009 : Gymnasium Elmschenhagen, Abitur (*NC 1,1*)

::: Studium

10/2009 bis 12/2015 : Studium der Humanmedizin (*Note 1,0*)
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
09/2011 : Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (*Note 1,0*)
10/2014 : Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (*Note 1,0*)
11/2015 : Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (*Note 1,0*)

::: Dissertation

07/2013 bis 06/2016 : Bearbeitung der Dissertation für die Promotion zum Dr. med
07/2013 bis 11/2013 : Digitalisierung der Primärdaten
12/2013 bis 04/2014 : Datenauswertung mit Hilfe von SPSS
05/2014 bis 06/2016 : Schriftliche Verfassung der Dissertation

::: Publikation

07/2016 : Veröffentlichung (online) des Artikels "Early and late onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups" in *Movement Disorders*