



Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München

Entwicklung und Validierung von zwei Fragebögen als
Screening-Tools zur Früherkennung der Progressiven
Supranukleären Blickparese

Elena Marie Höller

Vollständiger Abdruck der von der
Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Günter Höglinger
2. Priv.- Doz. Dr. Felix Bourier

Die Dissertation wurde am 12.10.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 15.03.2022 angenommen.

*In Erinnerung an
meinen bemerkenswerten
Opa Max*

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich in meiner Promotionszeit unentwegt unterstützt haben.

Allen voran Herrn Prof. Dr. Günter Höglinger, der die Möglichkeit für dieses Promotionsprojekt überhaupt erst geschaffen und mit seinen enthusiastischen Anregungen gefördert hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt vor allem auch Frau PD Dr. Gesine Respondek, die durch ihre außergewöhnlich engagierte Betreuung und motivierende Unterstützung in all meinen Fragen maßgeblich dazu beigetragen hat, dass diese Arbeit in der hier vorliegenden Form entstehen konnte.

Darüber hinaus bedanke ich mich hiermit auch ausdrücklich bei allen Patient:innen sowie deren Angehörigen, die mit ihrer Studienteilnahme maßgeblich zur Umsetzung dieser Promotionsarbeit beigetragen haben.

Außerdem möchte ich mich bei Carlotta Riemerschmid (B.Sc.) und Yogam Tchokni (M.Sc.) für ihre Mühe und Zeit bedanken. Sie haben mich bei Fragen meiner statistischen Aufarbeitung wesentlich unterstützt. Zudem gebührt an dieser Stelle ein großer Dank meinen Freundinnen und Freunden für Ihre Hilfe, Geduld und bestärkenden Zuspruch.

Abschließend möchte ich mich aber noch im Besonderen und von Herzen bei meinen Eltern bedanken, die mich in allen Lebensbereichen stets gefördert und mir somit zahlreiche Wege eröffnet haben – unter anderem auch den der Promotion.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	IX
Abkürzungsverzeichnis	XI
Abbildungsverzeichnis.....	XIV
Tabellenverzeichnis.....	XV
1 Einleitung.....	1
2 Grundlagen	2
2.1 PSP.....	2
2.1.1 Epidemiologie und Geschichte	2
2.1.2 Ätiologie.....	3
2.1.3 Neuropathophysiologische Grundlagen	4
2.1.4 Klinisches Bild und Krankheitsverlauf	4
2.1.4.1 Kernsymptomatik.....	5
2.1.4.2 Phänotypen	11
2.1.5 Diagnose und Differentialdiagnose.....	15
2.1.5.1 PSP-Diagnose	15
2.1.5.2 Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS).....	17
2.1.5.3 Problematik klinischer Differentialdiagnostik.....	19
2.1.5.3.1 Fehlende Biomarker	20
2.1.5.3.2 Gemeinsamkeiten und Unterschiede klinischer PSP-/IPS-Symptomatik.....	21
2.1.5.3.3 Unspezifische Frühsymptome.....	22
2.1.5.4 Auswirkungen der Diagnose auf Krankheitsverlauf und Lebensqualität.....	24
2.1.6 Therapie.....	25
2.1.6.1 Symptomatische Therapiemöglichkeiten	26

2.1.6.2	Krankheitsmodifizierende Therapieansätze	27
2.2	Entwicklung und Evaluation eines Fragebogens.....	30
2.2.1	Der Pretest	31
2.2.1.1	Hintergrund.....	31
2.2.1.2	Aufgaben	32
2.2.1.3	Techniken	32
3	Fragestellung und Zielsetzung.....	34
4	Material und Methoden	35
4.1	Entwicklung der <i>Screening-Questionnaires</i>	35
4.1.1	Itemsammlung und Itemauswahl	35
4.1.2	Fragengenerierung	35
4.2	Ethikkommission-Bewilligung.....	36
4.3	Der Pretest.....	36
4.4	Validierung der <i>Screening-Fragebögen</i>	38
4.4.1	Versuchsdesign	38
4.4.2	Probandenrekrutierung und Datenerhebung.....	38
4.4.3	Studienpopulation	39
4.4.4	<i>SQ</i> -Auswertung.....	40
4.5	Datensicherung und Datennutzung.....	40
4.6	Statistik.....	40
4.6.1	Deskriptive Statistik.....	40
4.6.2	Interferenzstatistik mit Dependenzanalysen.....	40
4.6.3	Kenngrößen der Testgenauigkeit und ROC-Analyse.....	42
4.6.4	Testgütekriterien	44
4.6.4.1	Objektivität.....	44
4.6.4.2	Validität.....	44
4.6.4.3	Reliabilität	45
4.6.5	Deskriptive Itemanalyse.....	45

4.6.5.1	Exploratorische Faktorenanalyse (Interdependenzanalyse)	46
5	Ergebnisse.....	48
5.1	Die <i>Screening-Questionnaires</i>	48
5.2	Der Pretest.....	50
5.3	Validierung der <i>Screening-Fragebögen</i>	51
5.3.1	Demografie und klinische Charakteristika der Patienten	51
5.3.2	Auswertung von <i>SQ-Patient</i> und <i>SQ-Relative</i>	52
5.3.3	Diagnostische Güte von <i>SQ-Patient</i> und <i>SQ-Relative</i>	55
5.3.4	Testgütekriterien der <i>Screening-Questionnaires</i>	59
5.3.4.1	Objektivität.....	59
5.3.4.2	Validität.....	59
5.3.4.3	Reliabilität	60
5.3.5	Deskriptive Itemanalyse des <i>SQ-Patient</i> und daraus resultierende neue Testwertbestimmungen.....	60
5.3.5.1	Explorative Faktorenanalyse (Interdependenzanalyse) des <i>SQ-</i> <i>Patient</i> ¹⁶	62
6	Diskussion.....	64
6.1	Zusammenfassung des Vorgehens mit Interpretation und Diskussion der Ergebnisse.....	66
6.2	Kritikpunkte und Limitationen der Arbeit	80
6.3	Praktische Anwendungsmöglichkeit.....	83
6.4	Fazit und Ausblick.....	84
	Literaturverzeichnis.....	85
	Anhang.....	116

Zusammenfassung

Hintergrund

Ziel dieses Promotionsprojektes war die Entwicklung von zwei validen *Screening*-Fragebögen zur Selbstauskunft, die eine frühzeitige Diagnosestellung der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP) befördern, sowie eine Differenzierung zu einem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS), erlauben sollten.

Methode

Eine Forschungsgruppe der Technischen Universität München und des Lehrstuhls für Translationale Neurodegeneration entwickelte, basierend auf den neuen MDS-PSP-Diagnosekriterien (Höglinger et al., 2017), jeweils einen *Screening*-Fragebogen (*Screening-Questionnaire; SQ*) für Patienten (*PSP-SQ-Patient*) sowie deren Angehörige (*PSP-SQ-Relative*) mit insgesamt 19 dichotomen Fragen, in deutscher Standardsprache. Die zuständige Ethikkommission bewilligte daraufhin die geplante bizen-trische *SQ*-Querschnittsdatenerhebung als Teilprojekt der bereits laufenden ProPSP-Studie¹. Auf den erfolgreichen Pretest folgte schließlich die Validierung beider *Screening*-Werkzeuge an bereits diagnostizierten Patienten (PSP: $N=12$; IPS: $N=12$) bzw. ihren entsprechenden Angehörigen (PSP: $N=10$; IPS: $N=6$) (Postuma et al., 2015). Neben den Fragebogendaten wurden zusätzlich auch Informationen zur Demografie und Krankheitsdauer sowie die gängigen krankheitsspezifischen Beurteilungsskalen (PSPRS²; MDS-UPDRS III³) erfasst (L. I. Golbe & Ohman-Strickland, 2007) (Goetz et al., 2008).

Ergebnisse

Die Auswertung der Gesamtpunktezahlen für den *PSP-SQ-Patient* offenbarte signifikant höhere Werte ($t(22)=3,880$, $p=0,001$, $d(\delta)=1,59$) der PSP-Patienten ($M=13,17$, $SD=3,19$) im Vergleich zu ihrer IPS-Kontrollgruppe ($M=7,33$, $SD=4,12$). Ebenso verhielt es sich für den *PSP-SQ-Relative*, bei dem PSP-Angehörige ($M=14,20$, $SD=2,86$) signifikant höhere Resultate ($t(14)=3,082$, $p=0,008$, $d(\delta)=1,55$) erzielten als die entsprechende IPS-Gruppe ($M=9,33$, $SD=3,39$). Ferner konnte für den *SQ-Patient* eine positive Korrelation einerseits mit dem *SQ-Relative* ($r=0,68$, $p<0,01$, $N=16$) und andererseits mit

¹ Prospektive Beobachtungsstudie zur Erforschung von Demografie, klinischem Verlauf und Biomarkern der Progressiven Supranukleären Blickparese

² *Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale*

³ *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III (motorische Untersuchung)*

dem PSPRS ($r=0,65$, $p<0,05$, $N=12$) ermittelt werden. Darüber hinaus belegten die errechneten ROC⁴-Analysen eine sehr gute Diskriminierungsfähigkeit beider Befragungsinstrumente sowie eine exzellente Gesamtleistung mit einer AUC⁵=0,868 für den *SQ-Patient* und einer AUC=0,867 für den *SQ-Relative*. Die Bedingungen für ein sinnvolles PSP-Screening (=100% Sensitivität) sind zudem bis zu einem *Cut-off* von 8 (*SQ-Patient*) bzw. 10 (*SQ-Relative*) Gesamtpunkten gegeben und gehen an jeweils dieser Stelle mit einer Spezifität von 50% einher. Die nachfolgende Bestimmung der *SQ*-Testgütekriterien (Objektivität, Validität, Reliabilität) lieferte ebenfalls gute erste Ergebnisse. Eine Itemanalyse des *SQ-Patient* offenbarte eine unzureichende Trennschärfe dreier Fragen (3,4,9) und führte zu einer Neubestimmung der vorab dargelegten Testwerte, mit verbesserten Resultaten für einen dementsprechend reduzierten Fragebogen (*SQ-Patient*¹⁶). Zuletzt legte außerdem eine exploratorische Faktorenanalyse einen ersten Vorschlag für eine Faktorisierung (5-Faktoren-Lösung) des *SQ-Patient*¹⁶ dar.

Fazit und Ausblick

Die vorgestellten Fragebögen bilden somit die ersten *Screening-Tools* die eine einfache, sensitive und zuverlässige PSP-Früherkennung mittels Selbstauskunft ermöglichen. Begleitend erlauben sie außerdem eine Abgrenzung zu der häufigsten Differenzialdiagnose (Gesine Respondek et al., 2017) – dem IPS. Ob die Fragebogenleistung in einer Untersuchung mit bisher undiagnostizierten Patienten ebenfalls so vielversprechend ausfällt, kann anhand der vorliegenden Arbeit noch nicht bewertet werden und muss in zukünftigen prospektiv, longitudinal angelegten Studienmodellen eruiert werden.

⁴ receiver operating characteristic

⁵ area under the curve

Abstract

Introduction

This study aimed to develop two self-reported screening questionnaires for progressive supranuclear palsy (PSP) for enabling early clinical detection and differentiation of PSP from other parkinsonian syndromes, such as idiopathic Parkinson's disease (PD).

Methods

One screening questionnaire for patients (*PSP-SQ-Patient*) and one for caregivers (*PSP-SQ-Relative*) with nineteen dichotomous questions was developed in German language on the basis of the new clinical diagnostic criteria for PSP (Höglinger et al., 2017). The ethics committee approved this planned data collection as a sub-project of the ongoing ProPSP⁶-study. After successful cognitive pretesting, *PSP-SQ-Patient* and *PSP-SQ-Relative* scores were collected cross-sectionally from clinically diagnosed patients with PSP ($N=12$) and PD ($N=12$) together with their respective caregivers (PSP: $N=10$; PD: $N=6$) (Postuma et al., 2015). In addition to these questionnaires, data on demographics, disease duration, and standard disease-specific rating scales (PSPRS⁷; MDS-UPDRS III⁸) were gathered (L. I. Golbe & Ohman-Strickland, 2007) (Goetz et al., 2008).

Results

The mean *SQ-Patient* score was significantly higher in patients with PSP ($M=13.17$, $SD=3.19$) than that in the PD-control group ($M=7.33$, $SD=4.12$) ($t(22)=3.880$, $p=.001$; $d(\delta)=1.59$). The mean *SQ-Relative* score in PSP-caregivers ($M=14.20$, $SD=2.86$) was significantly higher than that in PD-caregivers as well ($M=9.33$, $SD=3.39$) ($t(14)=3.082$, $p=.008$, $d(\delta)=1.55$). There was a positive correlation between the *SQ-Patient* and the *SQ-Relative* ($r=.68$, $p<.01$, $N=16$) on one hand, and the *SQ-Patient* and the PSPRS ($r=.65$, $p<.05$, $N=12$) on the other. Receiver operating characteristic analysis showed very good discrimination abilities and an excellent questionnaire performance regarding $AUC^9=.868$ for *SQ-Patient* and $AUC=.867$ for *SQ-Relative*. Sensitivity and specificity of both questionnaires, as a function of different cutoff values, showed high sensitivities (100%) for PSP diagnosis to a threshold of 8 (*SQ-Patient*) or

⁶ *Prospektive Beobachtungsstudie zur Erforschung von Demografie, klinischem Verlauf und Biomarkern der Progressiven Supranukleären Blickparese*

⁷ Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale

⁸ Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III (motor examination)

⁹ area under the curve

10 (*SQ-Relative*) points, with a specificity of 50%. The main quality criteria (objectivity, validity, and reliability) were satisfactory. Item analysis of *SQ-Patient* revealed insufficient discrimination abilities regarding three questions (3, 4, and 9), prompting the determination of a new test value and improved results for the revised questionnaire (*SQ-Patient*¹⁶). Exploratory factor analysis tried to investigate, at the first attempt, the dimension within the item pool and yielded a five-factor solution for the *SQ-Patient*¹⁶.

Conclusion

These self-reported questionnaires represent the first screening tools for the easy, reliable, and sensitive recognition of clinically diagnosed PSP and differentiation from PD. A prospective, longitudinal study will evaluate both questionnaires' performance in very early disease stages and in patients who have not yet been diagnosed.

Abkürzungsverzeichnis

A	Akinese
AD	Alzheimer-Demenz
AGD	<i>argyrophilic grain disease</i> (englisch für) Silberkornkrankheit
AK	Antikörper
ALÖ	Apraxie der Liedöffnung
AOS	<i>apraxia of speech</i> (englisch für) Sprechapraxie
AUC	<i>Area under the curve</i> (englisch für) Fläche unter der Kurve
bvFTD	<i>behavioral variant frontotemporal dementia</i> (englisch für) Verhaltensvariante der Frontotemporalen Demenz
C	<i>Cognition</i> (englisch für) Kognition
CBD	Kortikobasale Degeneration
CBS	Kortikobasales-Syndrom
CDK5	<i>Cyclin-dependent-Kinase-5</i> (englisch für) Cyclin-abhängige-Kinase-5
CJK	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
DAT	<i>dopamine active transporter</i> – Dopamintransporter
DLK	Demenz mit Lewy-Körperchen
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
EFA	<i>exploratory factor analysis</i> (englisch für) exploratorische bzw. explorative Faktorenanalyse
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FP-CIT-PET	N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane- Positronen-Emissions-Tomographie
FP-CIT-SPECT	N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane- <i>single photon emission computed tomography</i> (englisch für) Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
GGT	<i>globular glial tauopathy</i> (englisch für) Tauopathie mit globulären und glialen Einschlüssen
GSK-3	Glykogensynthasekinase-3
H₀	Nullhypothese
H₁	Alternativhypothese

HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-DOPA	Synonym: Levodopa, Abkürzung für <i>3,4-Dihydroxy-Phenylalanin</i>
M	Mittelwert
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MAPT	<i>microtubule associated protein tau</i> (englisch für) Mikrotubuli-assoziertes Tauprotein
MDS	<i>Movement Disorder Society</i> –Gesellschaft für Bewegungsstörung
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MDS-UPSRS III	<i>Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III</i> (motorische Untersuchung)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NaSSA	noradrenerger und spezifisch serotonerger Arzneistoff
nfaPPA	nicht flüssiger agrammatikalischer Variante der primär progredienten Aphasie
NFT	neurofibrilläre Tangles
nfvPPA	<i>nonfluent variant primary progressive aphasia</i> (englisch für) nicht flüssige Variante progressiver Aphasie
NINDS-SPSP	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Society for Progressive Supranuclear Palsy</i>
NPV	<i>negative predictive value</i> (englisch für) negativer Vorhersagewert
O	Okulomotorikstörung(en)
OGA	steht für das Enzym O-GlcNAcase kurz für <i>(protein)-3-O-(N-acetyl-D-glucosaminy)-L-serine/threonine N-acetylglucosaminyl hydrolase</i>
P	Posturale Instabilität
P1-P2-P3	Posturale Instabilität (Schweregrad 1-3)
PCA	<i>principal component analysis</i> (englisch für) Hauptkomponentenanalyse
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PiK	Pick-Krankheit, <i>Pick's disease</i> , Morbus Pick
PPV	<i>positive predictive value</i> (englisch für) positiver Vorhersagewert

PSP	<i>Progressive Supranuclear Palsy</i> (englisch für) Progressive Supranukleäre Blickparese
PSP-C	<i>Progressive Supranuclear Palsy with predominant cerebellar ataxia</i> (englisch für) Progressive Supranukleäre Blickparese mit zerebellärer Ataxie
PSP-CBS	Progressive Supranukleäre Blickparese mit prädominantem Kortikobasalem Syndrom
PSP-F	Progressive Supranukleäre Blickparese mit prädominanter frontaler Präsentation
PSP-FTD	Progressive Supranukleäre Blickparese mit frontotemporaler Dysfunktion/ Demenz/Degeneration
PSP-P	Progressive Supranukleäre Blickparese mit prädominanten Parkinsonismus
PSP-PGF	<i>Progressive Supranuclear Palsy with progressive gait freezing</i> (englisch für) Progressive Supranukleäre Blickparese mit Gang-Freezing
PSP-SL	<i>Progressive Supranuclear Palsy with speech/language disorder</i> (englisch für) Progressive Supranukleäre Blickparese mit prädominanter Sprach- und/oder Sprechdysfunktion
PSPRS	<i>Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale</i>
R	<i>range</i> (englisch für) Spannweite
REM	<i>rapid eye movment</i> (englisch für) paradoxer od. desynchronisierter Schlaf
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
ROCK 1 bzw. 2	Rho-assizierte-Proteinkinase 1 bzw. 2
RS	Richardson-Syndrom
SD	Standardabweichung
SPSS	<i>statistical package for the social sciences</i>
SQ	<i>Screening-Questionnaire</i> (englisch für) Screening-Fragebogen
SSRI	<i>selektiv serotonin reuptake inhibitor</i> (englisch für) selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SWJ	<i>square wave jerks</i>
TUM	Technische Universität München
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VSB	Vertikale supranukleäre Blickparese

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Syndrome bei PSP.....	5
Abbildung 2: Okuläre Auffälligkeiten im Krankheitsverlauf einer PSP.....	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Fragebogen-Entwicklungsprozesses.....	30
Abbildung 4: Antwortverhalten von PSP- und IPS-Patienten.....	53
Abbildung 5: Antwortverhalten von PSP- und IPS-Angehörigen.....	53
Abbildung 6: Streudiagramm mit den Gesamtpunktzahlen aller Fragebögen.....	54
Abbildung 7: Grafische Darstellung der Korrelation von PSPRS und <i>SQ-Patient</i>	55
Abbildung 8: <i>Receiver operating characteristic</i> (ROC) für den <i>SQ-Patient</i>	56
Abbildung 9: <i>Receiver operating characteristic</i> (ROC) II für den <i>SQ-Patient</i>	56
Abbildung 10: <i>Receiver operating characteristic</i> (ROC) für den <i>SQ-Relative</i>	57
Abbildung 11: <i>Receiver operating characteristic</i> (ROC) II für den <i>SQ-Relative</i>	57
Abbildung 12: Sensitivität/Spezifität für einzelne <i>Cut-off</i> -Werte des <i>SQ-Patient</i>	58
Abbildung 13: Sensitivität/Spezifität für einzelne <i>Cut-off</i> -Werte des <i>SQ-Relative</i>	58
Abbildung 14: <i>Receiver operating characteristic</i> (ROC) für den <i>SQ-Patient</i> ¹⁶	61
Abbildung 15: <i>Receiver operating characteristic</i> (ROC) II für den <i>SQ-Patient</i> ¹⁶	61
Abbildung 17: Sensitivität/Spezifität für einzelne <i>Cut-off</i> -Werte des <i>SQ-Patient</i> ¹⁶	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Phänotypen der PSP-Erkrankung	12
Tabelle 1: Phänotypen der PSP-Erkrankung	13
Tabelle 1: Phänotypen der PSP-Erkrankung	14
Tabelle 2: Krankheitsprogression des IPS.....	18
Tabelle 3: Häufigkeiten (%) von Symptomen in den ersten beiden Erkrankungsjahren	23
Tabelle 4: Pretestmethoden	32
Tabelle 5: Kognitive Verfahren und Labormethoden	33
Tabelle 6: Referenzwerte der Effektgrößenmaße	42
Tabelle 7: AUC-Klassifikation	44
Tabelle 8: <i>SQ-Patient</i>	48
Tabelle 9: <i>SQ-Relative</i>	49
Tabelle 10: Mittlere Schwierigkeitsbeurteilung (<i>mean item rating</i>) der einzelnen <i>SQ</i> - Fragen von Patienten und Angehörigen.....	50
Tabelle 11: Demografische und klinische Daten.....	51
Tabelle 12: Faktorenladungen der verbliebenen 16 Items des <i>SQ-Patient</i> ¹⁶	63

1 Einleitung

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine sporadisch auftretende neurodegenerative Erkrankung, die 1964 erstmals anhand einzelner Fälle beschrieben wurde (Steele et al., 1964). Auch heute, 60 Jahre später, gestaltet sich eine sichere und frühzeitige Diagnose, trotz intensiver Forschung, aufgrund der relativ unspezifischen Frühsymptome weiterhin schwierig (Gesine Respondek et al., 2014) (Gesine Respondek et al., 2017). Diese ist jedoch für zukünftige Therapiemöglichkeiten entscheidend. Die vorliegende Promotionsarbeit soll mit der Einführung zweier innovativer *Screening*-Fragebögen (*Screening-Questionnaire, SQ*) jeweils für Patienten¹⁰ und Angehörige, eine rechtzeitige Überweisung zu einem geeigneten Spezialisten begünstigen und somit die mittlere Zeitspanne von Beginn der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnosestellung verkürzen.

Im Folgenden möchte ich den aktuellen Wissensstand zur PSP-Erkrankung darstellen und hierbei insbesondere auf die diagnostischen Herausforderungen eingehen, wodurch sich die Relevanz der beiden *Screening*-Fragebögen als Instrumente für die Früherkennung erschließen soll. Zusätzlich möchte ich einige theoretische Prinzipien der Fragebogenentwicklung erläutern, bevor die genaue Fragestellung und Zielsetzung sowie Methodik, Ergebnisse und Diskussion meiner Arbeit dargelegt werden.

¹⁰ Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

2 Grundlagen

2.1 PSP

2.1.1 Epidemiologie und Geschichte

Mit der ersten klinischen und neuropathologischen Beschreibung durch Dr. Steele, Dr. Richardson und Dr. Olszewski bekam die PSP-Erkrankung 1964 erstmals einen Namen: Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom – oder kurz: Richardson-Syndrom. Anhand acht einzelner Fälle erfolgte die Schilderung einer sporadisch auftretenden Erkrankung mit charakteristischer Symptomatik u.a. bestehend aus Einschränkungen der Augenbewegung, einem Parkinson-ähnlichen Beschwerdebild, Schluck- und Sprechstörungen sowie Verhaltensveränderungen (Steele et al., 1964).

Seither hat sich das Verständnis dieser Erkrankung in Bezug auf Prävalenz, Inzidenz, Neuropathologie und Klinik durch weiterführende Forschungsarbeiten stark verbessert, aber auch gewandelt: Nach Betrachtung der Publikationen aus vergangenen Jahren zeigt sich heute ein viel komplexeres Bild der PSP-Erkrankung, für die sich nach und nach eine Differenzierung in unterschiedliche klinische Phänotypen bzw. Syndrome entwickelt hat (Gesine Respondek et al., 2014). Deren Ähnlichkeit zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen stellt in der klinischen Diagnostik eine zusätzliche Herausforderung dar (Boxer et al., 2017). Heutzutage ist das klassische Richardson-Syndrom, welchem die ursprüngliche Beschreibung der PSP-Erkrankung zugrunde liegt, am besten erforscht. Die weiteren klinischen PSP-Phänotypen sind jedoch noch relativ unbekannt, sodass zu Lebzeiten eine richtige Diagnose häufig nicht gestellt wird (Gesine Respondek et al., 2014) (Giagkou et al., 2019).

Aufgrund der häufig fehlenden bzw. fehlerhaften Diagnose kann die Prävalenz der PSP genauso wenig zufriedenstellend formuliert werden. Abhängig von den Methoden und der untersuchten Populationsgröße finden sich Prävalenzangaben zwischen 1,0 und 10,8/100.000 (Nath et al., 2001) (Schrag et al., 1999) (Coyle-Gilchrist et al., 2016). Mit der Erweiterung des klinischen Spektrums unter Berücksichtigung weiterer Phänotypen konnten zwei japanische Studien einen Anstieg der Prävalenz verzeichnen (Takigawa et al., 2016) (Yoshida et al., 2017). Außerdem ist die Prävalenz stark altersabhängig und dementsprechend zeigt sich ein exponentieller Prävalenzanstieg mit zunehmender Lebensdekade (Bower et al., 1997) (Coyle-Gilchrist et al., 2016). Heutzutage wird daher angenommen, dass die Häufigkeit der PSP deutlich höher liegt als ursprünglich angenommen (Levin et al., 2016) (Kawashima et al., 2004).

Eine Aufarbeitung weiterer epidemiologischer Daten zeigte dabei einen altersbezogenen Krankheitsbeginn mit durchschnittlich 63 Jahren (L. Golbe, 1994) und einen daraufhin rasch progredienten Krankheitsverlauf mit einer mittleren Krankheitsdauer von 7,9 Jahren (Gesine Respondek et al., 2017). Beide Geschlechter waren dabei ungefähr gleich häufig betroffen (L. Golbe, 1994).

2.1.2 Ätiologie

Die genauen ätiopathologischen Aspekte der PSP-Erkrankung sind bisher noch nicht zufriedenstellend geklärt. In den meisten Fällen tritt eine PSP sporadisch auf. Es werden jedoch auch eine Reihe von genetischen Varianten als Risikofaktoren (u.a. Varianten im MAPT, STX6, EIF2AK3, MOBP, SLCO1A2, DUSP10, RUNX2, CXCR4, EGFR, GLDC und TRIM11 Gen) mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht (Höglinger et al., 2011) (Sanchez-Contreras et al., 2018) (Chen et al., 2018) (Yokoyama et al., 2017) (Jabbari et al., 2018) (Valentino et al., 2020). Aktuell wird angenommen, dass die Krankheitsentstehung in der Mehrheit der Fälle auf eine Kombination aus Genetik und Umwelt zurückzuführen ist (Höglinger et al., 2010). Der Einfluss von Umweltfaktoren wurde erstmals diskutiert, als in Guadeloupe das vermehrte Auftreten eines PSP-ähnlichen Krankheitsbildes mit dem Verzehr von Früchten und anderen Bestandteilen der tropischen Pflanze *Annona muricata* in Verbindung gebracht wurde. Ihre neurotoxischen Inhaltsstoffe hemmen nachweislich den Komplex I der mitochondrialen Atmungskette (Lannuzel et al., 2006) (Champy et al., 2004). Generell scheint die Dysfunktion des mitochondrialen Energiestoffwechsels mit der PSP-Erkrankung in einer bisher noch nicht vollständig geklärten Form assoziiert zu sein (Stamelou et al., 2008) (Stamelou et al., 2009). Verschiedene umweltbedingte Expositionen, etwa durch Pestizide, organische Lösungsmittel und Metalle, wurden bisher in mehreren Forschungsarbeiten untersucht. Dabei lag der Fokus insbesondere auf Substanzen, welche die mitochondriale Enzymfunktion stören können. Dennoch lieferten die Studien bislang keine weiterführenden Hinweise auf eine Exposition die ätiologisch maßgeblich mit einer PSP korreliert. (Irene Litvan et al., 2016) (Caparros-Lefebvre et al., 2015) (Alquezar et al., 2020)

2.1.3 Neuropathophysiologische Grundlagen

Die PSP-Erkrankung wird zu den Tauopathien gezählt und manifestiert sich durch Aggregatablagerungen des Mikrotubuli-assoziierten Proteins Tau (MAPT) in Nerven- und Gliazellen des Gehirns (Giagkou et al., 2019).

Physiologisch befindet sich das Tau-Protein in neuronalen Axonen und unterstützt über die Bindung an Mikrotubuli neben der Stabilität und Form der Zelle auch die Dynamik intrazellulärer Transportprozesse (Cleveland et al., 1977) (Weingarten et al., 1975) (V. M.-Y. Lee et al., 2001) (Rösler et al., 2019). Abhängig von der Anzahl der Wiederholungssequenzen an der Mikrotubuli-Bindungsdomäne (sog. *tandem repeats*) erfolgt die Einteilung in *3-Repeat*- und *4-Repeat*-Tau. Das Verhältnis von *3-Repeat*- und *4-Repeat*-Tau ist im gesunden Gehirn für gewöhnlich ausgeglichen (G. G. Kovacs, 2015).

Indessen dominiert bei der PSP-Erkrankung der *4-Repeat*-Tau-Anteil in den Aggregaten, sodass auch von einer *4-Repeat*-Tauopathie gesprochen wird. Die transzelluläre Ausbreitung des pathologisch veränderten Tau-Proteins hat eine progrediente Neurodegeneration zur Folge. Am frühesten und stärksten betroffen von der Tau-Pathologie sind dabei die subkortikalen Kerne (Striatum, Globus pallidus, Nucleus subthalamicus, Thalamus) und bestimmte Hirnstammkerne (Substantia nigra, Locus coeruleus, Medulla oblongata). Zusätzlich variiert das neuropathologische Verteilungsmuster mit den verschiedenen Phänotypen. (Giagkou et al., 2019) (Gabor G. Kovacs et al., 2020)

Weitere bekannte *4-Repeat*-Tauopathien stellen die Kortikobasale Degeneration (CBD), die Tauopathie mit globulären und glialen Einschlüssen (*globular glial tauopathy*, GGT) und die Silberkörnchenkrankheit (*argyrophilic grain disease*, AGD) dar (Stamelou & Bhatia, 2015) (Kovacs et al., 2018) (Rösler et al., 2019).

2.1.4 Klinisches Bild und Krankheitsverlauf

Da inzwischen bekannt ist, dass es neben dem ursprünglich beschriebenen Richardson-Syndrom (Steele et al., 1964) (I. Litvan, Mangone, et al., 1996) auch weitere klinische Verläufe gibt (G. Respondek & Höglinger, 2016), präsentiert sich die PSP als heterogene Erkrankung. Bisweilen sind Patienten beschrieben worden, welche die neuropathologische Diagnose einer PSP erhielten, jedoch zu Lebzeiten Symptome aufwiesen, die für die Erkrankung zum damaligen Zeitpunkt als atypisch angesehen wurden (Davis et al., 1985). Infolgedessen entstand das Konzept, klinische PSP-Untergruppen (sog. PSP-Phänotypen, s. Kapitel 2.1.4.2) zu definieren, die nach ihrer vorherrschenden Symptomatik benannt sind und in Krankheitsverlauf und Krankheitsdauer variieren (Williams

& Lees, 2009) (G. Respondek & Höglinger, 2016). Zusätzlich wird gegenwärtig angenommen, dass einzelne Phänotypen fließend ineinander übergehen und sich mit anderen Krankheitsentitäten überschneiden können, wie in Abbildung 1 veranschaulicht (Respondek et al., 2014) (Respondek et al., 2017).

Diese Vielfalt macht die PSP zu einer Erkrankung mit einem breiten Spektrum an neurologischen und psychiatrischen Symptomen – von motorischen Einschränkungen bis hin zu kognitiven Beeinträchtigungen reichend. Nachfolgendes Unterkapitel widmet sich dieser gesammelten PSP-Kernsymptomatik.

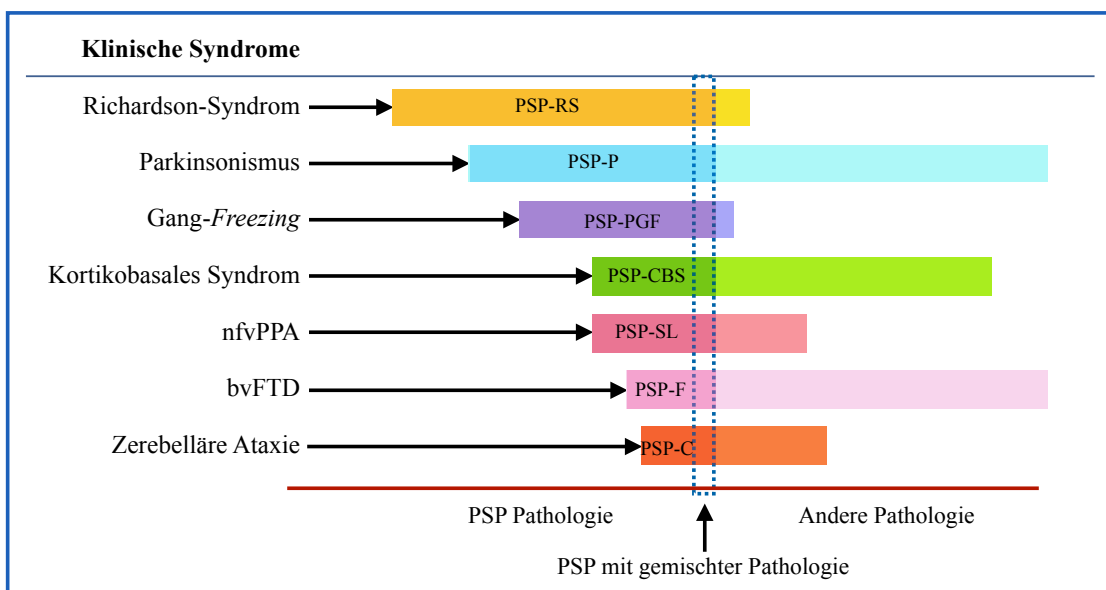


Abbildung 1: Klinische Syndrome bei PSP

Angelehnt an (Boxer et al., 2017)

PSP=Progressive Supranukleäre Blickparese; RS=Richardson-Syndrom; PSP-P=PSP mit prädominante Parkinsonismus; PSP-PGF=PSP mit Gang-Freezing; PSP-CBS=PSP mit prädominante Kortikobasalem Syndrom; nfvPPA=nicht flüssige Variante progressiver Aphasie; PSP-SL=PSP mit prädominante Sprach- und/oder Sprechdysfunktion; bvFTD=Verhaltensvariante der Frontotemporalen Demenz; PSP-F=PSP mit prädominante frontaler Präsentation; PSP-C=PSP mit zerebellärer Ataxie.

„PSP-Pathologie“ bezeichnet eine Erfüllung der neuropathologischen Kriterien für PSP (I. Litvan, Agid, et al., 1996). „Gemischte Pathologie“ bezeichnet eine Erfüllung der neuropathologischen Kriterien für PSP als auch einer anderen Erkrankung (Alzheimer-Krankheit, idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)). „Andere Pathologie“ bezeichnet ausschließlich die Erfüllung von neuropathologischen Kriterien einer anderen Erkrankung (z.B. IPS) ohne die von PSP zu erfüllen. Die Nomenklatur verhält sich entsprechend der MDS-PSP-Diagnosekriterien (Höglinger et al., 2017).

2.1.4.1 Kernsymptomatik

OKULOMOTORIKSTÖRUNG

Abbildung 2 veranschaulicht die wichtigsten okulären Pathologien im Krankheitsverlauf der PSP. Die supranukleäre Blickparese gilt als charakteristisches Hauptmerkmal der PSP und beschreibt eine Einschränkung des willkürlichen Blicks. Diese Blickläh-

mung tritt entlang der Vertikalebene (Blick aufwärts und abwärts) stärker sowie früher auf als entlang der Horizontalebene und lässt sich in der Frühphase noch durch den vestibulo-okulären Reflex überwinden. (Höglinger et al., 2017) In manchen Fällen prägt sich dieses Merkmal jedoch nicht vollständig aus bzw. entwickelt sich erst spät im Verlauf, wodurch die okulomotorischen Auffälligkeiten, insbesondere im frühen Stadium der Erkrankung, sehr variabel und subtil ausfallen können. Eine klinische Diagnose kann somit vor allem für ungeübte Kliniker, die mit den subtileren Okulomotorikstörungen nicht vertraut sind, eine Herausforderung darstellen. (Gesine Respondek et al., 2014) (Phokaewvarankul & Bhidayasiri, 2019)

Als Frühsymptom können der vertikalen Blickparese unter Umständen hypometrische vertikale Sakkaden vorausgehen, die durch eine eingeschränkte Geschwindigkeit und Amplitude der vertikalen Augenbewegung charakterisiert sind (Höglinger et al., 2017). Ein weiteres, für die PSP-Erkrankung zwar nicht spezifisches, aber dennoch in der Differentialdiagnostik nützliches Symptom, bilden die sogenannten *square wave jerks* (SWJ). SWJ definieren eine Fixationsstörung mit unwillkürlichen, horizontalen Abweichungen des Auges und einer anschließenden (nach 200-300 ms) Wiedereinstellung der Primärposition (Höglinger et al., 2017). Insbesondere eine Amplitude von $>1^\circ$ wird in Form von Makro-SWJ als pathologisch gewertet (Phokaewvarankul & Bhidayasiri, 2019).

Neben den Pathologien des Auges sind zusätzlich auch Einschränkungen des Augenlides als okuläre PSP-Zeichen definiert. Hierzu zählt die Augenlidöffnungsapraxie (\cong Hemmung der willkürlichen Augenlidöffnung), der Blepharospasmus (\cong unwillkürliche Kontraktion des M. orbicularis oculi) und eine reduzierte Blinzelrate mit $<12-25$ Mal/min (Phokaewvarankul & Bhidayasiri, 2019) (Doughty, 2001).

Die subjektive Wahrnehmung der Patienten gegenüber dieser okulären Veränderung variiert: So klagen Patienten einerseits über „unklares Sehen“, Lesestörungen, Beeinträchtigungen beim Blick nach unten (z.B. erschwertes Treppensteigen), Doppelbilder, Lichtempfindlichkeit oder trockene Augen (Oertel & Möller, 2005) (L. I. Golbe, n.d.) (Nath et al., 2003). Andere wiederum nehmen keinerlei Augenbeschwerden wahr, wodurch eine ausführliche Augenuntersuchung fatalerweise vernachlässigt wird (Phokaewvarankul & Bhidayasiri, 2019). Angehörige beobachten hingegen, dass der Erkrankte Schwierigkeiten hat, während einer Unterhaltung den Augenkontakt zu halten. Daraus entsteht häufig ein irrtümlicher Eindruck von Desinteresse. Entsprechendes

Bild sollte jedoch nicht mit einer dementiellen Symptomatik oder physiologischen Altersschwäche verwechselt werden (L. I. Golbe, n.d.).

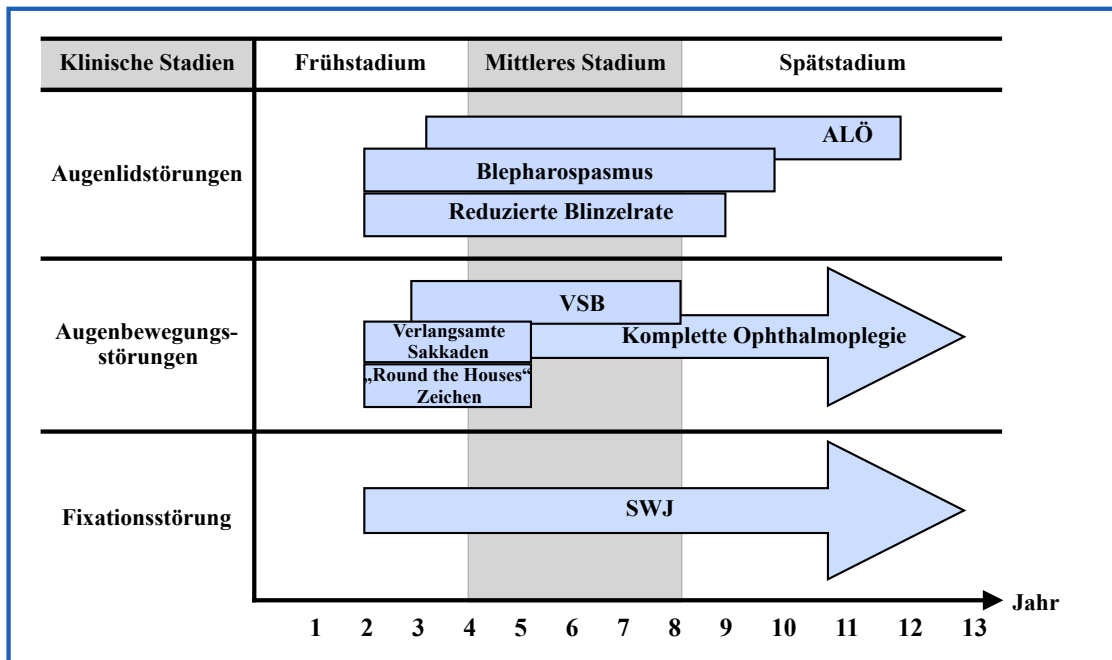


Abbildung 2: Okuläre Auffälligkeiten im Krankheitsverlauf einer PSP

In Anlehnung an (Phokaewvarangkul & Bhidayasiri, 2019)

Entwicklung der Augenanomalien im zeitlichen Verlauf einer PSP. Drei klinische Stadien werden definiert. (1) Frühstadium: klinische Merkmale, die sich innerhalb der ersten 4 Jahren zeigen; (2) mittleres Stadium: klinische Merkmale, die zwischen 4 und 8 Jahren erkennbar sind; und (3) Spätstadium: klinische Merkmale, die >8 Jahre sichtbar sind. Die blauen Balken zeigen das Auftreten jeder Augenanomalie entlang der Zeitachse (x-Achse) an, die in Jahren ab Krankheitsbeginn angegeben wird. Entlang der y-Achse zeigen sich unterschiedliche Augenanomalien, das Augenlid, die Augenbewegung und die Fixation betreffend. ALÖ=Apraxie der Lidöffnung, VSB=Vertikale supranukleäre Blickparese, SWJ=Square Wave Jerks

POSTURALE INSTABILITÄT

Die Posturale Instabilität (P) ist trotz ihrer Häufigkeit ein unspezifisches Kernsymptom der PSP-Erkrankung. Klinisch gesehen ist ihre diagnostische Relevanz jedoch am größten, je früher sie in Erscheinung tritt (Giagkou et al., 2019).

Die P-Symptomatik bezeichnet eine Haltungsinstabilität und wird in den aktuellen MDS-PSP-Diagnosekriterien durch drei unterschiedliche Schweregrade (P1-P3) definiert, die sich jeweils nach dem Ausmaß der Beeinträchtigung innerhalb der ersten drei Jahre nach Erkrankungsbeginn richten. Wiederholte, nicht provozierte spontane Stürze (P1) werden von Schwierigkeiten im Pull-Test abgegrenzt. Der Pull-Test beschreibt hierbei die Reaktion auf ein schnelles und kräftiges Ziehen an den Schultern durch einen hinter dem Patienten stehenden Untersucher. Dabei kann eine generelle Tendenz zu stürzen (P2) sowie die Notwendigkeit von mehr als zwei rückwärtigen Ausgleichs-

schritten, um sich noch ohne fremde Hilfe fangen zu können (P3), unterschieden werden. (Höglinger et al., 2017)

Dieser allgemeinen Haltungsinstabilität versuchen Patienten mit einem breiten, stabilisierenden Gangbild entgegenzuwirken. Betroffene klagen häufig über Schwindel (*dizziness/unsteadiness*) oder eine Gleichgewichtsproblematik, die sich z.B. beim Hinsetzen oder Aufstehen von einem niedrigen Stuhl bemerkbar machen kann. Im schlimmsten Fall resultiert diese Stand- bzw. Gangunsicherheit schließlich in Stürzen ohne Bewusstseinsverlust. (Nath et al., 2003) (Oertel & Möller, 2005) (Giagkou et al., 2019)

AKINESE

Für PSP-Patienten ist eine generelle Verlangsamung der Bewegung (Bradykinese), ein reduzierter Bewegungsumfang ohne Abnahme der Bewegungsamplitude (Hypokinese) sowie eine beeinträchtigte Bewegungsinitiation bzw. vollkommene Bewegungsblockade (Akinese) beschrieben (I. Litvan, Mangone, et al., 1996) (Ling et al., 2012) (Williams et al., 2007). Hinzu tritt häufig ein Rigor, welcher eine Tonuserhöhung sowohl der Extremitäten als auch der Nacken- bzw. axialen Muskulatur bezeichnet. Außerdem zeigen 5-10% der PSP-Patienten auch einen Tremor (Oertel & Möller, 2005) (Höglinger et al., 2017) (Esper et al., 2007). Die Konstellation und das Ausmaß dieser akinetisch-rigiden Merkmale kann zwischen den einzelnen Phänotypen grundsätzlich sehr stark variieren (Giagkou et al., 2019). So findet sich die Akinese (inklusive fazialer Akinese mit Hypomimie (Bologna et al., 2012)) sowohl mit als auch ohne Tremor und Rigor. Zudem kann das Symptombild sowohl axial als auch extremitätenbetont, symmetrisch wie auch asymmetrisch in Erscheinung treten. Ebenso variabel zeigt sich das Ansprechen auf eine L-DOPA-Therapie. (Höglinger et al., 2017)

Ein weiteres in diesem Zusammenhang zu nennendes motorisches Frühsymptom ist das so genannte *freezing of gait*, welches ein „Einfrieren“ des Ganges oder eine Starthemmung beschreibt. Es gilt als ausgesprochen PSP-spezifisch, sofern es zu Beginn der Erkrankung und ohne wesentliche Begleitsymptome auftritt, ist mit einem Patientenanteil von 4 % jedoch relativ selten. (Gesine Respondek et al., 2014) (Osaki et al., 2017)

All diese funktionellen und motorischen Einschränkungen können sich bei der Ausführung von Alltagstätigkeiten (z.B. beim Schließen von Knöpfen oder Reißverschlüssen während dem Anziehen) bemerkbar machen (Duff et al., 2013). Auch bei Betrachten des Schriftbildes von PSP-Patienten (Mikrographie) kann die Einschränkung der Feinmotorik ersichtlich werden (Ling et al., 2012) (Wagner, 2007).

KOGNITIVE DYSFUNKTION

Kognitive Beeinträchtigungen sind schon im frühen Krankheitsverlauf möglich, variieren mit den unterschiedlichen Phänotypen und können dabei auch anderen Krankheitsbildern ähneln. So präsentiert sich beispielsweise die PSP-F (s. Tabelle 1) wie eine Frontotemporale Demenz mit anderer zugrundeliegender Neuropathologie und die PSP-CBS (s. ebenfalls Tabelle 1) ist nicht von einem Kortikobasalen Syndrom (CBS) im Rahmen einer CBD oder einer Alzheimer Demenz zu unterscheiden, wodurch sich eine klinische Abgrenzung als schwierig erweist. (Burrell et al., 2014) (Boxer et al., 2017) (G. Respondek & Höglinger, 2016) Bei PSP-Erkrankten können variable kognitive Bereiche betroffen sein, wobei Defizite der **Exekutivfunktionen** (\cong einer Kombination aus verschiedenen kognitiven Fähigkeiten, die zielorientiertes Verhalten ermöglichen (Sandra et al., 2019)) am häufigsten vermerkt werden (Gerstenecker, Mast, et al., 2013). Schwierigkeiten bei planendem und abstraktem Denken sind hierbei charakteristisch und können mit unterschiedlichen neuropsychologischen Testbatterien (z.B. *Frontal Assessment Battery* (Dubois et al., 2000)) oder einer Untersuchung der Wortflüssigkeit diagnostiziert werden (Rittman et al., 2016). Darüber hinaus wird für die PSP-Erkrankung eine allgemeine kognitive Verlangsamung (**Bradyphrenie**) beschrieben. Auch **Gedächtnisfunktionen**, insbesondere des episodischen oder autobiografischen Gedächtnisses, können zeitweise eingeschränkt sein (Parthimos & Schulpis, 2020). Üblicherweise schneiden PSP-Patienten jedoch in Gedächtnistests bei ausreichender Zeitvorgabe gut ab (Rittman et al., 2016) (Burrell et al., 2014). Unter dem Begriff der „subkortikalen Demenz“ wurde schon recht früh versucht, die oben beschriebenen frontalen und demenziellen Beeinträchtigungen zusammenzufassen (Albert et al., 1974) (Bak et al., 2005).

Des weiteren können sich erste klinische Symptome in Form von **Sprachdefiziten**, wie einer nicht-flüssigen, agrammatikalischen Variante der primär progredienten Aphasie (nfaPPA) äußern (Rohrer et al., 2010) (Burrell et al., 2018). Davon zu unterscheiden ist die Sprechapraxie (*apraxia of speech*, AOS), eine motorische Sprechstörung, die isoliert oder zusammen mit der nfaPPA auftreten kann. Interessanterweise scheint die AOS im Gegensatz zur nfaPPA spezifischer für die PSP zu sein (Keith A. Josephs et al., 2006). Empathische Fähigkeiten, welche auf dem Erkennen von Emotionen beruhen, sind entscheidend für die **soziale Kognition** (Selbst- und Fremdwahrnehmung), und scheinen bei PSP-Patienten ebenfalls beeinträchtigt (Ghosh et al., 2009) (O’Keeffe et al., 2007). Die veränderte soziale Kognition kann neben eventuell vorhandenen Sprachdefiziten zu

verstärkten Kommunikationsschwierigkeiten und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität für PSP-Patienten sowie deren Angehörige führen (Rittman et al., 2016) (Burrell et al., 2014).

Neben diesen kognitiven Beeinträchtigungen können außerdem **Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen** auftreten. Dazu gehören u.a. Impulsivität, Reizbarkeit, Apathie, Depression und emotionale Labilität (pathologisches Weinen/Lachen), die allesamt insbesondere von den Angehörigen wahrgenommen werden (Gerstenecker, Duff, et al., 2013) (Parthimos & Schulpis, 2020). Diese beschreiben die Erkrankten oftmals als unaufmerksam, nachlässig und langsam in der Informationsverarbeitung bei gleichzeitig bestehender Gleichgültigkeit gegenüber ihrer Umgebung. Außerdem schildern sie oftmals, dass ihre erkrankten Angehörigen die Fähigkeit verloren hätten, Initiative zu ergreifen, Entscheidungen zu treffen oder sich aktiv in ein Gespräch einzubringen. (Giagkou et al., 2019) Nur selten werden derartige Verhaltensauffälligkeiten von Patienten selbst erkannt, was unter Umständen auf eine beeinträchtigte Selbst- bzw. Fremdwahrnehmung zurückgeführt werden kann (Rittman et al., 2016) (O’Keeffe et al., 2007).

Apathie und ein fundamentaler **Motivationsverlust** sind Symptome, die sehr früh und relativ häufig auftreten (Burrell et al., 2014) (Parthimos & Schulpis, 2020). Für Angehörige, die versuchen, PSP-Patienten aktiv zu halten, stellt sich hierbei oft ein Gefühl der Frustration ein. So kann sich der Leidensdruck sowohl für Erkrankte als auch für die Angehörigen potenzieren (Rittman et al., 2016). Dies wird durch die Hypomimie, die sich aufgrund der akinetisch-rigiden Symptomatik als emotionsloser Gesichtsausdruck einstellt und oft als Desinteresse fehlgedeutet wird, noch zusätzlich gefördert (Bologna et al., 2012). Das apathische Verhalten sollte hier freilich von einer krankheitsbedingten Depression differenziert werden, welche aber durchaus auch zusätzlich bestehen kann. Einen entscheidenden Unterschied bildet die Tatsache, dass apathische Patienten ihre eigene Stimmung subjektiv als gehoben beschreiben, obwohl Außenstehende einen objektiven Mangel an Freude und Motivation wahrnehmen können. (Rittman et al., 2016) (Levy et al., 1998)

Darüber hinaus zeigen PSP-Patienten zeitweise **impulsives Verhalten**, welches von unflexiblem und starren Denken begleitet sein kann (Rittman et al., 2016). Dies umfasst beispielweise ein unkontrolliertes Essverhalten, welches zu großen Essensmengen im Mund führt, an denen sie zu ersticken drohen (Höglinger et al., 2017). Ferner werden Impulskontrollstörungen (z.B. pathologisches Spielen) und enthemmtes Verhalten (z.B. unangemessene Aggression oder Wut) beobachtet (Burrell et al., 2014) (O’Sullivan et

al., 2010). Angehörige nehmen dies häufig als sture und egoistische Manier wahr, welche jedoch eigentlich einer Pathologie entspricht, die durch die beeinträchtigten, zerebralen Prozesse zwischen Frontallappen und Basalganglien verursacht wird (Rittman et al., 2016). Etablierte Frontalhirnzeichen, wie z.B. das Applaus-Zeichen, bei dem Patienten nicht wie angewiesen nach dreimal Klatschen aufhören können (*applause/clapping sign*), zeigen sich dementsprechend häufig positiv (Höglinger et al., 2017) (Donker Kaat et al., 2007).

CLINICAL CLUES

Unter *clinical clues* werden in den aktuellen Diagnosekriterien Merkmale zusammengefasst, die gegebenenfalls auf eine PSP-Diagnose hinweisen können. Hierunter fällt unter anderem die **L-DOPA-Resistenz**, die als ausbleibende Verbesserung des MDS-UPDRS III ($\leq 30\%$) definiert wurde. Ferner kann charakteristischerweise eine Form der **Dysarthrie** mit einer spastischen und würgenden Qualität und begleitender Hypophonie auftreten. (Höglinger et al., 2017) Diese kann darüber hinaus eine Verschlechterung bestehender, krankheitstypischer Sprachdefizite (s.o. nfaPPA, AOS) mit sich bringen (Rittman et al., 2016). Gleichzeitig müssen eine **Dysphagie** bzw. andere unerklärbare Schluckbeschwerden berücksichtigt werden, sodass es zu Einschränkungen in der Ernährung bis hin zur Gastrostomie kommen kann (Giagkou et al., 2019). Im fortgeschrittenen Stadium ist deshalb mit schwerwiegenden Kommunikationsschwierigkeiten und Aspirationspneumonien zu rechnen (I. Litvan, Mangone, et al., 1996). Überdies gilt die **Photophobie**, welche sich durch eine unerträgliche Überempfindlichkeit der Augen gegenüber Lichteinwirkung äußert, als weiteres *clinical clue*. Als Ursache dafür wird eine adaptive okuläre Funktionsstörung genannt (Höglinger et al., 2017).

2.1.4.2 Phänotypen

Die vorab beschriebenen Kernsymptome finden sich für die einzelnen Phänotypen in unterschiedlicher Ausprägung und sind in nachfolgender Tabelle 1 entsprechend klassifiziert:

Tabelle 1: Phänotypen der PSP-Erkrankung

nach (Höglinger et al., 2017) (G. Respondek & Höglinger, 2016) (Boxer et al., 2017) (Parthimos & Schulpis, 2020)

Phänotyp	Abkürzung	Klinisches Bild
PSP mit Richardson-Syndrom	PSP-RS	Symptomkombination aus den vorab beschriebenen Kernbereichen einschließlich Okulomotorikstörungen, früher posturaler Instabilität (mit Stürzen im ersten Jahr), akinetisch-rigider Merkmale (mit einem Rigor eher axial, symmetrisch und levodoparesistent), kognitiver Einschränkungen (Bradyphrenie) mit Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen (u.a. Apathie, frontale Dysfunktion), sowie einer frühen Dysphagie;
- PSP mit prädominanter okulomotorischer Dysfunktion	PSP-OM	schnelle Krankheitsprogression mit durchschnittlicher Krankheitsdauer von 5-8 Jahren und einer Pneumonie als häufigste Todesursache. (I. Litvan, Mangone, et al., 1996)
- PSP mit prädominanter posturaler Instabilität	PSP-PI	Partielles PSP-RS mit (noch) keiner posturalen Instabilität bzw. unerklärlichen Stürzen.
PSP mit Parkinsonismus	PSP-P	Partielles PSP-RS mit (noch) keiner okulomotorischen Auffälligkeit bzw. Blickparese. Ähnelt vor allem zu Beginn einem IPS; gleicht sich im Verlauf mehr und mehr einem PSP-RS an, jedoch mit einer langsameren Krankheitsprogression (9-12 Jahre); typische Symptome sind ein asymmetrischer Beginn des Tremors, Bradykinese, Rigidität und geringe L-DOPA-Sensibilität.
PSP mit progredientem Gang-Freezing/ PSP mit Gang-Freezing (selten)	PSP-PAGE/ PSP-PGF	Bis zu ca. 9 Jahre vor einer möglichen Ausprägung einer PSP-RS-Symptomatik, kommt es zu einer isolierten Gangstörung (Zögern und Einfrieren des Ganges) und Akinese mit gegebenenfalls Schwierigkeiten beim Vervollständigen und Beenden von Sätzen in Sprache (mit z.B. Hypophomie) und Schrift (mit z.B. Mikrographie); längere Krankheitsdauer als PSP-RS (13 Jahre).

Tabelle 1: Phänotypen der PSP-Erkrankung

nach (Höglinger et al., 2017) (G. Respondek & Höglinger, 2016) (Boxer et al., 2017) (Parthimos & Schulpis, 2020)

Phänotyp	Abkürzung	Klinisches Bild
PSP mit prädominantem kortikobasalen Syndrom (selten)	PSP-CBS	Das CBS beschreibt eine Kombination aus unterschiedlichen Symptomen: Rigidität und Akinesie (extremitätenbetont), ideomotorische Apraxie, Extremitäten-Dystonie, Reflex-Myoklonus, <i>alien limb</i> -Phänomene, kortikaler sensorischer Verlust, Haltungsinstabilität und Frontallappen-Funktionsstörung. Es kann sich auch im Rahmen von anderen Grunderkrankungen (AD; PiK; CJK) entwickeln. Eine klinische Unterscheidung von PSP-CBS und der Kortikobasalen Degeneration (CBD – wurde früher mit einem CBS gleichgesetzt) ist klinisch nicht möglich und kann nur post mortem gesichert werden, da auch PSP-typische Symptome (s. 2.1.4.1 Kernsymptomatik) im Rahmen einer CBD entstehen können.
PSP mit prädominanter frontaler Präsentation (selten)	PSP-FTD/ PSP-F	Klinische Merkmale, ähnlich der einer Frontotemporalen Demenz (bvFTD), entwickeln sich Jahre bevor Symptome eines PSP-RS hinzukommen. Charakteristische Symptomatik ist eine frühe und fortschreitende Veränderung der Persönlichkeit, des Verhaltens (wie Apathie mit mangelnder Motivation, soziale Enthemmung) und der Kognition in Kombination mit Stürzen, Bradykinese und Tremor; ähnliche Krankheitsdauer wie PSP-RS.

Tabelle 1: Phänotypen der PSP-Erkrankung

nach (Höglinger et al., 2017) (G. Respondék & Höglinger, 2016) (Boxer et al., 2017) (Parthimos & Schulpis, 2020)

Phänotyp	Abkürzung	Klinisches Bild
PSP mit prädominanter Sprach- und/oder Sprechdysfunktion:	PSP SL	Charakteristisch sind Sprach- und Sprechstörungen, die auch im Rahmen anderer Grunderkrankungen auftreten können, bevor eventuelle PSP-RS-typische Symptome hinzukommen:
PSP mit		
- nicht flüssiger agrammatikalischer Variante der primär progredienten Aphasie	PSP-nfaPPA	- Die nfaPPA zeichnet sich durch nicht fließende, spontane Sprache mit Zögern, Agrammatismus und phonemischen Fehlern bei erhaltenem Verständnis der Wortbedeutung aus.
- Apraxie der Sprache (<i>apraxia of speech</i>)	PSP-AOS	- AOS ist eine motorische Sprachstörung mit langsamer und mühsamer Sprache, Dysprosodie und bukkofazialer Apraxie.
PSP mit zerebellärer Ataxie (selten)	PSP-C	Charakteristisch ist eine Kleinhirntaxie als Anfangs- und Hauptsymptom bevor PSP-RS-typische Symptome hinzukommen; mittlere Krankheitsdauer beträgt 7 Jahre.
PSP mit primärer Lateralsklerose	PSP-PLS	Dieser Phänotyp zeichnet sich durch klinische Merkmale aus, die durch eine Dysfunktion der oberen Motoneurone entstehen können, einschließlich bulbärer Symptome mit Dysarthrie und Dysphagie, Schwäche, Spastik, gesteigerten Reflexen und Babinski-Zeichen, eventuell mit oder ganz ohne PSP-RS-typischen Symptomen; Krankheitsdauer zwischen 3-12 Jahre.

Abkürzungen: IPS= Idiopathisches Parkinson-Syndrom; AD= Alzheimer-Demenz; PiK= Pick-Krankheit, Pick's disease, Morbus Pick; CJK= Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

2.1.5 Diagnose und Differentialdiagnose

2.1.5.1 PSP-Diagnose

Seit der ersten Beschreibung der PSP-Erkrankung wurden unterschiedlichste Kriterien im Rahmen der klinischen Diagnostik vorgeschlagen – darunter die Kriterien des *National Institute of Neurological Disorders and Stroke / Society for PSP* (NINDS-SPSP), die über zwei Jahrzehnte eine weit verbreitete Anwendung fanden (I. Litvan, Agid, et al., 1996). Das wachsende Verständnis der PSP-Erkrankung verlangte jedoch nach überarbeiteten Kriterien, die eine höhere diagnostische Sensitivität aufweisen und nicht nur den klassischen PSP-RS-Phänotyp berücksichtigen (Gesine Respondek et al., 2013). Aufgrund dessen wurden die NINDS-SPSP-Kriterien durch die 2017 veröffentlichten Kriterien der *Movement Disorder Society* (MDS) abgelöst (Höglinger et al., 2017).

Diese MDS-PSP-Diagnosekriterien basieren auf den Ergebnissen einer retrospektiven Analyse einer großen, neuropathologisch gesicherten PSP-Kohorte und deren Krankheitskontrollen (Gesine Respondek et al., 2017), sowie einer umfangreichen Literaturrecherche in den Datenbanken *PubMed*, *Cochrane*, *Medline* und *PSYCInfo*. In der Folge konnten Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden, welche die gegenwärtige Basis für eine Diagnose darstellen. Da bisher kein neuropathologisch gesicherter PSP-Patient mit jüngerem Alter bekannt ist, gilt der Symptombeginn mit einem Mindestalter von 40 Jahren als obligat. Gleichwohl können PSP-imitierende Krankheitsbilder mit typischem Beginn vor dem 40. Lebensjahr (z.B. Niemann-Pick-Erkrankung, Typ C) auf diese Weise ausgeschlossen werden. Außerdem muss die Erkrankung langsam fortschreiten und sporadisch auftreten, wodurch eine ausführliche Familienanamnese essentiell wird. Anzeichen, die auf alternative neurologische Erkrankungen hinweisen (z.B. appendikuläre Ataxie, ungeklärte visuelle Halluzinationen, plötzliches Einsetzen oder schrittweises bzw. schnelles Fortschreiten der Symptomatik) schließen hingegen eine PSP aus. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, werden vier klinische Kernbereiche mit jeweils drei Symptomen vorgeschlagen, die mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität eine PSP-Diagnose vorhersagen. Hierzu gehören Okulomotorikstörungen [O], posturale Instabilität [P], Akinese [A] und kognitive Dysfunktionen [C]. Unterstützende Merkmale wie *clinical clues* und bildgebende Befunde können überdies eine diagnostische Entscheidungshilfe bilden. (Höglinger et al., 2017) Durch die unterschiedliche Kombination der in diesen MDS-Kriterien festgelegten klinischen Merkmale kann somit auch erstmals auf das breite phänotypische PSP-Spektrum eingegangen werden (Respondek

et al., 2017). Zudem wurden folgende vier diagnostische Sicherheiten definiert (Höglinger et al., 2017):

- 1.) Sichere (*definite*) PSP: Derzeit definiert nur der neuropathologische Befund unabhängig vom klinischen Erscheinungsbild den diagnostischen Goldstandard, da klinische bzw. apparative (z.B. durch Biomarker, Bildgebung, genetische Untersuchung) Möglichkeiten bisher keine vergleichbare diagnostische Sensitivität aufweisen. Zu den typischen neuropathologischen Charakteristika zählen neuronale und gliale Aggregate in Form von neurofibrillären Tangles (NFT) und Tau-Ablagerungen in Astrozyten (*tufted-astrocytes*) sowie Oligodendroglia (*coiled bodies*), die sich insbesondere in den subkortikalen Hirnstammkernen finden. Ihnen obliegt somit aktuell der sicherste Beleg einer PSP-Erkrankung. (Kovacs, 2015) (I Litvan, Hauw, et al., 1996) (Dickson, 1999) (I. Litvan, Agid, et al., 1996)
- 2.) Wahrscheinliche (*probable*) PSP: Liegt bei einer Kombination aus klinischen Merkmalen vor, die potenziell wenig sensitiv, aber hoch spezifisch für PSP sind.
- 3.) Mögliche (*possible*) PSP: Liegt bei einer Kombination aus klinischen Merkmalen vor, die vielleicht eine höhere Sensitivität für PSP aufweisen, jedoch weniger spezifisch sind.
- 4.) Suggestiv für PSP (*suggestive of PSP*): Es besteht eine auf PSP hinweisende Symptomatik. Die Kriterien von einer wahrscheinlichen bzw. möglichen PSP sind (noch) nicht erfüllt.

Wichtige PSP-Differentialdiagnosen stellen neben dem idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) auch andere atypische Parkinson-Syndrome dar. Zu letzteren wird abgesehen von der PSP auch noch die Multisystematrophie (MSA), die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) und die CBD gezählt (Levin et al., 2016) (Herting & Reichmann, 2016).

Von den o.g. Parkinson-Syndromen, die aufgrund des neurodegenerativen Ursprungs als primäre Parkinson-Syndrome bezeichnet werden, sind die sekundären Parkinson-Syndrome abzugrenzen. Diese zeigen sich in ihrer Ätiologie vielfältig (z.B. medikamenteninduziert, toxininduziert, vaskulär, posttraumatisch, entzündlich, metabolisch oder tumorbedingt) und können sogar, wenn erkannt, vollständig reversibel sein (Deutsche Gesellschaft für Neurologie-DGN, 2016). Diese traditionelle Einteilung verweist auf die

syndromale Klassifikation des Parkinson-Syndroms. Neuere Forschungsarbeiten postulieren jedoch ein Umdenken und vielmehr eine Orientierung an den molekularen Krankheitsmechanismen. So finden sich bei der MSA und der DLK intrazelluläre alpha-Synuklein-Aggregate, während die CBD und die PSP klassischerweise Tau-Aggregate (s. Kapitel 2.1.3) aufweisen. (Respondek et al., 2017)

Aufgrund der Komplexität der verschiedenen Krankheitsbilder kann hier ausschließlich auf den klinischen Verlauf und die Diagnostik der aufgrund ihrer hohen Prävalenz zweifellos wichtigsten PSP-Differentialdiagnose eingegangen werden: das sporadisch auftretende IPS. Ebenso nimmt dieses aufgrund der im Rahmen dieser Promotionsarbeit gewählten IPS-Studienkontrollgruppe (s. Methoden/Ergebnisse) eine tragende Rolle ein. Für eine Ausführung weiterer Differentialdiagnosen (MSA, CBD etc.) verweise ich an dieser Stelle auf geeignete Fachliteratur.

2.1.5.2 Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS)

Nach der Alzheimer-Demenz ist das IPS die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Herting & Reichmann, 2016). Gegenwärtig wird eine Prävalenz in Europa auf etwa 100-250/100.000, mit einer Inzidenz von 5-20/100.000 Einwohnern pro Jahr geschätzt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie-DGN, 2016) (Von Campenhausen et al., 2005). Ebenso zeigen sich Prävalenz (ca. 1000-1500/100.000 bei >60-jährigen in Europa) und Inzidenz (300/100.000 bei >60-jährigen in Europa) altersabhängig steigend, sodass mit der Altersstrukturveränderung in Zukunft ein weitere Zunahme an IPS-Betroffenen erwartet wird (Dorsey et al., 2007). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 65-70 Jahren, wobei Männer tendenziell häufiger betroffen sind (Elbaz et al., 2015).

Nach den aktuellen DGN-Leitlinien wird das Parkinson-Syndrom als Akinese mit Vorliegen einer der drei Kardinalsymptome (Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität) definiert. Ätiologisch steht diesbezüglich die Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra im Vordergrund (Ramsden et al., 2001). Zusätzlich können sensorische (z.B. Dysästhesien, Schmerzen), vegetative (z.B. Blasen- und Darm-, sowie sexuelle Funktionen), psychische (z.B. Depression, Schlafstörung) und kognitive (z.B. frontale Störungen) Begleitsymptome auftreten (Deutsche Gesellschaft für Neurologie-DGN, 2016). Die stetige Krankheitsprogression kann über die verschiedenen Stadien hinweg anhand unterschiedlicher Skalen bestimmt werden. Sowohl die Hoehn und Yahr-Skala (s. Tabelle 2) als auch der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) bzw. der

Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) kann zum *Staging* herangezogen werden (Hoehn & Yahr, 1967) (Fahn & Elton, 1987) (Goetz et al., 2008). Der breit angewendete MDS-UPDRS gliedert sich wiederum in vier Teile (Evers et al., 2019): Teil I (Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte), Teil II (Erfahrungen des täglichen Lebens – motorische Aspekte), Teil III (motorische Untersuchung) und Teil IV (motorische Komplikationen) (Goetz et al., 2008).

Tabelle 2: Krankheitsprogression des IPS

nach (Hoehn & Yahr, 1967)

Hoehn & Yahr (HY)-Stadium	Klinik	Mittlere Zeit (in Jahren) seit Krankheitsbeginn nach (Reijo J. Marttila & Rinne, 1977)
HY I	Nur einseitige Einschränkung mit minimaler oder keiner funktionellen Beeinträchtigung	-
HY II	Bilaterale oder Mittellinienbeteiligung ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts	2,9 ± 0,2
HY III	Leichte bis mäßige funktionelle Einschränkung mit leichter Haltungsinstabilität bei körperlicher Unabhängigkeit	5,5 ± 0,3
HY IV	Starke funktionelle Einschränkungen, jedoch eigenständiges Stehen und Gehen	7,5 ± 0,6
HY V	Ohne Hilfe an Rollstuhl oder Bett gebunden	9,7 ± 1,0

Mittlere Zeit (in Jahren) seit Krankheitsbeginn mit Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Die Diagnose eines IPS wird nach wie vor klinisch gestellt und sollte laut Empfehlung der DGN anhand eines dreistufigen Algorithmus der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria* (Gibb & Lees, 1988) strukturiert erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie-DGN, 2016). 2015 brachte jedoch die durch internationale Experten gebildete Gesellschaft für Bewegungsstörung (MDS) einen neuen Vorschlag zur sicheren IPS-Diagnostik hervor, basierend auf den bisher praktizierten Anforderungen (Postuma et al., 2015). Obwohl eine 2018 veröffentlichte Validierungsstudie eine höhere Sensitivität und Spezifität der MDS-Kriterien im Vergleich zu den *UK Brain Bank Criteria* belegen konnte (Postuma et al., 2018), ergaben Umfragen allerdings, dass die notwendige breite klinische Anwendung der MDS-Kriterien bislang ausbleibt (Marsili et al., 2018). Neben den genannten klinischen Diagnosekriterien können ergänzend diverse Zusatzdiagnostika als Entscheidungshilfe herangezogen werden: Hierzu zählen z.B. die autonome Funktionsdiagnostik, die Olfaktometrie, bildgebende

Verfahren (mit u.a. molekularer Bildgebung¹¹, transkranieller Hirnparenchymsonografie, MRT, optischer Kohärenztomografie), biochemische Biomarker, histopathologische und genetische Untersuchungen (Berg & Postuma, 2018) (Heinzel et al., 2016) (Lotankar et al., 2017).

Trotz wegweisender Forschungsarbeit der letzten Jahre wird die Rate der IPS-Fehldiagnosen weiterhin auf 10-20% geschätzt (Hess & Okun, 2016). Hierbei korrelieren die variablen prozentuellen Angaben zur IPS-Fehldiagnose maßgeblich mit der klinischen Erfahrung der Untersuchenden, den angewandten Diagnosekriterien und dem jeweiligen IPS-Stadium der Patienten (Hess & Okun, 2016) (Adler et al., 2014). Die Anzahl der nicht bzw. falsch diagnostizierten IPS-Patienten ist in der Frühphase der Erkrankung nämlich deutlich größer und eine finale Diagnose gelingt häufig sogar erst post mortem (Beach & Adler, 2018) (Adler et al., 2014). Fehlerquellen sind insbesondere verkannte Differentialdiagnosen wie ein essentieller Tremor, ein vaskuläres Parkinson-Syndrom, aber auch die atypischen Parkinson-Syndrome. Ebenso werden die Alzheimer-Demenz und das syndromale Parkinson-Syndrom als Fehldiagnosen angegeben (Eduardo Tolosa et al., 2006).

2.1.5.3 Problematik klinischer Differentialdiagnostik

Die Schwierigkeit klinischer Differenzialdiagnostik verdeutlicht sich durch den Umstand, dass weniger als die Hälfte der PSP-Erkrankten zum Zeitpunkt der ersten Symptome bzw. des ersten vermerkten Arztbesuches diagnostiziert werden (Williams & Lees, 2009) (Gesine Respondek et al., 2017). Häufig erhalten sie erst nach Jahren die tatsächliche Diagnose, wobei bei 20% der Fälle sogar bis zum Zeitpunkt des Todes ein richtiger Befund ausbleibt (Gesine Respondek et al., 2017) (Osaki et al., 2004). Neben dem IPS sind außerdem auch eine Depression, die Alzheimer-Demenz oder andere atypische Parkinson-Syndrome als Fehldiagnosen bei pathologisch gesicherten PSP-Patienten beschrieben (Gesine Respondek et al., 2014). Dies beruht auf der mangelnden Verfügbarkeit von geeigneten Biomarkern (s. Kapitel 2.1.5.3.1), den multimodalen PSP-Phänotypen (s. Tabelle 1) die in ihrer klinischen Symptomatik anderen Krankheitsbildern (z.B. siehe Kapitel 2.1.5.3.2) ähneln, sowie den unspezifischen PSP-Frühsymptomen (s. Kapitel 2.1.5.3.3) (Höglinger et al., 2017) (Gesine Respondek et al., 2014) (Boxer et al., 2017) (I. Litvan, Mangone, et al., 1996) (Ali & Josephs, 2018). Er-

¹¹ Dopamintransporter-Einzelphotonenemissions-Computertomographie (DAT SPECT), Fluorodopa-Positronenemissionstomographie (F-DOPA PET)

schwerend hinzu kommt, dass atypische Parkinson-Syndrome mit ihrer niedrigen Prävalenz in der medizinischen Fachöffentlichkeit relativ wenig bekannt sind (Sjöström et al., 2002). So berichten Patienten, dass ihre Hausärzte meist nicht mit ihrer PSP-Erkrankung vertraut gewesen seien und selbst Neurologen fehlerhafte Diagnosen gestellt hätten (Moore & Guttman, 2014). Auch Ophthalmologen, HNO-Spezialisten (für Vestibularisfunktionsuntersuchung) und Psychiater werden von PSP-Patienten aufgrund ihrer Frühsymptomatik häufig aufgesucht, wobei auch dort aufgrund der fehlenden PSP-Kennntnis meist keine passende Diagnose gelingt (Giagkou et al., 2019) (Nath et al., 2003) (Phokaewvarankul & Bhidayasiri, 2019). Öffentlichkeitsarbeit z.B. in medizinischen Fachzeitschriften kann helfen, die PSP grundsätzlich bekannter zu machen und die Diagnostik zu verbessern (L. I. Golbe, n.d.).

2.1.5.3.1 Fehlende Biomarker

Wie eingangs erwähnt, mangelt es derzeit an geeigneten in-vivo-Diagnostika. Die Entwicklung diagnostischer Biomarker, wie beispielsweise eine aussagekräftige Bildgebung oder auch biologisch-neurophysiologischer Art, ist Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten (Höglinger et al., 2017) (Boxer et al., 2017). Ein Ziel stellt dabei beispielsweise der ante mortem Nachweis von aggregiertem Tauprotein dar (Stamelou & Bhatia, 2015) (Whitwell et al., 2017). Alle bislang analysierten Nachweismethoden gelten aktuell lediglich als insuffiziente Biomarker, können aber dennoch zur Unterstützung der PSP-Diagnose herangezogen werden: Der Mittelhirnatrophienachweis mittels struktureller Magnetresonanztomografie (MRT) bildet in diesem Zusammenhang wohl eines der konstantesten PSP-RS-Merkmale (Giagkou et al., 2019) (Whitwell et al., 2017). Das „Kolibri“¹²-, „Micky Mouse“¹³- bzw. „Morning Glory“¹⁴-Zeichen sind hierbei wiederkehrende Begriffe (Kato et al., 2003) (Massey et al., 2012) (Adachi et al., 2004). Ebenso zählt ein sogenannter Hypometabolismus, der unter Zuhilfenahme des 18F-FDG-PET¹⁵ in Strukturen wie dem Mittelhirn, den Basalganglien, dem Thalamus sowie dem Frontallappen nachweisbar wird, als weiteres bildgebendes PSP-RS-Charakteristikum (Akdemir et al., 2014) (Mishina et al., 2004) (Zalewski et al., 2014). Zuletzt gilt es für PSP-RS-Patienten außerdem noch das Phänomen der reduzierten striatalen präsynaptischen Dopaminbindung zu nennen, die mit einer DAT¹⁶-

¹² Entspricht einer Atrophie des rostralen Tegmentum mit pontiner Aussparung.

¹³ Bezeichnet abgerundete Pedunculi cerebri.

¹⁴ Beschreibt die konkaven lateralen Ränder des Mittelhirn-Tegmentums.

¹⁵ 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie

¹⁶ *dopamine active transporter* – Dopamintransporter

Bildgebung ([¹²³I]-FP-CIT-SPECT¹⁷ oder [¹⁸F]-FP-CIT-PET¹⁸) dargestellt werden kann (Jin et al., 2013) (Goebel et al., 2011).

Diese Erkenntnisse müssen freilich kritisch betrachtet werden, da solche Bildgebungsstudien meist anhand bereits diagnostizierter PSP-Patienten und somit zum Teil im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf durchgeführt wurden. Zusätzlich wiesen die Studienpatienten meist einen PSP-RS-Phänotyp auf, weshalb keine allgemeingültige Aussage für die gesamte PSP-Erkrankung gemacht werden kann. Trotz intensiver Forschung in der neurologischen Bildgebung gelingt z.B. mittels einer volumetrischen Mittelhirnuntersuchung bislang lediglich eine leichtere Abgrenzung von PSP-RS zu anderen Parkinson-Syndromen (Giagkou et al., 2019) (Alster et al., 2020) (Whitwell et al., 2017).

2.1.5.3.2 **Gemeinsamkeiten und Unterschiede klinischer PSP-/IPS-Symptomatik**

Das IPS bildet die häufigste PSP-Fehldiagnose (insbesondere des PSP-P-Phänotyps) und trifft laut einer klinisch-pathologischen Fallserie auf ca. 12% der PSP-Patienten zu (Gesine Respondek et al., 2014). Primär ursächlich dafür ist die ähnliche Kernsymptomatik (mit Bradykinese, Tremor, Rigor und posturaler Instabilität) insbesondere in der Frühphase der Erkrankung (Alster et al., 2020) (L. I. Golbe, 2008). Wenngleich sowohl die PSP als auch das IPS beide als hypokinetisch-rigide Krankheitsbilder auftreten, lassen sich dennoch folgende Differenzierungsmerkmale formulieren:

Die PSP zeigt im Vergleich zum IPS typischerweise ein symmetrisches Auftreten der motorischen Symptomatik sowie ein schlechtes Ansprechen auf L-DOPA. Ebenso gilt ein Tremor (insbesondere der Ruhetremor) als seltenes PSP-Symptom, während er bei einem IPS ausgesprochen regelmäßig auftritt. Akinetische Merkmale und ein potenziell vorhandener Rigor äußern sich zudem bei der PSP gegensätzlich zum IPS eher axial als extremitätenbetont. Symptome wie eine posturale Instabilität, Dysphagie und Dysarthrie sind ebenfalls für beide Erkrankungen beschrieben, treten jedoch bei einer PSP vermehrt schon im frühen Krankheitsverlauf auf. Überdies sind die PSP-charakteristischen frühen Sturzereignisse für ein IPS eher untypisch. Kognitive Einschränkungen und Verhaltensveränderungen können sich bei beiden Krankheitsbildern präsentieren. Dennoch scheinen Merkmale einer frontalen Dysfunktion insbesondere bei PSP-Patienten ausgeprägt. (Höglinger et al., 2017) (G. Respondek & Höglinger, 2016) (I. Litvan, Mangone, et al., 1996) (Fujioka et al., 2016) (Cordato et al., 2006) (Sveinbjornsdottir, 2016)

¹⁷ ¹²³I-N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane- *single photon emission computed tomography*

¹⁸ ¹⁸F- N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane- Positronen-Emissions-Tomographie

(Postuma et al., 2015) Weiterhin sind okulomotorische Defizite für ein IPS eher ungewöhnlich und verweisen vielmehr auf eine PSP-Erkrankung. Während hierbei vertikale hypometrische Sakkaden durchaus für beide Krankheiten vorbeschrieben sind, bleibt die vertikale Blickparese bisher weiterhin PSP-spezifisch (Gesine Respondek et al., 2017) (Jung & Kim, 2019) (Turcano et al., 2019). Diesbezüglich gilt es zusätzlich zu beachten, dass sich solche Okulomotorikstörungen teilweise auch im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses ohne neurologische Grunderkrankung offenbaren können (Oguro et al., 2004) (Huaman & Sharpe, 1993). Dem gegenüber bleiben die für das Prodromalstadium beschriebenen REM-Schlafstörungen maßgeblich auf das IPS beschränkt (Sveinbjornsdottir, 2016) (Postuma, 2014) (Munhoz & Teive, 2014). Die fundamentale Schwierigkeit in der Differenzierung bringt schließlich jedoch der eingangs erwähnte PSP-P-Phänotyp mit sich. Im Zuge dessen können nämlich all jene dargelegten PSP-Charakteristika ebenso fehlen bzw. sich vielmehr sogar IPS-typische Merkmale präsentieren. Hierfür bezeichnend sind bekanntermaßen eine asymmetrische Symptomatik sowie das Ansprechen auf L-DOPA im frühen Krankheitsverlauf (G. Respondek & Höglinger, 2016).

2.1.5.3.3 Unspezifische Frühsymptome

Obwohl die MDS-PSP-Diagnosekriterien im Vergleich zu vorangegangenen Kriterien (I. Litvan, Agid, et al., 1996) ähnlich spezifisch aber sensitiver sind (Ali et al., 2019) (Gazzina et al., 2019) (Grimm et al., 2020), stellt insbesondere die Frühdiagnostik mit ihren sehr vielfältigen und auch unspezifischen Krankheitssymptomen weiterhin eine diagnostische Herausforderung dar (Gesine Respondek et al., 2014) (Gesine Respondek et al., 2017). Auf der einen Seite gibt es zahlreiche klinische Phänotypen während auf der anderen Seite wenige Symptome existieren, die für eine PSP-Erkrankung spezifisch sind (Ali & Josephs, 2018). Auch die charakteristischen Kernsymptome (bestehend aus Okulomotorikstörungen, posturaler Instabilität, Akinese und kognitiver Dysfunktion) können anfänglich sehr dezent sein oder durchaus fehlen. So kann es Jahre dauern, bis sich das klassische klinische Bild einer PSP vollständig entwickelt hat (G. Respondek & Höglinger, 2016). Diverse Beschwerden wie Schwindel, Muskelschmerzen bzw. -steifheit, Schwierigkeiten beim Lesen, Sprechen (undeutlich, leise) oder Essen, führen Patienten zu Beginn zu Ärzten unterschiedlicher Disziplinen (Sjöström et al., 2002) (L. I. Golbe, n.d.). Unglücklicherweise existieren kaum verlässliche, prospektive Daten, die Auskunft über Frühsymptome geben. Anhand von retrospektiven klinisch-pathologischen Daten wurde die Häufigkeit von Symptomen beschrieben, die in den

ersten beiden Jahren der Erkrankung auftreten können (Gesine Respondek et al., 2014) (Gesine Respondek et al., 2017). Diese sind in Tabelle 3 gelistet.

Tabelle 3: Häufigkeiten (%) von Symptomen in den ersten beiden Erkrankungsjahren

nach (Respondek et al., 2014, S.9 Supplement Data, Suppl. Table 3)

	Alle	PSP- RS	PSP- PI	PSP- OM	PSP- P	PSP- CBS	PSP- FTD	Unklas- sifiziert
Anzahl (N) Patienten	100	24	18	7	19	7	12	13
OKULOMOTORIKSTÖRUNGEN								
Unspezifische visuelle Symptome	16,5	30,4	0,0	71,4	5,3	0,0	25,0	0,0
Abnormale Sakkaden	33,3	100,0	0,0	100,0	5,3	50,0	0,0	0,0
Supranukleäre Blickparese	27,4	86,4	0,0	66,7	0,0	50,0	0,0	0,0
POSTURALE INSTABILITÄT								
Posturale Instabilität	63,7	100,0	100,0	40,0	33,3	83,3	16,7	30,0
Stürze	48,5	100,0	100,0	0,0	0,0	66,7	8,3	0,0
AKINESE								
Bradykinese	53,1	87,5	27,8	85,7	61,1	33,3	25,0	18,2
Tremor	27,3	29,2	11,1	14,3	83,3	0,0	0,0	15,4
Ruhetremor	16,3	17,4	5,6	0,0	61,1	0,0	0,0	0,0
Axialer Rigor	16,1	47,8	0,0	33,3	5,9	16,7	0,0	0,0
Extremitätenrigor	14,5	23,8	0,0	33,3	25,0	20,0	0,0	11,1
Rasche Mikrographie	14,0	12,5	33,3	14,3	10,5	14,3	0,0	7,7
Freezing of gait	4,0	4,2	5,6	0,0	5,3	0,0	0,0	7,7
Starthemmung	2,0	4,2	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0
Dystonie der Extremitäten	3,2	4,5	0,0	0,0	5,6	20,0	0,0	0,0
Extremitätenapraxie	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	8,3	8,3

	Alle	PSP- RS	PSP- PI	PSP- OM	PSP- P	PSP- CBS	PSP- FTD	Unklas- sifiziert
KOGNITIONSSTÖRUNGEN								
Kognitive Dysfunktion	32,0	47,8	11,1	28,6	0,0	83,3	66,7	25,0
Frontale Dysfunktion	26,6	23,8	27,8	16,7	0,0	66,7	90,9	0,0
Sprachapraxie (AOS)	3,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	27,3	0,0
Freezing of speech	2,0	0,0	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0	7,7
CLINICAL CLUES								
Dysarthrie	26,4	52,4	11,8	33,3	5,6	33,3	16,7	36,4
Rasche Hypophonie	6,1	21,7	0,0	14,3	0,0	14,3	0,0	15,4
Dysphagie	12,0	27,3	5,9	0,0	0,0	16,7	18,2	8,3

Abkürzungen: PSP=Progressive Supranukleäre Blickparese. PSP-RS=Richardson-Syndrom. PSP-PI= PSP mit Posturaler Instabilität. PSP-OM= PSP mit Okulomotorischer Dysfunktion. PSP-P=PSP mit Parkinsonismus. PSP-CBS= PSP mit Kortikobasalem Syndrom. PSP-FTD=PSP mit frontotemporaler Dysfunktion/ Demenz/Degeneration.

2.1.5.4 Auswirkungen der Diagnose auf Krankheitsverlauf und Lebensqualität

Die jahrelange Verzögerung bzw. das vollständige Ausbleiben der richtigen Diagnose bringt negative Folgen für PSP-Patienten und ihre Angehörige mit sich. Neben den allgemeinbekannten körperlichen und kognitiven Funktionsstörungen (s. Kapitel Kernsymptomatik) sowie den daraus resultierenden Einschränkungen durch Sprache, Schrift und Mimik mit der Umwelt in Beziehung zu treten, fühlen sich Erkrankte oft missverstanden und von der Sorge begleitet, dass ihre undefinierte Erkrankungssituation nicht ernst genommen werde. (Parthimos & Schulpis, 2020) (Wagner, 2007) Forschungsarbeiten zeigten, dass PSP-Patienten in nahezu allen Krankheitsstadien zusätzlich zu einer Diagnose ebenso nach Informationen zu ihren Beschwerden und dem Krankheitsverlauf verlangen, die ihnen eine realistische weitere Lebensplanung sowie eine situativ angemessene Hoffnungen ermöglichen (Sjöström et al., 2002). Die fehlende Diagnose erzeugt demnach eine Ungewissheit und erhöht den Leidensdruck erheblich (L. I. Golbe, 2008). Das damit einhergehende Ohnmachtsgefühl von Patienten und Angehörigen wird durch die geringe oder sogar vollkommen fehlende Kenntnis der PSP-Erkrankung durch das medizinische Fachpersonal noch zusätzlich verstärkt (Moore & Guttman, 2014). Einzig die richtige Diagnose gewährleistet eine angemessene Auskunft und Beratung

über das Krankheitsbild, was wiederum das Verständnis für die Erkrankten und den Patientenumgang befördert (Uttl et al., 1998) (Ghosh et al., 2009). All dies geht mit einer Lebensqualitätsverbesserung und Stärkung der Bewältigungsstrategien von Patienten und Angehörigen einher. Zudem kann eine frühe Aufklärungsarbeit mögliche krankheitsbedingte Komplikationen (z.B. Aspiration bei Dysphagie mit Schlucktraining bzw. Nahrungsanpassung) minimieren bzw. präventiv verhindern (Phokaewvarankul & Bhidayasiri, 2019). Ein weiterer Vorteil der zeitnahen Diagnose stellt die gezielte und schnelle Überweisung zum Spezialisten dar, die wiederum zu einer Reduktion an verzichtbaren Untersuchungen führt und demnach Zeit und Geld spart (L. I. Golbe, 2008). Größte Bedeutung hat die sichere Frühdiagnostik jedoch sicherlich im Hinblick auf zukünftige krankheitsmodifizierende Therapiemöglichkeiten, damit – sobald eine Intervention verfügbar ist – diese auch möglichst zeitig genutzt werden kann (Gesine Respondek et al., 2017) (L. I. Golbe, 2008). Außerdem bildet die Tatsache, dass viele Patienten zu spät diagnostiziert werden, bereits in den Therapiestudien einen limitierenden Faktor. Denn die frühe und passende Diagnose ist hierbei entscheidend, um die potenziell langfristige und neuroprotektive Wirkung der Behandlung überhaupt erkennen zu können (Boxer et al., 2017) (Koros & Stamelou, 2016).

2.1.6 Therapie

Allen Bemühungen zum Trotz existieren bisher noch keine kurativen und krankheitsmodifizierenden Therapiemöglichkeiten für die PSP-Erkrankung. Im Fokus der gegenwärtigen Behandlungen steht die Linderung von Symptomen. Ziel stellt hierbei die Steigerung der Lebensqualität dar, wobei der Krankheitsprogress bislang nicht aufgehalten werden kann. Diese symptomorientierten Therapien basieren hauptsächlich auf Erfahrungswerten, die man aus der Versorgung anderer Erkrankungen (insbesondere dem IPS) erhoben hat und weniger auf kontrollierten Studienergebnissen. (Giagkou & Stamelou, 2018) Im Folgenden möchte ich dennoch kurz auf derartige symptomatische Therapien eingehen und im Anschluss einen kleinen Überblick über aktuelle experimentelle Medikamentenstudien geben, die sich aus neuen Erkenntnissen des letzten Jahrzehnts in der Pathophysiologie ergeben haben. Diese beiden Abschnitte beziehen sich insbesondere auf (Stamelou & Höglinger, 2016) (Giagkou & Stamelou, 2018) (Koros & Stamelou, 2016).

2.1.6.1 Symptomatische Therapiemöglichkeiten

OKULÄRE SYMPTOME

Trockene Augen können mit Acetylcystein, Carbomere und 0,9% Natriumchlorid-Augentropfen adäquat therapiert werden. Bei besonders schweren Verläufen der Augenlidapraxie oder zervikalen bzw. axialen Dystonien stellen Botuliniumtoxin-Injektionen die Therapie der ersten Wahl dar (Krack & Marion, 1994) (Giagkou et al., 2019).

POSTURALE INSTABILITÄT und AKINESE

Manche PSP-Patienten (vorrangig PSP-P und PSP-RS) profitieren vorübergehend von einer L-DOPA-Therapie zur Verbesserung von insbesondere Akinese und Rigor. Die Anwendung sollte entweder isoliert oder in Kombination mit Amantadin erfolgen. Dopaminagonisten und MAO-B-Inhibitoren sind hingegen weniger wirksam. (Nieforth & Golbe, 1993) (Kompolti et al., 1998) (Giagkou & Stamelou, 2018)

Für ein besseres motorisches Outcome ist außerdem unbedingt eine physiotherapeutische Anbindung mit multidisziplinärem, intensiv motorischem Ansatz in Kombination mit Sturzpräventionsprogrammen und Ergotherapie zu empfehlen (Clerici et al., 2017) (Giagkou et al., 2019).

NEUROPSYCHIATRISCHE SYMPTOME und KOGNITIONSSTÖRUNGEN

Bei häufigen Symptomen wie Apathie und Depression kann eine Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) wie Citalopram oder dem noradrenergen und spezifisch serotonergen Arzneistoff (NaSSA) Mirtazapin versucht werden (Miyaoaka et al., 2002) (Lamb et al., 2016) (Giagkou et al., 2019). Außerdem wird in der Literatur ein positiver Effekt von Zolpidem auf einzelne kognitive PSP-Symptome (z.B. bei Schlafproblemen) beschrieben (Giagkou et al., 2019). Aber auch Schluck- und Sprechprozesse sowie eine bestehende Blickparese zeigten sich im Rahmen solch eines Therapieversuches verbessert (Dash, 2013) (Mayr et al., 2002). Zudem gilt Ergotherapie auch für kognitive Einschränkungen als ratsame supportive Maßnahme (S. S. Lee et al., 2001) (Tilley et al., 2016).

DYPHAGIE und DYSARTHRIE

Eine regelmäßige logopädische Sprech- und Schlucktherapie sollte erfolgen. Bei fortgeschrittener Dysphagie kann die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) mit den Patienten und ihren Angehörigen in Erwägung gezogen werden (Giagkou et al., 2019).

2.1.6.2 Krankheitsmodifizierende Therapieansätze

Im Zentrum der aktuellen PSP-Therapieforschung stehen Behandlungsansätze mit potentiell krankheitsmodifizierenden Mechanismen. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie, insbesondere im Bereich der Tau-Dysfunktion, ist hierfür unerlässlich (Schneider & Mandelkow, 2008) (Gozes, 2010). Aktuelle Forschungsstrategien (sog. *tau-targeting-therapies*) beruhen derzeit maßgeblich auf Folgendem: Einerseits den Tau-Funktionsverlust (z.B. Mikrotubuli-Stabilisierung) zu restituieren und andererseits neurotoxische Tau-Aggregate zu verringern (VandeVrede et al., 2020). Therapeutische Ziele für Letzteres bilden z.B. posttranslationale Modifikationen, die Tau-Genexpression sowie Prozesse für den Tau-Abbau. Zudem wird auch die Einflussnahme auf den Tau-Transfer (Blockade der Tau-Freisetzung bzw. -Aufnahme) als weitere therapeutische Möglichkeit vorgeschlagen (Rösler et al., 2019). Nachfolgend sind einige wichtige Forschungspunkte zusammengefasst:

Die Stabilisierung von Mikrotubuli zeigt in der Theorie einen vielversprechenden Ansatz, den Tau-Funktionsverlust womöglich auszugleichen. Die ersten Forschungsarbeiten am Mausmodell vermerkten durchweg positive Effekte solcher Mikrotubuli-stabilisierender-Medikamente (z.B. mit Paclitaxel, Epothilone D, Davunetide) (Zhang et al., 2005) (Zhang et al., 2012) (Brunden et al., 2010) (Matsuoka et al., 2008). Jedoch widersprechen die bisherigen klinischen Studien diesem Potential und die erhoffte signifikante klinische Wirksamkeit konnte bislang noch nicht gezeigt werden (Boxer et al., 2014) (Medina, 2018).

Auch der Prozess der Tau-Phosphorylierung, bedingt u.a. durch Kinasen, wurde oftmals als Ziel für therapeutische Interventionen vorgeschlagen (Ferrer et al., 2002) (Hanger & Noble, 2011) (Höglinger et al., 2010). Besonders die Hemmung bzw. Modulation der Glykogensynthasekinase-3 (GSK-3) stand hierbei häufig im wissenschaftlichen Fokus (Medina et al., 2011) (Meijer et al., 2004). Obwohl sich zuvor in Tierversuchen ein Progressionsstop bzw. sogar eine Reduktion der Tau-Pathologie mittels GSK-3-Inhibitoren (z.B. Lithium) gezeigt hatte (Engel et al., 2006) (Noble et al., 2005) (Serenó et al., 2009), wiesen klinische Studien entweder keine signifikante Wirkung nach und/oder mussten aufgrund schlechter Verträglichkeit vorzeitig eingestellt werden (Leclair-Visonneau et al., 2016) (Clinicaltrials.gov: NCT00703677). Einzig in der doppelverblindet randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie des Kinasehemmers Tideglusib konnte eine verminderte Progression der Hirnatrophie im Vergleich zur Pla-

cebo-Gruppe gemessen werden (Höglinger et al., 2014) (Eduardo Tolosa et al., 2014). Trotz dieser bislang unergiebigen Resultate lassen Forschungsarbeiten zu anderen Tau-Proteinkinasen (CDK5¹⁹, ROCK1²⁰, ROCK2) eventuell auf zukünftige Studienergebnisse hoffen (Borghi et al., 2002) (Gentry et al., 2016).

Weitere Wege, um solche Phosphorylierungsvorgänge abseits der Kinasen-Hemmung zu modulieren, gilt es ebenfalls zu berücksichtigen. AZP2006, welches ebenfalls an der Blockade der Tau-Phosphorylierung und Tau-Aggregation ansetzt, bildet hierfür ein Beispiel. Es ist für PSP aktuell als Orphan Arzneimittel zugelassen, nachdem es zuvor an gesunden Probanden getestet und als sicher und tolerabel eingestuft wurde. Die Wirksamkeit wird zurzeit in einer Phase-II-Studie an PSP-Patienten erprobt. (Medina, 2018) (clinicalTrials.gov – NCT04008355). In diesem Zusammenhang können jedoch auch Phosphatase-Aktivatoren genannt werden. Diese bieten eventuell eine weitere therapeutische Möglichkeit indem sie eine Tau-Dephosphorylierung und Tau-Kinasen-Inhibition fördern. Die aktuelle Forschung liefert hierfür zumindest ermutigende erste Ergebnisse. (Tan et al., 2016) (Voronkov et al., 2011)

Darüber hinaus sind freilich auch andere posttranslationale Tau-Modifikationen zentrale Elemente der aktuellen Taupathieforschung. Die O-GlcN-Tau-Acetylierung mit OGA²¹-Inhibitoren (Thiamet G, ASN-561, ASN120290) zu steigern beschreibt eine mögliche Variante. Präklinische Versuchsreihen vermerkten hierdurch eine Reduktion neurotoxischer Tau-Aggregate sowie neuronaler Zellverluste. (Yuzwa et al., 2012) (Graham et al., 2014) (Hastings et al., 2017) (Permanne et al., 2015) Auch die ersten erfolgversprechenden Resultate einer diesbezüglichen mit PSP-Patienten durchgeführten Phase-I-Studie geben Hoffnung (Medina, 2018) (Ryan et al., 2018).

Die ersten Bestrebungen einer direkten Regulation auf genetischer Ebene erbringen wiederum zahlreiche neue Perspektiven. Hierbei gilt das allgemeine Prinzip, die Tau-Expression zu reduzieren um in der Folge die Tau-Spiegel zu senken (DeVos et al., 2017). Eine laufende randomisierte Phase-II-Studie mit PSP-Patienten testet aktuell eine entsprechende Substanz (Tolfenamic), die den Abbau eines Tau-Transkriptionsfaktors befördert (clinicalTrials.gov – NCT04253132). Diese Medikamentensubstitution beruht

¹⁹ *Cyclin-dependent-Kinase-5*

²⁰ Rho-assoziierte-Proteinkinase

²¹ Steht für das Enzym O-GlcNAcase

auf einer Publikation von Adwan et. al., die nach Tolfenamic-Gabe eine reduzierte Tau-Konzentration in transgenen Mäusen vermerkte (Adwan et al., 2015).

Die Tau-Spaltung zu inhibieren und demnach neurotoxischer Spaltprodukte abzuwenden bildet einen weiteren therapeutischen Ansatzpunkt. Für sog. Caspase-3-Inhibitoren wurde bereits gezeigt, dass sie in vitro eine Synapototoxizität hemmen sowie in vivo neuronale Verluste mit Astrogliose verhindern können (Zhao et al., 2015).

Ein anderer elementarer Forschungsschwerpunkt betrifft die aktive bzw. passive Immunisierung um Tau-Aggregate zu minimieren. Eine Induktion der körpereigenen Tau-Antikörper-Produktion durch ein verabreichtes Phospho-Tau-Epitop (aktiv) sowie die direkte Tau-Antikörper-Gabe (passiv), stehen dabei im Vordergrund. (VandeVrede et al., 2020) Eine Phase-I-Studie belegte für ein Mittel (AADvac1) zur aktiven Immunisierung bereits eine robuste AK-Produktion bei guter Verträglichkeit (Novak et al., 2017). Zwei weitere klinische Versuchsreihen (Phase I/II) zur Wirksamkeit von AADvac1 dauern aktuell noch an (ClinicalTrials.gov – NCT02579252, NCT03174886). Bezugnehmend auf die passiven Immunisierungsversuche, konstatierten entsprechende Phase-II-Studien trotz vorbekannter guter Verträglichkeit der getesteten Antikörper-Infusionen (BIIB092, ABBV-8E12) bisher unglücklicherweise keine Wirksamkeit (Qureshi et al., 2018) (Boxer et al., 2019) (clinicalTrials.gov – NCT03068468) (West et al., 2017) (Mendonca et al., 2018) (Höglinger et al., 2021).

Obwohl die bislang abgeschlossenen Interventionsstudien mit krankheitsmodifizierenden Therapieansätzen für die PSP keinen sicheren klinischen Nutzen zeigen konnten, liefern sie nützliche Erfahrungswerte und machen auf mögliche Probleme bei der Versuchsdurchführung bzw. beim Studiendesign aufmerksam, damit die Herstellung einer anwendbaren, kurativen Therapie in Zukunft gelingen kann (Giagkou et al., 2019) (Stamelou et al., 2019) (Tsai & Boxer, 2014). Eine sichere Diagnose insbesondere im frühen Krankheitsverlauf ist hierfür jedoch maßgeblich.

2.2 Entwicklung und Evaluation eines Fragebogens

„Ein Fragebogen ist eine mehr oder weniger standardisierte Zusammenstellung von Fragen, die Personen zur Beantwortung vorgelegt werden mit dem Ziel, deren Antworten zur Überprüfung der den Fragen zugrunde liegenden theoretischen Konzepte und Zusammenhänge zu verwenden. Somit stellt ein Fragebogen das zentrale Verbindungsstück zwischen Theorie und Analyse dar“ (Porst 1996, S.738, zitiert nach Porst, 1998, S.21)

Damit die vorgeschlagene Verbindung zwischen Hypothese und Analyse gelingt, muss schon bei der Fragebogenentwicklung darauf geachtet werden, dass die Art der Fragen dafür geeignet ist, die erwünschten Informationen valide und reliabel zu erfassen. Abbildung 3 veranschaulicht entsprechende Vorgänge in diesem Entwicklungsprozess.

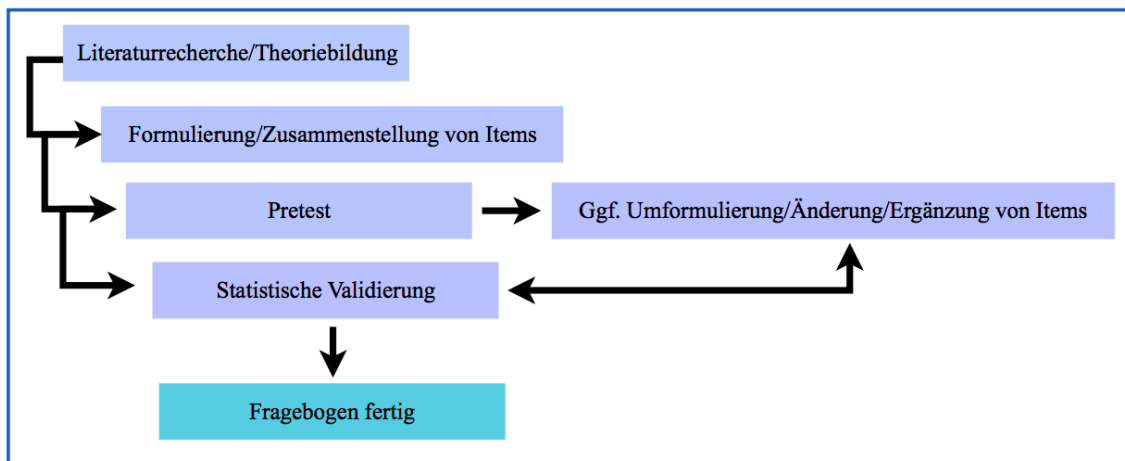


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Fragebogen-Entwicklungsprozesses
nach (Strobl, 2014)

Feste „Fragebogen-Konstruktionsrichtlinien“ existieren nicht. Es finden sich jedoch einige Informationen, die in der Praxis durchaus hilfreich sein können:

Die **Formulierung** von Fragen und deren Antworten sollte weder zu komplex noch zu schlicht gestaltet werden – idealerweise kurz, eindeutig und konkret. Fremdwörter und unverständliche Begriffe oder doppelte Verneinungen gilt es zu vermeiden (Porst, 2019).

Die **Fragebogenstruktur** (z.B. Fragenaufbau, Antwortformat, Reihenfolge der Items etc.) ist sowohl von der Zielsetzung und seinem Geltungsbereich als auch den Eigenschaften des Befragungskollektivs abhängig (Jonkisz et al., 2012).

Außerdem gilt es zu berücksichtigen, dass das Antwortverhalten neben dem Charakter einzelner Fragen (offen, geschlossen, halboffen) auch von ihrer Reihenfolge (**Fra-**

gensukzession, auch allgemeingültig als **Kontexteffekt** bekannt) beeinflusst wird. Dieser Kontexteffekt steht insbesondere bei mündlichen Befragungen im Fokus (Porst, 1998, S.31) (H.-J. Hippler & Schwarz, 1987) (Schuman et al., 1981). Damit einhergehend gilt es Folgendes zu beachten: Der Fragebogen sollte logisch konstruiert sein, indem beispielsweise inhaltlich verwandte Themen gebündelt werden. Für den Befragten relevante, anschauliche oder einfach zu bearbeitende Fragen sind zu Beginn zu stellen, um die Motivation aufrecht zu erhalten oder sogar zu erhöhen (sog. „Eisbrecher-“ oder „Aufwärmfragen“). Problematische oder komplexe Sachverhalte werden hingegen optimalerweise gegen Ende priorisiert, um einen potenziellen Interviewabbruch so weit wie möglich hinauszuzögern. (Karmasin & Karmasin, 1977, S.197-205)

Befragungshilfen wie Abbildungen oder Skizzen können nützliche Instrumente sein, um Fragebögen in der Handhabung zu erleichtern. Neben offenen und geschlossenen Antwortmöglichkeiten können Effekte auch anhand ordinaler Skalen quantifiziert werden. Hierbei sind verbalisierte von numerische Skalen zu differenzieren, wobei berücksichtigt werden sollte, dass sie (selbst die relativ neutral wirkende numerische Skala) keinesfalls formale Messinstrumente darstellen, sondern ebenfalls das Antwortverhalten der Befragten beeinflussen können (Porst, 1998).

Das **Layout** des Fragebogens kann außerdem durch eine einheitliche und klare Darstellung von Fragen und Antworten oder Hinweisen für den Interviewer formal einen leichten Umgang gewährleisten. Ebenso sollte das Layout vorzugsweise attraktiv gestaltet, übersichtlich gedruckt und gut lesbar sein, damit die Kooperationsbereitschaft erhöht und der Eindruck von Seriosität erweckt wird (Porst, 1998) (Dillman, 1978) (Hoddinott & Bass, 1986).

2.2.1 Der Pretest

2.2.1.1 Hintergrund

In der Literatur wird auf die Notwendigkeit zur Durchführung eines vorherigen Pretests für eine erfolgreiche Fragebogenentwicklung hingewiesen (Scheuch, 1996) (Prüfer & Rexroth, 1996). Allgemeine Vorgaben sind jedoch nicht klar dargelegt. So variieren die Angaben über die empfohlene Fallzahl, die Erfahrung des Interviewers (erfahrene/speziell ausgebildete Interviewer etc.) und sogar die Terminologie selbst, wie diese Vorrunde genannt werden soll (Pretest, Vortest, Testbefragung, *pilot study*, *question testing*, *trial run* etc.). Die genauen Angaben der Literatur zu den unterschiedlichsten

Pretest-Techniken (s. unten Kapitel 2.2.1.3) bieten hingegen dennoch die Möglichkeit einer gewissen Standardisierung (Scheuch, 1996) (Porst, 1998).

2.2.1.2 Aufgaben

Einem Pretest obliegt die Analyse des gesamten Studiendesigns auf seine Funktionalität, um Diskrepanzen in der Studiendurchführung aufzudecken, schon vorab zu beheben und somit in der Hauptstudie zu umgehen (Prüfer & Rexroth, 1996). Er erprobt die grundlegende Qualität des Befragungsinstruments, wie beispielsweise die Verständlichkeit der Fragen mit ihrer intendierten Sinnhaftigkeit, Herausforderungen des Befragten bzw. Interviewers, Dauer der Befragung selbst und den Einfluss von Kontexteffekten. Des Weiteren sollten auch Begleitfaktoren (z.B. die Stichprobengröße und Erhebungssituation betreffend) und Feldfragen (z.B. die Resonanz bzw. Akzeptanz und Erreichbarkeit der Zielperson) revidiert werden (Becker, 1996) (Porst, 2014).

2.2.1.3 Techniken

Unter der Vielzahl der Verfahren zur Durchführung eines Pretests kann man zwischen drei umfangreichen Methoden differenzieren: Der sog. „klassische“ Pretest, die kognitiven Verfahren bzw. Labormethoden und das *Behavior Coding*. Die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale der einzelnen Testcharaktere sind einander in Tabelle 4 und Tabelle 5 nach (Prüfer & Rexroth, 1996) (Porst, 1998) (Wänke, 1996), gegenübergestellt.

Tabelle 4: Pretestmethoden

„Klassischer“ Pretest (konventioneller/ Standard-/old style-Pretest, field-pretest)	<i>Behavior Coding</i>	Kognitive Verfahren und Labormethoden/ cognitive pretesting	andere
Beschreibt ein vorwiegend passives Verfahren („Beobachtungspretest“) in Form einer „Mini-Stichprobe“ unter möglichst realistischen Hauptstudienbedingungen; der Interviewer überprüft durch Beobachtung von Reaktion und Antwort des Befragten dessen Fragenverständnis.	Klassifiziert und bewertet Verhalten mit Hilfe eines (mehr oder weniger umfangreichen) Codesystems nach/während des Interviews.	Formuliert diverse Verfahren (s. Tabelle 5 mit einer relevanten Auswahl für unsere Forschung) mit aktiver Funktion von Interviewer und Befragtem; Ziel ist das Erlangen genauer Einblicke in den Frage-Antwort-Prozess.	<i>Split-ballot, random Probe, Debriefing</i> oder Techniken z.B. unabhängig von Zielpersonen bei Fragebogenkonferenzen oder Expertenratings.

Tabelle 5: Kognitive Verfahren und Labormethoden

<p>Think-Aloud-Technik</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>concurrent</i> • <i>retrospective</i> 	<p>Der Befragte soll entweder während (<i>concurrent</i>) oder nach (<i>retrospective</i>) der Beantwortung einer Frage „laut denken“ und sämtliche Assoziationen, die zur Antwort führen bzw. geführt haben, verbalisieren. Die kognitiven Prozesse des Befragten über sein Fragenverständnis und seine Interpretationsschwierigkeiten bis zur Antwort und Urteilsfindung sollen auf diese Weise offen und lückenlos dargelegt werden.</p>
<p>Probing-Technik</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>follow up</i> • <i>post-interview</i> • <i>comprehension</i> 	<p>Der Befragte erhält explizite Zusatzfragen nach jeder Antwort (<i>follow up</i>) oder im Anschluss an das gesamte Interview (<i>post-interview</i>), um weitere Informationen über das Antwortverhalten oder die Antwortstrategie zu gewinnen. Dies impliziert z.B. <i>Probing</i>-Fragen zu gewissen Begrifflichkeiten, dem Fragenverständnis oder bestimmten Aspekten der Antwort (<i>comprehension</i>).</p>
<p><i>paraphrasing</i></p>	<p>Der Befragte wird angehalten die Frage in eigenen Worten wiederzugeben.</p>

Aufgrund der Vielzahl an aktuellen Evaluationsverfahren (Tabelle 4 und Tabelle 5) und deren Vielfalt an Stärken und Schwächen bezüglich Handhabbarkeit und Praktikabilität ist die Auswahl eines passenden Verfahrens durchaus kompliziert. Studienergebnisse und Erfahrungsberichte verschiedener Autoren empfehlen deshalb eine Kombination unterschiedlicher Techniken, da es keine führende Methode gibt, die sich simultan in allen Bereichen durchsetzt. (Oksenberg & Kalton, 1991) (Presser & Blair, 1994) (Prüfer & Rexroth, 1996)

3 Fragestellung und Zielsetzung

Diese klinische Promotionsarbeit hatte zum Ziel, zwei Selbsterfassungsbögen (*SQ*) zur Verbesserung der PSP-Früherkennung zu entwickeln.

Hierbei richtet sich ein Fragebogen an Patienten (*PSP-SQ-Patient*) während der Zweite für deren Angehörige (*PSP-SQ-Relative*) bestimmt ist. Grundsätzlich sollen beide Befragungsinstrumente Personen ohne bisherige klinische PSP-Diagnose frühestmöglich und korrekt identifizieren. Dies wiederum erlaubt eine schnelle und gezielte Zuweisung zu einem geeigneten Spezialisten und befördert demnach eine zeitige Diagnose. Solch eine Fragebogenentwicklung ist an einen entsprechenden Pretest und Validierungsprozess gekoppelt. Zudem verlangt ein sinnvolles *Screening*-Instrument eine fundierte Differenzierungsfähigkeit um PSP-Erkrankte von Patienten mit Diagnosen aus ähnlichen Krankheitsspektren erfolgreich trennen zu können. Im Rahmen des vorliegenden Forschungsprojektes fungierte das IPS als solches Krankheitsbild. Hierbei galt die Hypothese (H_1), dass sich der durchschnittlich erzielte *SQ*-Gesamtpunktwert der PSP-Probanden von dem ihrer entsprechenden IPS-Kontrollgruppe unterscheidet und bestenfalls deutlich höher liegt.

Die vorgestellten *Screening*-Bögen zum Zweck der PSP-Frühdagnostik bilden aktuell ein Novum und sind in dieser Form bislang noch nicht etabliert. Dennoch setzten sie einen wichtigen Schritt insbesondere in Anbetracht der derzeit aufkommenden krankheitsmodifizierenden Therapieansätze.

4 Material und Methoden

4.1 Entwicklung der Screening-Questionnaires

Unsere Forschungsgruppe der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München (TUM) sowie des Lehrstuhls für Translationale Neurodegeneration am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) entwickelte unter Anleitung von Prof. Dr. Günter U. Höglinger [G.U.H.], Elena Höller [E.H.] und PD Dr. Gesine Respondek [G.R.] die studienrelevanten *Screening*-Fragebögen (*PSP-SQ-Patient*; *PSP-SQ-Relative*). Diese wurden auf Grundlage der im Jahr 2017 veröffentlichten MDS-PSP-Diagnosekriterien konzipiert (Höglinger et al., 2017). Anhand einer Delphi-Befragung unter den drei Gruppenmitgliedern konnten Inhalt und Aufbau der Fragen formuliert werden.

4.1.1 Itemsammlung und Itemauswahl

Die inhaltliche Zusammenstellung der *Screening*-Fragebögen basiert auf Symptomkomplexen, welche laut MDS-PSP-Kriterien zur Diagnosefindung beitragen. Auf Grundlage dieser konnten unterschiedliche Items im Rahmen einer Expertenrunde definiert und auf ihre Relevanz geprüft werden. Der Fokus der endgültigen Itemauswahl für beide Fragebögen lag insbesondere auf der PSP-Frühsymptomatik, welche mit unseren finalen *SQ*-Fragen analysiert und quantifiziert werden sollte.

4.1.2 Fragengenerierung

Die Struktur der Fragen beruht auf den in der Literatur beschriebenen Empfehlungen zur Konstruktion von Fragebögen (s. Kapitel 2.2). Hierbei wurde insbesondere auf eine gute Verständlichkeit geachtet, um eine unkomplizierte, selbstständige *SQ*-Bearbeitung durch Patienten und Angehörige zu gewährleisten. Dies sollte durch prägnante Fragen in einfacher deutscher Standardsprache sowie die Vermeidung von Fachausdrücken begünstigt werden. Zudem bestand der Versuch, auf „Und-Verknüpfungen“ weitgehend zu verzichten, sodass jedes Item nach Möglichkeit nur ein Merkmal (=Symptom) spezifiziert.

Wir verfolgten das Konzept des dichotomen Fragenaufbaus, um für jedes Item eine geschlossene Antwortdimension zu akquirieren. Hierbei wurden „ja“-Antworten mit einem bzw. eine „nein“-Auswahl mit keinem Punkt gewertet. Ein höherer Gesamtscore resultierte demnach aus einer höheren Zustimmung.

4.2 Ethikkommission-Bewilligung

Im Anschluss an die Zusammenstellung der *Screening*-Fragebögen wurde ein entsprechender Bewilligungsantrag zur Projektdurchführung bei der Ethik-Kommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München eingereicht (s. Anhang VI). Dies erfolgte im Rahmen der schon seit 2015 erteilten Durchführungserlaubnis für die „Prospektive Beobachtungsstudie zur Erforschung von Demografie, klinischem Verlauf und Biomarkern der Progressiven Supranukleären Blickparese“ (ProPSP). Das vorliegende Forschungsprojekt repräsentiert somit ein Teilprojekt der vorab genannten ProPSP-Studie. Die zuständige Ethik-Kommission genehmigte diese geplante Studieneinzelung schlussendlich am 15.10.2018 mit einem positiven Ethikvotum (Aktenzeichen 536/15 S; s. Anhang VII). Die gesamte Studiendurchführung erfolgte schließlich unter Einhaltung der allgemeinen ethischen Standards gemäß der Helsinki-Deklaration (2004). Die freiwillige Teilnahme an der ProPSP-Studie verlangte neben einer ausführlichen Aufklärung gleichermaßen nach einer schriftlichen Einverständniserklärung. Zudem erhielten alle Probanden eine detaillierte Auskunft über die geplante Studieneinzelung. Diese sollte Ziel, Inhalt und Ablauf der Fragebogen-Validierung für alle Teilnehmer vorab angemessen verständlich machen. Die Partizipation an besagtem Teilprojekt blieb ebenso optional.

4.3 Der Pretest

Vor dem eigentlichen *SQ*-Erhebungsbeginn und der *Screening*-Bögen-Validierung war es notwendig, einen praktischen Pretest durchzuführen. Denn, nach Porst (Porst, 1998, S.35), kann ein „perfekter Fragebogen“ – wenn es diesen überhaupt gibt – nicht theoretisch am Schreibtisch konstruiert werden.

Basierend auf den bereits dargelegten Durchführungsgrundlagen (Techniken, Ablauf etc. s. Kapitel 2.2.1.3) entwickelten die Mitglieder der eingangs erwähnten Arbeitsgruppe neben den zentralen *Screening*-Fragebögen zusätzlich zwei standardisierte Pretestdokumente mit entsprechendem Anschreiben und klarer Handlungsanleitung für Patienten (s. Anhang II) bzw. Angehörige (s. Anhang IV) sowie einen personalisierten Begleitbrief (s. Anhang V). Mithilfe dieser Pretesterhebungen sollten die jeweiligen *Screening*-Bögen (*SQ-Patient/Relative*) vorab empirisch auf ihre Verständlichkeit und Anwendbarkeit hin untersucht werden. Hierbei galt es, einzelne Fragen sowie den Fragebogen als Ganzes vor Beginn der Hauptstudie zu testen, um etwaige Fehler mit dem gesamten

Studiendesign aufdecken zu können (Porst, 1998). Die Pretestergebnisse wurden vorzugsweise persönlich durch eine anwesende Untersuchende (E.H.) am DZNE bzw. dem Klinikum rechts der Isar, München, zusammengetragen. Teilweise erfolgte jedoch auch eine kontaktlose, postalische Zusendung der Unterlagen mit anschließender Retoure. Eine Aufklärung über den Handlungsablauf vollzog E.H. in diesem Fall vorab telefonisch und stand bei Unklarheiten und Rückfragen fortwährend als Kontaktperson zur Verfügung.

Im Rahmen des standardisierten Pretestablaufs waren alle Befragten dazu angehalten, während der Bearbeitung der korrespondierenden Pretestdokumente jede Frage der entsprechenden *Screening*-Bögen (*SQ-Patient/Relative*) in eigenen Worten wiederzugeben (*paraphrasing*). Ferner sollten sie ihre Gedanken zum Fragenverständnis sowie ihre Überlegungen während des gesamten Antwortprozesses genau notieren (*retrospective thinkaloud*). Innerhalb der persönlich durchgeführten Pretesterhebungen bestand ebenfalls die Möglichkeit ergänzende Informationen durch Zusatzfragen des anwesenden Untersuchenden zu generieren (*verbal probing*). Man differenziert diesbezüglich diverse *Probing*-Varianten, wie etwa das Nachfragen in Bezug auf das Frageverständnis („Was verstehen Sie unter dieser Frage?“), die Informationsbeschaffung („Wie kommen Sie zu folgender Antwort?“) oder die Antwortstrategie („Können Sie ihre Antwort näher begründen?“) (Lenzner et al., 2015). All jene *Probing*-Techniken sind somit maßgeblich vom Inhalt der jeweiligen Frage abhängig und sollten dementsprechend individuell angepasst werden.

Abschließend sollten Befragte die Schwierigkeit jeder einzelnen Frage beurteilen (*item rating*). Anhand ordinaler Skalen konnten die Merkmalsausprägungen von 1 [sehr gut] bis 4 [überhaupt nicht gut] über den Grad der Verständlichkeit angegeben werden. In der nachfolgenden Datenerfassung und Auswertung mittels Microsoft Excel ergab sich aus dieser subjektiven Schwierigkeitsbeurteilung jeder *SQ*-Frage für jedes Item ein Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung (*mean item rating*), wobei der Stichprobenumfang pro Frage variiert, da nicht alle Antworten verwertbar oder vorhanden waren. Die Ähnlichkeit dieser 19 gefundenen Item-Mittelwerte rechtfertigte in diesem Fall schließlich die Kalkulation von einem Gesamtmittelwert (*total mean item rating*) mit zugehöriger Standardabweichung aus all jenen einzelnen Durchschnittswerten.

4.4 Validierung der *Screening*-Fragebögen

4.4.1 Versuchsdesign

Das vorliegende Forschungsvorhaben erfüllt die Kriterien einer bizentrischen Querschnittsstudie mit Gruppenbildung nach Krankheitsbild und stellt ein Teilprojekt der bestehenden prospektiven, longitudinalen, multizentrischen, nicht-interventionellen ProPSP-Kohortenstudie dar.

4.4.2 Probandenrekrutierung und Datenerhebung

Das Hauptmerkmal der einzuschließenden Probanden war eine PSP- oder IPS-Erkrankung –diagnostiziert anhand der aktuellen MDS-Kriterien für eine klinische PSP- bzw. IPS-Diagnose (Höglinger et al., 2017) (Postuma et al., 2015). Ferner erforderte die Teilnahme ein deutsches Sprach- und Leseverständnis. Angehörige beider Krankheitsgruppen wurden als Ehepartner, Partner oder volljähriges Familienmitglied des gleichen Hausstandes definiert. Ausschlusskriterien stellten von diesen Grundvoraussetzungen abweichende Bedingungen dar.

Während des Erhebungszeitraums von November 2018 bis März 2019 erfassten wir den für diese Promotionsarbeit notwendigen Datenkatalog aller Studienteilnehmer gemäß der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Alle Angaben bezogen sich dabei auf den beobachteten Gesundheitszustand am jeweiligen Erhebungstag. Die gesamten PSP-Daten konnten von Probanden der ProPSP-Beobachtungsstudie sowie den entsprechenden Angehörigen, aggregiert werden. Dies geschah in einigen Fällen postalisch, im Anschluss an eine telefonische Aufklärung über die weiterführende Verwendung der PSP-Basisdaten. Neben den *Screening*-Bögen (Original s. Anhang I & III) umfassten die zugeschickten Unterlagen einen Begleitbrief (s. Anhang V) mit der Bitte um Antwort und Rücksendung der Dokumente sowie ein Anschreiben mit genauer Handlungsanleitung (s. Anhang II & IV). Zusätzlich bekamen Befragte eine Kontaktperson (E.H.) genannt, die bei etwaigen Bearbeitungsschwierigkeiten bzw. Fragen zur Verfügung stand. Der größte Teil der Befragungen konnte hingegen persönlich, durch Konsultation einer Untersuchenden (E.H.) im Rahmen der ProPSP-Studienvisiten, gesammelt werden. Als Räumlichkeiten fungierten die Studienzentren des Klinikum Rechts der Isar (TUM) und des DZNE in München, Deutschland. Indes erforderte die Erhebung der IPS-Querschnittsdaten ausschließlich persönliche Konsile von einer Untersuchenden

(E.H.), mit ihrer Durchführung in der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, der TUM. Der folgende, standardisierte Ablauf war für jede persönlich geführte Visite vorgesehen:

Über einen Zeitraum von 15 Minuten wurden alle Fragen des *SQ-Patient* vom Interviewer (E.H.) laut vorgelesen, woraufhin der Proband aufgefordert war, die jeweilige Frage mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten. Unterdessen folgten Angehörige eigenständig den Anweisungen des *SQ-Relative*, ohne die Fragen oder Antworten des Erkrankten zu kennen.

Nähere Informationen über den jeweiligen Probanden und seine Krankengeschichte wurden aus den entsprechenden, bereits angelegten Patientenakten der Klinik bzw. den Studienprotokollen (ProPSP) entnommen. Wir registrierten im Zuge dessen demografische Daten und Erkrankungsdauer. Außerdem sah das Protokoll für den jeweiligen *SQ*-Erhebungstag die zusätzliche Ermittlung von zwei krankheitsspezifischen Skalen vor. Für die PSP-Erkrankung fungierte der *Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale* (PSPRS) als relevantes Maß, während demgegenüber der MDS-UPDRS III für das IPS zur Verfügung stand. Die Untersuchung und Dokumentation oblag in beiden Fällen dem anwesenden Studienarzt (PSP) bzw. dem diensthabenden Neurologen der Ambulanz für Bewegungsstörung (IPS). PSPRS als auch MDS-UPSRS III repräsentieren hierbei den gegenwärtigen Standard zur Beurteilung der Progressionsrate und wurden im Rahmen unserer Forschung als Norm für die Krankheitsschwere in beiden Gruppen herangezogen. Die maximale Punktezahl dieser beiden Bewertungsskalen ist hierbei als schlechtestes Ergebnis zu werten und korreliert dementsprechend mit den meisten motorischen Einschränkungen. (L. I. Golbe & Ohman-Strickland, 2007) (Goetz et al., 2008)

4.4.3 Studienpopulation

Die Stichprobe umfasste insgesamt $N=41$ Probanden, die sich zur Teilnahme bereitklärten. Eine abweichende Diagnose führte zum Ausschluss eines IPS-Patienten, wodurch sich das Untersuchungskollektiv letztendlich aus $N=40$ sowohl männlicher als auch weiblichen Studienteilnehmern, >46 bis einschließlich 80 Jahren, zusammensetzte. Eingangs dargelegte Ein- bzw. Ausschlusskriterien teilten diese Studienpopulation schließlich in folgende Gruppen: PSP-Patienten, PSP-Angehörige, IPS-Patienten und IPS-Angehörige.

4.4.4 SQ-Auswertung

Im jeweiligen Fragebogen für Patienten (*SQ-Patient*) und Angehörige (*SQ-Relative*) konnten insgesamt 19 Punkte in der *SQ*-Gesamtwertung erreicht werden. Die Zustimmung zu einem dichotomen Item wurde dabei mit einem Punkt bewertet. Daraus errechnete sich bei maximaler Punktzahl die höchste Summe an klinischen Auffälligkeiten und eine damit einhergehende größtmögliche Wahrscheinlichkeit für eine PSP-Erkrankung. Fehlende Antworten wurden generell als *missings* behandelt. Einzige Ausnahmen bilden die errechneten ROC-Analysen (s. unten Kapitel 4.6.3) für deren Umsetzbarkeit fehlende Daten gleich 0 gesetzt wurden.

4.5 Datensicherung und Datennutzung

Alle gesammelten Daten wurden handschriftlich von der Untersuchenden (E.H.) dokumentiert und im Anschluss gemäß des ProPSP-Studienprotokolls gespeichert und pseudonymisiert aufbewahrt. In gleicher Weise verfahren wir mit den Originaldokumenten. Die Sicherstellung eines datenschutzrechtlich konformen Datenflusses orientierte sich hierbei an den Forderungen und Regelungen der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) vom 27. 04. 2016. Die Datennutzung entsprach ebenfalls den Richtlinien des ProPSP-Studienprotokolls.

4.6 Statistik

4.6.1 Deskriptive Statistik

Sämtliche statistische Berechnungen und Analysen wurden unter Anwendung von Microsoft Excel und – falls nötig – SPSS erstellt. Zur Beschreibung unseres Datensatzes wurden statistische Verteilungsparameter wie Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und Spannweite (R) herangezogen.

4.6.2 Interferenzstatistik mit Dependenzanalysen

Im Rahmen der Dependenzanalysen wurden Signifikanztests verwendet, um die Daten auf Unterschiede und Zusammenhänge zu untersuchen (Schwarz, 2018a). Das dabei gewählte Signifikanzniveau lag stets bei $\alpha = 0,05$. Eine wichtige Kondition für die Anwendung solcher parametrischer Tests bildet die annähernde Normalverteilung der Daten (Schwarz, 2018b). Durch Begutachtung von Schiefe und Kurtosis für die einzelnen

Variablen (demografische Daten, Testwerte des PSPRS, MDS-UPDRS III bzw. der *Screening*-Fragebögen für Patienten bzw. Angehörige) konnte die Werteverteilung untersucht und auf Normalverteilung hin geprüft werden (Kelava & Moosbrugger, 2020b).

Unter Berücksichtigung der Voraussetzungen verwendeten wir für einfache Gruppenvergleiche den *t*-Test für unabhängige Stichproben. Anhand des *Levene-Tests* (eine Form des *F-Test*) konnten die Daten vorab auf Varianzhomogenität hin überprüft werden. War keine Varianzhomogenität gegeben, mussten die Freiheitsgrade des *t*-Wertes angepasst werden (*Welch-Test*). (Schwarz, 2018c) Neben der Analyse von Gruppenunterschieden diente die Korrelation nach *Bravais Pearson* (*r*) zur Beschreibung von linearen Zusammenhängen, wobei positive und negative Korrelationen differenziert werden können. In diesem Zusammenhang galt es außerdem, die Daten vorab auf Normalverteilung und Intervallskalierung zu prüfen, damit zuverlässige Ergebnisse erzielt werden konnten. (Schwarz, 2018d) Mithilfe eines Streudiagramms (*scatter plot*) konnten Zusammenhänge zusätzlich grafisch veranschaulicht werden, wie etwa die gesammelte Maximalpunktzahl unserer Befragten in den einzelnen Gruppen.

Im Rahmen der Beurteilung von signifikanten Ergebnissen ist es stets empfehlenswert, das Ergebnis um die Teststärke bzw. alternativ die Effektgröße zu ergänzen. Die Teststärke (*power*; $1-\beta$) definiert die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Signifikanztest bei signifikantem Testausgang einen in der Population vorhandenen „wahren“ Effekt tatsächlich aufdeckt. Ein Signifikanztest mit hoher Teststärke weist somit eine hohe Sensitivität auf und kann demzufolge auch kleine Populationseffekte mit großer Sicherheit detektieren. Häufig wird eine Teststärke von mindestens 80% gefordert. (Döring & Bortz, 2016a) Zu diesem Zweck wurden sogenannte Post-hoc-Teststärkenanalysen (*post hoc power analysis*) mittels *G*power* durchgeführt. Hieraus konnte die jeweilige Teststärke (*T*), abhängig von der gegebenen Stichprobengröße, der ermittelten Effektstärke und dem festgelegten Signifikanzniveau α , kalkuliert werden. Ziel war die Identifizierung von übermäßig großen Teststärken und Hinweisen auf das Vorliegen eines α Fehlers. Um jedoch abschätzen zu können, wie relevant ein Ergebnis (z.B. ein signifikanter Mittelwertunterschied) wirklich ist, sollte zusätzlich die Effektstärke bzw. Effektgröße berichtet werden (Döring & Bortz, 2016b). In der Literatur werden eine Reihe von unterschiedlichen Effektgrößenmaßen vorgestellt (Döring & Bortz, 2016a). Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde insbesondere Cohens $d(\delta)$ als Gruppendifferenz-Effektgrößenmaß und der Korrelationskoeffizient (*r*) von Pearson als Zusammenhangs-

Effektgrößenmaß angewendet (Döring & Bortz, 2016a). Die in Tabelle 6 angegebenen Referenzwerte liefern grobe Anhaltspunkte zur Einstufung der jeweiligen Effektgröße.

Tabelle 6: Referenzwerte der Effektgrößenmaße

nach (Döring & Bortz, 2016a, S.820)

Effektgrößenmaß	Kleiner Effekt	Mittlerer Effekt	Großer Effekt
Cohens d	0,2	0,5	0,8
Korrelationskoeffizient r	0,1	0,3	0,5

4.6.3 Kenngrößen der Testgenauigkeit und ROC-Analyse

Bei der Konstruktion von diagnostischen Tests und *Screening*-Untersuchungen haben bedingte Wahrscheinlichkeiten mit Begriffen wie Sensitivität und Spezifität eine besondere Bedeutung. Hierbei beschreibt die Sensitivität die Empfindlichkeit eines Testverfahrens und misst die Wahrscheinlichkeit für ein positives Resultat unter den tatsächlich Kranken. Ist die Sensitivität hoch, identifiziert der Test einen großen Anteil der wahrhaftig Erkrankten. Mittels Spezifität können hingegen Rückschlüsse über die Treffsicherheit eines Testverfahrens gemacht werden. Sie definiert die Wahrscheinlichkeit für einen negativen Test unter den tatsächlich Gesunden. Ein sehr spezifischer Test klassifiziert Gesunde in hohem Maße als krankheitsfrei (testnegativ). (Ralf-Dieter Hilgers et al., 2007) Im Rahmen der Bewertung von dichotomen *Screening*-Verfahren können folglich Sensitivität und Spezifität als Größen für die Testgenauigkeit herangezogen werden (Hajian-Tilaki, 2013).

Um mittels diagnostischer Tests auf das Vorliegen einer Erkrankung schließen zu können, gilt es einen geeigneten Schwellenwert (*Cut-off*) zu wählen, welcher die Testbewertung als „positiv“ bzw. „negativ“ gewährleistet (Ralf-Dieter Hilgers et al., 2007). Der Wertebereich an der die Summe aus Sensitivität und Spezifität am Größten ist, kennzeichnet grundsätzlich den optimalen *Cut-off* (Goldhammer & Hartig, 2020) (Kumar & Indrayan, 2011). Die visuelle Darstellung der umgekehrten Beziehung von Spezifität (x -Achse) zu Sensitivität (y -Achse) für die jeweils möglichen Schwellenwerte gelingt mittels der sogenannten *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurve. Die Falschpositivrate (1-Spezifität) wird in dieser Darstellung somit gegen die Richtigpositivrate (Sensitivität) unter Berücksichtigung von positivem (PPV) und negativem Vorhersagewert (NPV) grafisch aufgetragen (Ralf-Dieter Hilgers et al., 2007) (R.-D. Hilgers et al., 2019) (Goldhammer & Hartig, 2020). Die ROC-Kurve bildet in diesem

Zusammenhang somit ein wirksames Genauigkeitsmaß zur Beurteilung der diagnostischen Fähigkeit eines Tests (Hajian-Tilaki, 2013). Diese besagt, inwieweit das untersuchte Verfahren in der Lage ist, die gewünschten Merkmalsgruppe von den übrigen Testpersonen zu trennen (Goldhammer & Hartig, 2020). Die Überlegenheit eines diagnostischen Tests gegenüber der Zufallsdiagnose kann anhand der resultierenden Treppenfunktion des ROC-Diagramms abgelesen werden (Ralf-Dieter Hilgers et al., 2007). In der Theorie visualisiert dabei ein ROC-Kurvenverlauf an der linken oberen Ecke des Koordinationssystems eine optimale Diskriminierungsfähigkeit des Fragebogens, vorausgesetzt hohe Gesamtwerte sprechen für das Vorliegen der Erkrankung. Die Kurve eines Tests mit fehlender Aussagekraft verläuft hingegen entlang der Hauptdiagonalen. (R.-D. Hilgers et al., 2019) (Hajian-Tilaki, 2013) Ferner kann der ideale *Cut-off* wiederum an der Marke der ROC-Kurve abgelesen werden, an dem das Lot auf die Winkelhalbierende am Längsten ist bzw. jenem Punkt an dem die Tangente parallel zur Hauptdiagonale läuft (Goldhammer & Hartig, 2020).

Ein weiteres statistisches Element in diesem Zusammenhang bildet die eingeschlossene Fläche zwischen Kurve und x -Achse (*area under the curve*; AUC) (R.-D. Hilgers et al., 2019). Die AUC einer ROC-Kurve im Speziellen erlaubt die numerische Zusammenfassung der diagnostischen Testgenauigkeit und die globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (*accuracy*) als auch der inhärenten Validität eines diagnostischen Tests (Zweig & Campbell, 1993) (Mandrekar, 2010) (Kumar & Indrayan, 2011) (Hajian-Tilaki, 2013). Die Fläche entspricht demnach der Wahrscheinlichkeit, mit der ein (zufällig ausgewählter) Kranker einen höheren Testwert (im Sinne von „positiv“) als ein (zufällig ausgewählter) Gesunder erzielt (Zweig & Campbell, 1993). Der AUC-Wertebereich erstreckt sich hierbei zwischen 0,5 und 1,0 wobei eine AUC von 0,5 einen uninformativen Test ohne Diskriminierungsfähigkeit indiziert und mit einer Zufallsentscheidung gleichgesetzt werden kann. Die maximale AUC von 1,0 wird hingegen erzielt, wenn ein Test die zu untersuchenden Merkmale (z.B. krank bzw. gesund) perfekt voneinander differenzieren kann. (Hajian-Tilaki, 2013) (Obuchowski & Bullen, 2018) (Zou et al., 2012). In der nachfolgenden Tabelle 7 sind die groben Referenzwerte zur AUC-Beurteilung aufgeführt (Mandrekar, 2010) (Hosmer Jr et al., 2013).

Tabelle 7: AUC-Klassifikation

nach (Mandrekar, 2010) (Hosmer Jr et al., 2013)

AUC-Wert	Beurteilung
<0,6	unzureichend
0,6-0,7	gering
0,7-0,8	akzeptabel
0,8-0,9	ausgezeichnet
>0,9	hervorragend

4.6.4 Testgütekriterien

Jede wissenschaftliche Messmethode muss über gewisse Gütekriterien wie Objektivität, Validität und Reliabilität verfügen. So können Aussagen über die Qualität des Befragungsinstrumentes getroffen werden.

4.6.4.1 Objektivität

Die Objektivität definiert den Grad der Unabhängigkeit der Testergebnisse vom Untersucher. Hierbei können Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität unterschieden werden (Bühner, 2011).

4.6.4.2 Validität

Die Validität bezeichnet, ob der Test auch das misst, was er zu messen vorgibt (Bühner, 2011). In experimentellen Studien können anhand der internen und externen Validität Aussagen über die Qualität der erhobenen Daten und die Möglichkeit der Generalisierung gemacht werden (Günther et al., 2018) (Himme, 2009). Im Rahmen nicht experimenteller Studien (z.B. einer Fragebogenentwicklung) wird das Befragungsinstrument zur Validitätsprüfung herangezogen und kann mithilfe der Inhalts-, Konstrukt- und Kriteriumsvalidität beurteilt werden (Bühner, 2011).

Die Kontent- bzw. Inhaltsvalidität konzentriert sich auf die inhaltliche Beurteilung des Messverfahrens, um festzustellen, ob alle Items den zu messenden Merkmalsbereich auch tatsächlich hinreichend genau repräsentieren (Rammstedt, 2004). Grundsätzlich soll nämlich jedes Item präzise das Konstrukt abbilden, welches es zu messen beansprucht (Bühner, 2011). Die Konstruktvalidität überprüft indessen theoretisch, inwieweit der Test überhaupt die Eigenschaften feststellt, die er ermitteln soll. Insbesondere die konvergente (hohe Korrelation von Tests gleicher Gültigkeitsbereiche; $r > 0,50$), dis-

kriminante (niedrige bis keine Korrelation von Tests ähnlicher Gültigkeitsbereiche; $r < 0,40$) und faktorielle (durch explorative/konfirmatorischen Faktorenanalysen) Validität werden hierzu gezählt (Bühner, 2011) (Döring & Bortz, 2016c). Die Kriteriumsvalidität beschreibt ergänzend den Zusammenhang der Testleistung mit einem oder mehreren zusätzlich erhobenen, externen Kriterien, mit denen der Test aufgrund seines Messanspruchs korrelieren sollte (Bühner, 2011).

4.6.4.3 Reliabilität

Die Reliabilität definiert den Grad der Messgenauigkeit eines Messwertes und kennzeichnet die Replizierbarkeit der Messergebnisse eines Verfahrens (Bühner, 2011). Eine Reliabilitätsbestimmung gelingt mit den unterschiedlichsten Methoden – beispielsweise durch Wiederholungsmessungen (*retest*), Paralleltestungen und Testhalbierungsuntersuchungen (*split half*). Der dabei ermittelte Reliabilitätskoeffizient kann über die Konsistenz – also die Homogenität des Verfahrens – Auskunft geben (Rammstedt, 2004). Das bekannteste und auch im Rahmen unserer Auswertung eingesetzte Maß zur Reliabilitätsprüfung bildet der Koeffizient „Cronbachs alpha“ (α) (Gäde et al., 2020). Er unterstützt die Beurteilung der internen Konsistenz und formuliert als Reliabilitätskoeffizient Aussagen über die Zuverlässigkeit einer Messung. Seine Berechnung ist einerseits über die mittlere Iteminterkorrelation, andererseits über die Itemvarianz möglich. Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit schätzten wir die Reliabilität der *Screening*-Fragebögen anhand folgender Formel (Schecker, 2014):

$$\alpha = \frac{N}{N - 1} \cdot \left(1 - \frac{\sum_i \sigma_i^2}{\sigma_{ges}^2} \right)$$

N : Itemanzahl

σ_i^2 : Varianz des Itemwerts i (es wird über alle Items 1 bis N aufsummiert)

σ_{ges}^2 : Gesamtvarianz der Testvariablen

Der für *Screening*-Tests angestrebte Reliabilitätswert sollte $>0,70$ liegen, wobei seine Höhe maßgeblich von der Itemanzahl und Itemhomogenität beeinflusst wird (Gäde et al., 2020).

4.6.5 Deskriptive Itemanalyse

Im Rahmen der Itemanalyse galt es, die Rohdatenverteilung zu untersuchen, Itemschwierigkeiten und Itemtrennschärfen zu bestimmen, sowie die Dimensionalität des Messinstrumentes zu prüfen. Prinzipiell soll die Eruierung problematischer Items unter anderem eine Itemmodifikation und Itemexklusion initiieren, sodass mögliche

zukünftige Fragebogenversionen verbesserte Testgütekriterien erwirken (Döring & Bortz, 2016c). Im Rahmen unserer Durchführung hielten wir uns an nachfolgende all-gemeingültige Vorgaben:

Die Rohdatenbeurteilung gelingt grundsätzlich durch Betrachtung des Gesamttestwertes bzw. der Häufigkeitsverteilung einzelner Items. Im Zuge dessen sind erste Rückschlüsse auf das Antwortverhalten und die Normalverteilung möglich. Eine Analyse von den unterschiedlichen Lösungs- bzw. Zustimmungsraten der einzelnen Items, erlaubt hingegen die Bestimmung der Itemschwierigkeit (Itemschwierigkeitsindizes) (Döring & Bortz, 2016c). Im Allgemein sollte der Schwierigkeitsindex (p_i) hierbei zwischen 0,20 und 0,80 liegen (Bühner, 2011). Die Ermittlung der Trennschärfe und des zugehörigen Trennschärfekoeffizientens (r_{it}) bewertet wiederum, wie effektiv jedes Item das Zielkonstrukt des Tests abbildet und wie hoch es mit dem Gesamtscore korreliert (Döring & Bortz, 2016c). Ein Item wird dann als „trennscharf“ interpretiert, wenn es eine Differenzierung zwischen Personen, die das untersuchte Merkmal in unterschiedlicher Ausprägung vorweisen, ermöglicht (Mortensen, 2019). Bei einem hohen bzw. niedrigen Gesamttestwert erzielen trennscharfe Items somit entsprechend eine hohe bzw. niedrige Punktezahl (Döring & Bortz, 2016c). Ein günstiger Wertebereich für die Trennschärfe liegt bei $r_{it}=0,30-0,50$ (Bühner, 2011). Im letzten Schritt versucht eine gewissenhafte Itemanalyse schließlich noch die Anzahl der Testdimensionen zu eruieren (d.h. ein Faktor oder mehrere) und bei Mehrdimensionalität die Zuordnung einzelner Items zu den jeweiligen Dimensionen zu überprüfen (Döring & Bortz, 2016c). Dies gelingt beispielsweise anhand einer exploratorischen bzw. explorativen Faktorenanalyse (*exploratory factor analysis*, EFA).

4.6.5.1 Exploratorische Faktorenanalyse (Interdependenzanalyse)

Grundsätzlich schafft eine explorative Datenanalyse die Möglichkeit, gesammelte Daten zu reduzieren, strukturieren und auf potenziell unerwartete Effekte hin zu untersuchen. Ein dafür geeignetes, statistisches Auswertungsverfahren stellt unter anderem ebenjene exploratorische Faktorenanalyse dar. Diese bündelt kardinalskalierte Variablen mathematisch zu neuen, übergeordneten bzw. abstrakten Variablen (sog. Faktoren) – abhängig von ihrer Interkorrelation (Döring & Bortz, 2016b). Die EFA verläuft generell in zwei Schritten: Zu Beginn identifiziert **die Faktorenextraktion** die notwendige Anzahl der Dimensionen bzw. Faktoren, damit alle von den Items erfassten Informationen ausreichend repräsentiert werden können. Daraufhin ordnet das **Rotationsverfahren** die ein-

zelenen Items präziser den jeweiligen Faktoren zu. (Brandt, 2020) Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde die sogenannte Hauptkomponentenanalyse (*principal component analysis*; PCA) als Verfahren zur Faktorenextraktion angewandt. Diese erlaubt bekanntermaßen anhand der Iteminterkorrelation sowie der pro Faktor erklärten Varianz (Eigenwert >1 nach dem Kaiser-Guttman-Kriterium), eine entsprechende Faktorenauswahl. Im Anschluss kalkulierten wir die orthogonale Varimax-Rotation (Rotation nach Einfachstrukturprinzip) mittels Kaiser-Normalisierung. Die daraus entstandene, rotierte Komponentenmatrix offenbarte schließlich die Faktorenladung(en) der einzelnen Items. (Rammstedt, 2004) (Helfried Moosbrugger & Schermelleh-Engel, 2008)

5 Ergebnisse

5.1 Die Screening-Questionnaires

Beide finalen Fragebogenvarianten (*SQ-Patient* und *SQ-Relative*) implizieren die vier grundlegenden, klinischen Domänen einer PSP-Erkrankung (O: Okulomotorikstörung; P: posturale Instabilität; A: Akinese; C: kognitive Dysfunktion), welche im Jahr 2017 von Höglinger et. al. vorgeschlagen wurden (Höglinger et al., 2017). Jeder dieser vier Kernbereiche wird in den beiden *Screening*-Bögen durch eine unterschiedliche Anzahl an Fragen repräsentiert (O=4 Fragen; P=4 Fragen; A=5 Fragen; C=4 Fragen). Zwei zusätzliche Items vervollständigen als Domäne *Clinical Clue* – in konformer Anlehnung an die MDS-PSP-Diagnosekriterien – den Fragenpool (Höglinger et al., 2017). Insgesamt resultieren hieraus 19 dichotome Fragen. Nachfolgende Tabelle 8 (*SQ-Patient*) und Tabelle 9 (*SQ-Relative*) fungieren als Übersicht der einzelnen Items. Die entsprechenden Originaldokumente sind hingegen Anhang I und III zu entnehmen.

Tabelle 8: *SQ-Patient*

Fragen des *PSP-Screening-Questionnaire* für Patienten

<i>Okulomotorikstörung</i>	1	Haben Sie zunehmend Probleme, Ihre Augen nach oben und unten zu bewegen?
	2	Haben Sie manchmal Probleme, Ihre Augen zu öffnen?
	3	Sehen Sie manchmal doppelt?
	4	Sind Ihre Augen lichtempfindlicher geworden?
<i>Posturale Instabilität</i>	5	Fällt es Ihnen zunehmend schwerer von einem Stuhl aufzustehen?
	6	Haben Sie beim Stehen oder Gehen das Gefühl, dass der Boden unter Ihnen schwankt?
	7	Haben Sie zunehmend Schwierigkeiten beim Stehen oder Gehen das Gleichgewicht zu halten?
	8	Sind Sie im letzten Jahr mehr als einmal gestürzt?
<i>Akinese</i>	9	Sind Ihre Bewegungen zunehmend langsamer geworden?
	10	Sind Ihre Muskeln zunehmend steifer geworden?
	11	Fällt es Ihnen schwerer Knöpfe an Ihrer Kleidung zu schließen?
	12	Ist Ihre Handschrift zunehmend kleiner geworden?
	13	Fühlen Sie sich beim Gehen manchmal plötzlich wie eingefroren, als würden Sie am Boden festkleben, z.B. wenn Sie durch eine Tür gehen?

Fragen des PSP-Screening-Questionnaire für Patienten

<i>Kognitive Dysfunktion</i>	14	Sagen Ihre Angehörigen, dass Ihr Antrieb zunehmend weniger geworden ist (z.B. Hobbies, Freunde, Gespräche)?
	15	Fällt es Ihnen schwerer, sich gedanklich auf neue Situationen einzustellen?
	16	Meinen Sie, dass Ihr Denken langsamer geworden ist?
	17	Fallen Ihnen zunehmend beim Sprechen die Worte nicht ein?
<i>Clinical Clues</i>	18	Ist Ihre Sprache zunehmend undeutlicher geworden?
	19	Verschlucken Sie sich in letzter Zeit häufiger?

Tabelle 9: SQ-Relative

Fragen des PSP-Screening-Questionnaire für Angehörige

<i>Okulomotorikstörung</i>	1	Hat Ihr Angehöriger zunehmend Probleme, die Augen nach oben und unten zu bewegen?
	2	Hat Ihr Angehöriger manchmal Probleme, die Augen zu öffnen?
	3	Klagt Ihr Angehöriger manchmal darüber, dass er doppelt sieht?
	4	Klagt Ihr Angehöriger darüber, dass dessen Augen lichtempfindlicher geworden sind?
<i>Posturale Instabilität</i>	5	Fällt es Ihrem Angehörigen zunehmend schwerer von einem Stuhl aufzustehen?
	6	Hat Ihr Angehöriger manchmal das Gefühl, dass beim Stehen oder Gehen der Boden unter ihm schwankt?
	7	Hat Ihr Angehöriger zunehmend Schwierigkeiten beim Stehen oder Gehen das Gleichgewicht zu halten?
	8	Ist Ihr Angehöriger im letzten Jahr mehr als einmal gestürzt?
<i>Akinese</i>	9	Sind die Bewegungen Ihres Angehörigen zunehmend langsamer geworden?
	10	Sind die Muskeln Ihres Angehörigen zunehmend steifer geworden?
	11	Fällt es Ihrem Angehörigen schwerer Knöpfe an der Kleidung zu schließen?
	12	Ist die Handschrift Ihres Angehörigen zunehmend kleiner geworden?
	13	Ist Ihr Angehöriger während dem Gehen manchmal plötzlich wie eingefroren, als würde er am Boden festkleben, z.B. wenn er durch eine Tür geht?
<i>Kognitive Dysfunktion</i>		

Fragen des *PSP-Screening-Questionnaire* für Angehörige

<i>Clinical Clues</i>	14	Ist der Antrieb Ihres Angehörigen zunehmend weniger geworden (z.B. Hobbies, Freunde, Gespräche)?
	15	Fällt es Ihrem Angehörigen schwerer, sich gedanklich auf neue Situationen einzustellen?
	16	Meinen Sie, dass das Denken Ihres Angehörigen langsamer geworden ist?
	17	Fallen Ihrem Angehörigen zunehmend beim Sprechen die Worte nicht ein?
	18	Ist die Sprache Ihres Angehörigen zunehmend undeutlicher geworden?
	19	Verschluckt sich Ihr Angehöriger in letzter Zeit häufiger?

5.2 Der Pretest

Insgesamt wurden die Pretestdokumente (s. Anhang II und IV) von 36 Probanden, darunter 10 PSP-Patienten, 9 PSP-Angehörigen, 13 IPS-Patienten und 4 IPS-Angehörigen, erhoben. Die mittlere Schwierigkeitsbeurteilung jeder Frage (*mean item rating*) ist der nachfolgenden Tabelle 10 zu entnehmen. Alle 19 Fragen der beiden *Screening-Fragebögen* wurden im Durchschnitt „sehr gut“ verstanden. Dies spiegelt sich in einem *total mean item rating* von $M=1,13$, $SD=0,11$ für den *SQ-Patient* und $M=1,03$, $SD=0,06$ für den *SQ-Relative* wider. Aufgrund dieser ausgesprochen hohen Verständlichkeit wurden alle 19 Items unverändert in ihrem ersten Entwurf beibehalten.

Tabelle 10: Mittlere Schwierigkeitsbeurteilung (*mean item rating*) der einzelnen *SQ-Fragen* von Patienten und Angehörigen

Frage (item)	<i>mean item rating</i>		Frage (item)	<i>mean item rating</i>	
	Patienten	Angehörige		Patienten	Angehörige
1.	1,2±0,6	1	11.	1	1
2.	1	1	12.	1,1±0,2	1
3.	1,1±0,2	1	13.	1,1±0,3	1,1±0,4
4.	1,5±0,2	1	14.	1,1±0,5	1
5.	1,1±0,2	1	15.	1,4±0,9	1,1±0,4
6.	1,1±0,5	1,11±,33	16.	1,3±0,7	1,1±0,4
7.	1,2±0,6	1	17.	1,1±0,3	1
8.	1	1	18.	1,2±0,5	1,1±0,4
9.	1,2±0,5	1	19.	1,1±0,2	1
10.	1,3±0,8	1			

Fragen (0-19) der Screening-Fragebögen (Patient/Relative) mit ihrer jeweiligen Schwierigkeitsbeurteilung pro Item (mean item rating) angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung.

5.3 Validierung der *Screening*-Fragebögen

5.3.1 Demografie und klinische Charakteristika der Patienten

In der folgenden Tabelle (s. Tabelle 11) sind die demografischen und klinischen Grundmerkmale der PSP- und der IPS-Gruppe einander gegenübergestellt. Die Studie umfasste 12 Patienten mit am Erhebungszeitpunkt dokumentierter „wahrscheinlicher“-PSP-Richardson-Syndrom-Diagnose, davon 5 Frauen und 7 Männer. Von den 13 rekrutierten IPS-Probanden musste ein Patient ausgeschlossen werden, da das klinische Bild eines IPS im Verlauf in der Diagnose eines essentiellen Tremors resultierte. Die IPS-Gruppe bestand indes aus einem größeren männlichen ($N=10$) als weiblichen ($N=2$) Probandenanteil. In der PSP-Kohorte war der jüngste Patient 57 Jahre und der älteste 74 Jahre alt ($M=66,83$, $SD=5,97$). Das Alter der IPS-Probanden lag zwischen 47 und 80 Jahren und war im Schnitt etwas jünger ($M=65,92$, $SD=11,18$). Die patientenbezogene Krankheitsdauer betrug in der PSP-Gruppe ($M=5,58$, $SD=4,17$) als auch der IPS-Gruppe ($M=6,08$, $SD=5,16$) ungefähr 6 Jahre.

Der von uns vorrangig ermittelte PSPRS zählte durchschnittlich 36 von 100 möglichen Punkten ($M=35,83$, $SD=10,03$). Indessen erzielte der MDS-UPDRS III in der IPS-Gruppe eine durchschnittliche Punktzahl von ca. 41 ($M=41,16$, $SD=11,82$) bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 132. Zusätzlich wurde der MDS-UPDRS III in der Gruppe der PSP-Patienten fallweise miterhoben ($M=28,86$, $SD=19,27$).

Tabelle 11: Demografische und klinische Daten

	PSP	IPS
Anzahl (N)	12	12
Geschlecht (weiblich/männlich)	5/7	2/10
Alter (in Jahren)	66,8±6,0	65,9±11,2
Krankheitsdauer (in Jahren)	5,6±4,2	6,1±5,2
PSPRS (max. Punktzahl=100)	35,8±10,0	-
MDS-UPDRS III (max. Punktzahl=132)	28,9±19,3	41,2±11,8

Alter, Krankheitsdauer, PSPRS, MDS-UPDRS III, angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung

Abkürzungen: PSPRS= *Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale*, MDS-UPDRS III=*Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III (motorische Untersuchung)*

Die gesammelten Daten stellte sich in beinahe allen Merkmalen annähernd normalverteilt dar – ausgenommen des Merkmals „Krankheitsdauer“ mit einer eher schmalgipfligen Verteilung ($Schiefe=1,641$, $SD=0,472$; $Kurtosis=2,711$, $SD=0,918$). Gleichermäßen

konnte für nahezu alle Werte eine Varianzhomogenität über beide Gruppen hinweg bestimmt werden. Lediglich hinsichtlich des Geschlechts ($F(22,20,477)=6,97$, $p<0,05$) und des Alters ($F(22,16,797)=7,20$, $p<0,05$) zeigte sich eine Inhomogenität zwischen den beiden Gruppen.

Gemäß dem t -Test für unabhängige Messungen ($t(20,477)=1,342$, $p=0,194$) zeigte sich zwischen IPS- und PSP-Patienten kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung. Die inhomogene Varianz in diesem Merkmal machte jedoch eine Anpassung der Freiheitsgrade notwendig. Auch im Altersvergleich beider Gruppen (PSP versus IPS) ergab der t -Test keinen signifikanten Unterschied ($t(16,797)=0,251$, $p=0,805$). Dennoch musste auch in diesem Fall die verletzte Varianzhomogenität berücksichtigt werden. Die durchschnittlich längere Krankheitsdauer von ca. 0,5 Jahren in der Fraktion der IPS-Patienten zeigte sich ebenfalls statistisch nicht-signifikant ($t(22)=-0,261$, $p=0,796$).

5.3.2 Auswertung von *SQ-Patient* und *SQ-Relative*

Von 41 erfassten Fragebögen konnten nach Ausschluss eines IPS-Patienten 40 verwertbare *Screening*-Bögen beurteilt werden. Es resultierten 24 Fragebögen von Patienten (*SQ-Patient*), wobei 12 der PSP-Gruppe und die andere Hälfte der IPS-Gruppe zugeteilt werden konnten. Die verbliebenen 16 Fragebögen wurden von Angehörigen (*SQ-Relative*) beantwortet. Darunter waren 10 PSP- und 6 IPS-Angehörige.

Die differenzierte Aufarbeitung aller gesammelten *SQ*-Antworten offenbarte zu Beginn die jeweiligen Zustimmungsraten für die einzelnen Fragen in den entsprechenden Gruppen. Das Antwortverhalten der Patienten in Abbildung 4 ist hierbei dem der Angehörigen in Abbildung 5 gegenübergestellt. Diese beiden Diagramme verdeutlichen, mit welcher prozentuellen Verteilung PSP-Patienten bzw. -Angehörige die einzelnen *SQ*-Items im Vergleich zu ihren IPS-Kontrollen mit „ja“ vermerkt haben.

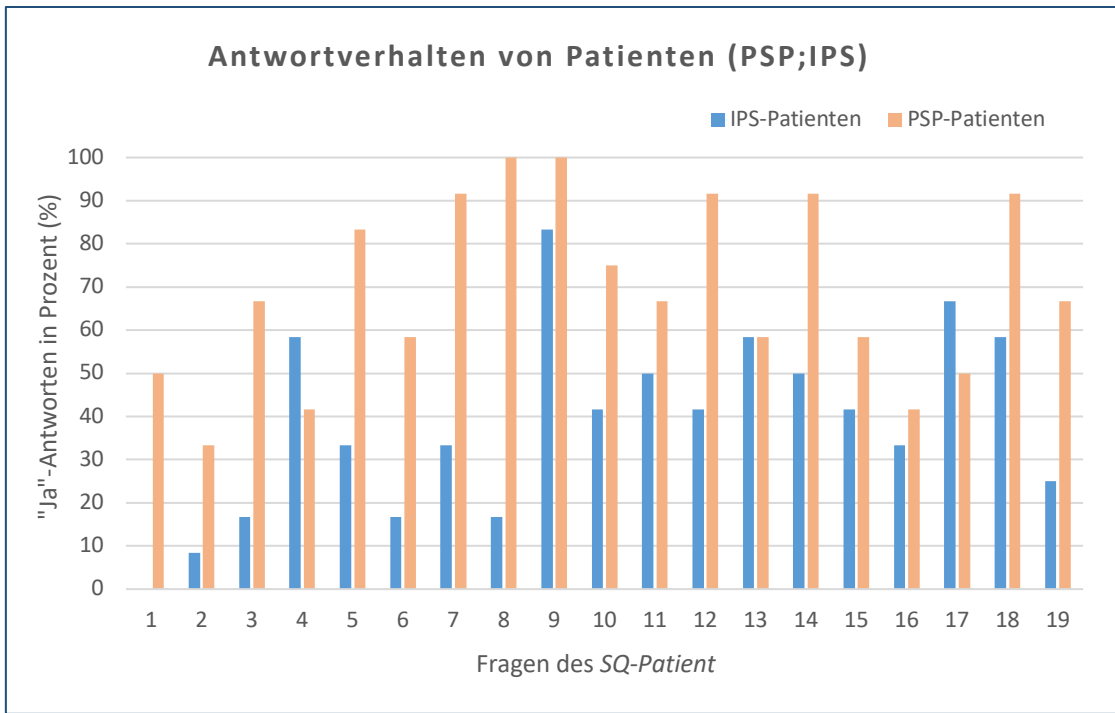


Abbildung 4: Antwortverhalten von PSP- und IPS-Patienten

Für jede Frage (0-19) des *SQ-Patient* ist die entsprechende prozentuelle Zustimmungsrate von PSP-Patienten (orangene Balken) sowie IPS-Patienten (blaue Balken) dargestellt.

Abkürzungen: PSP=Progressive Supranukleäre Blickparese. IPS=Idiopathisches Parkinson-Syndrom.

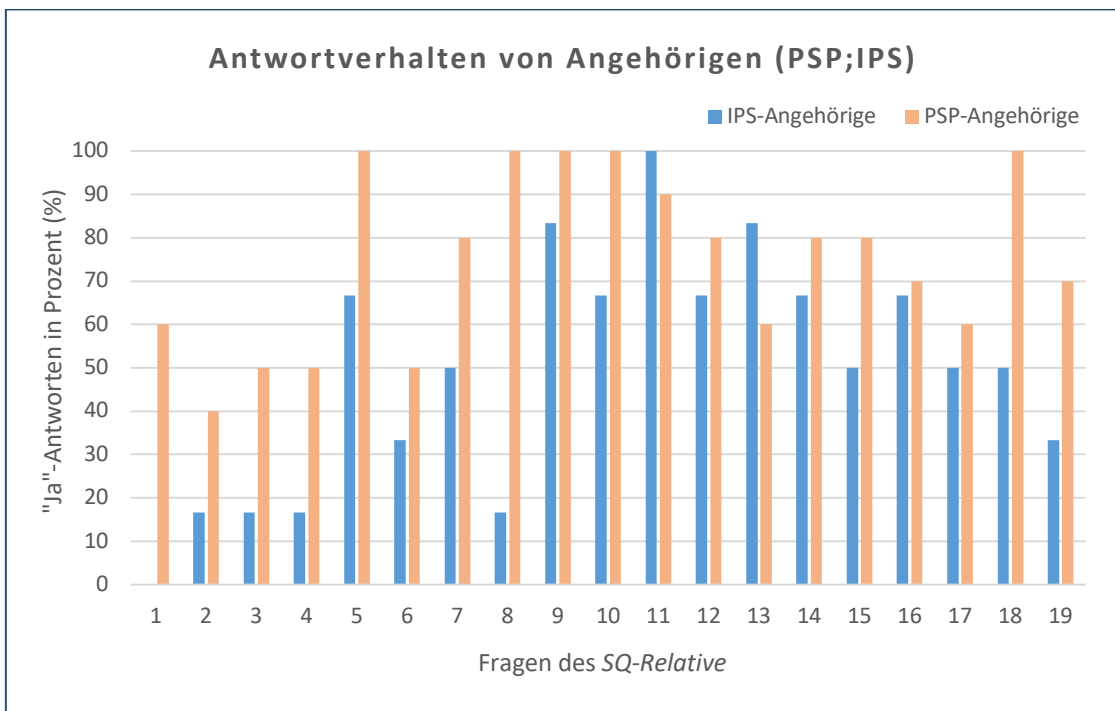


Abbildung 5: Antwortverhalten von PSP- und IPS-Angehörigen

Für jede Frage (0-19) des *SQ-Relative* ist die entsprechende prozentuelle Zustimmungsrate von PSP-Angehörigen (orangene Balken) sowie IPS-Angehörigen (blaue Balken) dargestellt.

Abkürzungen: PSP=Progressive Supranukleäre Blickparese. IPS=Idiopathisches Parkinson-Syndrom.

Nachfolgend konnte für alle erhobenen Fragebögen aus den einzelnen *SQ*-Antworten jeweils ein entsprechender Gesamtscore gebildet werden. Abbildung 6 veranschaulicht die ermittelten *SQ*-Gesamtpunktzahlen (*y*-Achse) für die einzelnen Gruppen (*x*-Achse: Patienten (PSP-P; IPS-P) und Angehörige (PSP-R; IPS-R)). Die im Streudiagramm registrierten Zahlen repräsentieren die Anzahl an Probanden des jeweiligen Gesamtpunktwertes und korrelieren mit der Größe ihres entsprechenden Clusters.

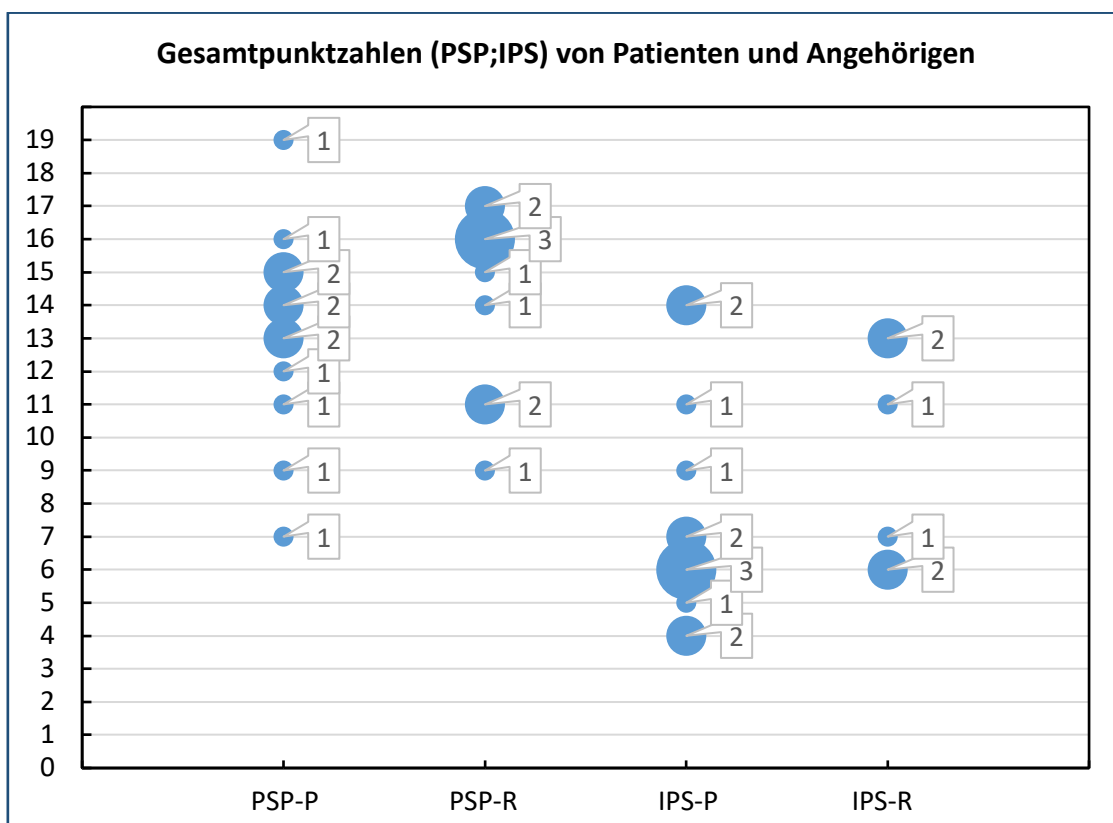


Abbildung 6: Streudiagramm mit den Gesamtpunktzahlen aller Fragebögen

Für *y*-Achse: erreichte Gesamtpunktzahl (0-19), *x*-Achse: Gruppen, in denen die Fragebögen getestet wurde: PSP-P=Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese, PSP-R= Angehörige von PSP-Patienten, IPS-P= Patienten mit Idiopathischem Parkinson Syndrom, IPS-R= Angehörige von IPS-Patienten. Die Größe der blauen Blasen korreliert mit der Anzahl der Befragten, die die gleiche Gesamtpunktzahl erreicht haben. Ebenso geben nebenstehende Zahlen Auskunft über die Anzahl der Probanden mit gleicher Gesamtpunktzahl.

Final offenbarte sich bei PSP-Patienten eine durchschnittliche *SQ*-Gesamtpunktzahl (*SQ*-Patient) von $M=13,17$, $SD=3,19$, $SEM=0,92$ ($R=19-7$) Punkten und in der entsprechenden IPS-Kontrollgruppe ein Durchschnittswert von $M=7,33$, $SD=4,12$, $SEM=1,19$ ($R=14-0$) Punkten. Mithilfe des *t*-Tests konnten wir die gemittelten Gesamtpunktwerte der jeweiligen Gruppen vergleichen und eine statistisch signifikante Differenz detektieren ($t(22)=3,880$, $p=0,001$). Die Effektstärke nach Cohen lag hierfür bei $d(\delta)=1,59$.

Der *SQ-Relative* lieferte für PSP-Angehörige eine durchschnittliche Gesamtpunktzahl von $M=14,20$, $SD=2,86$, $SEM=0,90$ ($R=17-9$) Punkten und für IPS-Angehörige einen mittleren Gesamtwert von $M=9,33$, $SD=3,39$, $SEM=1,38$ ($R=13-6$) Punkten. Erwartungsgemäß bestätigte sich auch hier durch Anwendung des *t*-Tests ein statistisch signifikanter Effekt im Intergruppenvergleich ($t(14)=3,082$, $p=0,008$, $d(\delta)=1,55$).

Die anschließenden *post hoc* Teststärkenanalysen generierten zudem für die angeführten Ergebnisse in beiden Fällen eine Teststärke im angestrebten Wertebereich ($(1-\beta) \geq 80\%$). Des Weiteren präsentierte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen *SQ-Patient* und *SQ-Relative* ($r=0,68$, $p<0,01$, $N=16$). Die Einschätzung der Patienten kovarierte somit signifikant positiv mit der Einschätzung der Angehörigen.

Eine weitere Korrelation auf 0,05%-Signifikanzniveau zeigte sich zwischen *SQ-Patient* und PSPRS ($r=0,65$, $p<0,05$, $N=12$) und ist in nachfolgender Abbildung 7 grafisch dargestellt.

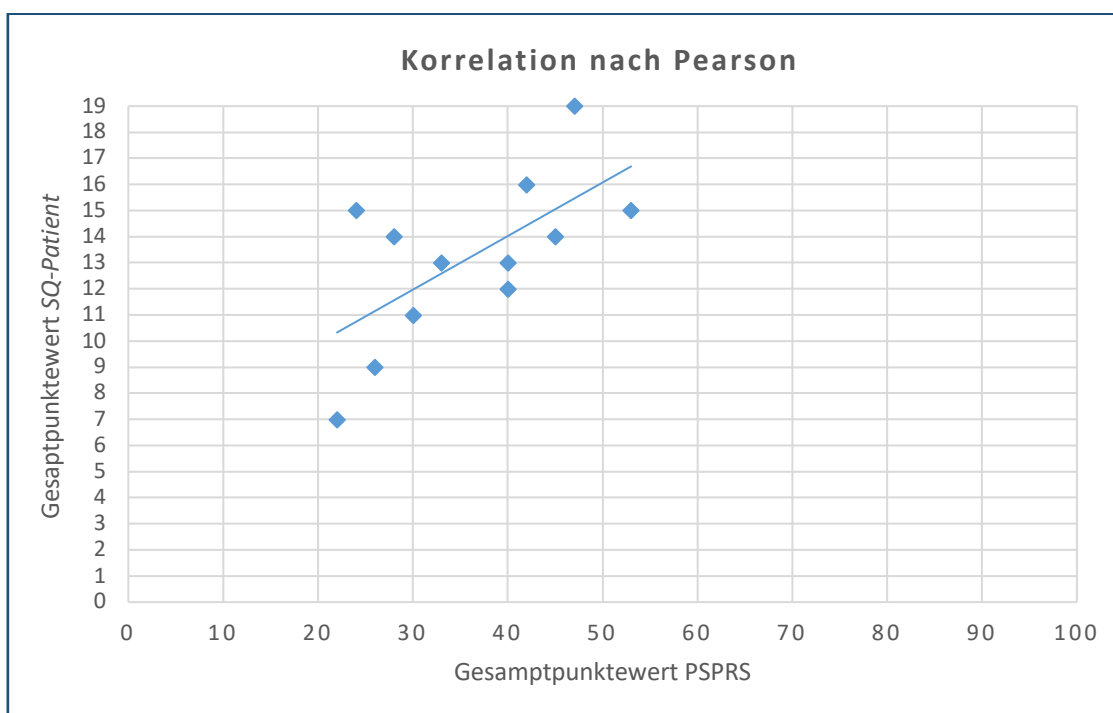


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Korrelation von PSPRS und *SQ-Patient*

x-Achse: Erreichte Gesamtpunktzahl (0-100 Punkte) aller PSP-Probanden im PSPRS, *y*-Achse: Erreichte Gesamtpunktzahl im *SQ-Patient* (0-19 Punkte) aller PSP-Probanden, Korrelation ($r=0,65$, $p<0,05$, $N=12$). **Abkürzungen:** PSPRS = *Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale*.

5.3.3 Diagnostische Güte von *SQ-Patient* und *SQ-Relative*

Die jeweiligen ROC-Analysen, entsprechend der gesammelten Daten, sind in Abbildung 8 bzw. Abbildung 9 für den *SQ-Patient* und in Abbildung 10 bzw. Abbildung 11 für den *SQ-Relative* abgebildet. Anhand dieser quantifizierten wir die Fläche unter der

Kurve mit einer AUC von 0,868 für Patienten und einer AUC von 0,867 für Angehörige.

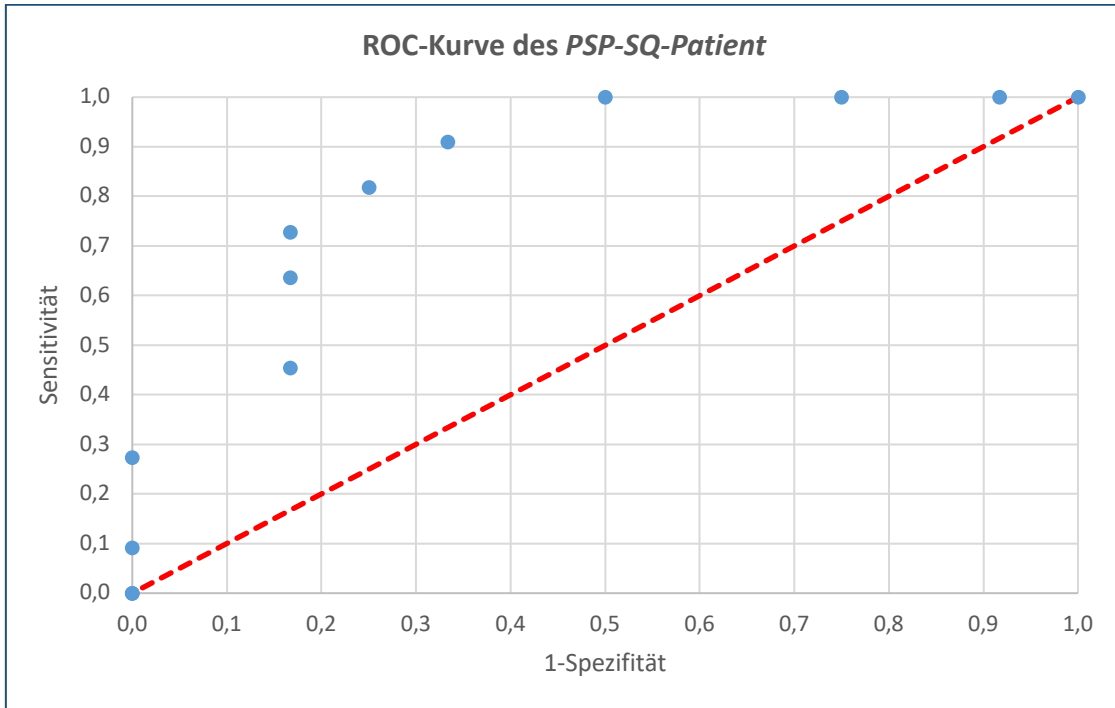


Abbildung 8: Receiver operating characteristic (ROC) für den SQ-Patient mit einer Area under the curve (AUC)=0,868. y-Achse: Sensitivität; x-Achse: 1-Spezifität

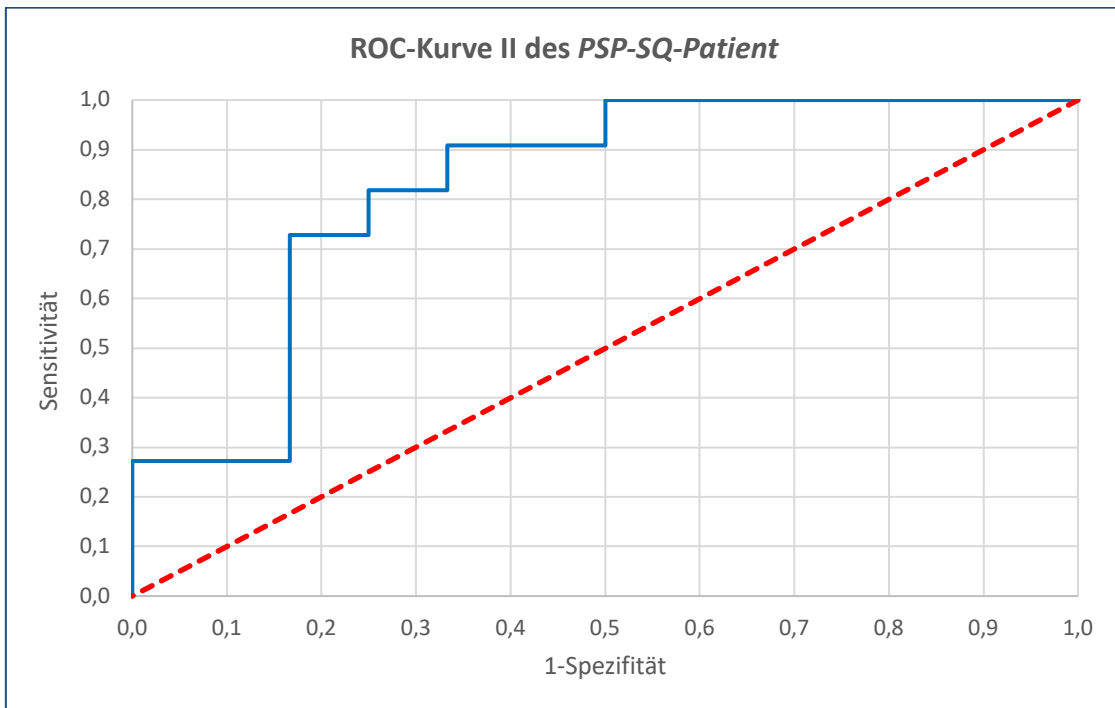


Abbildung 9: Receiver operating characteristic (ROC) II für den SQ-Patient mit einer Area under the curve (AUC)=0,868. y-Achse: Sensitivität; x-Achse: 1-Spezifität.

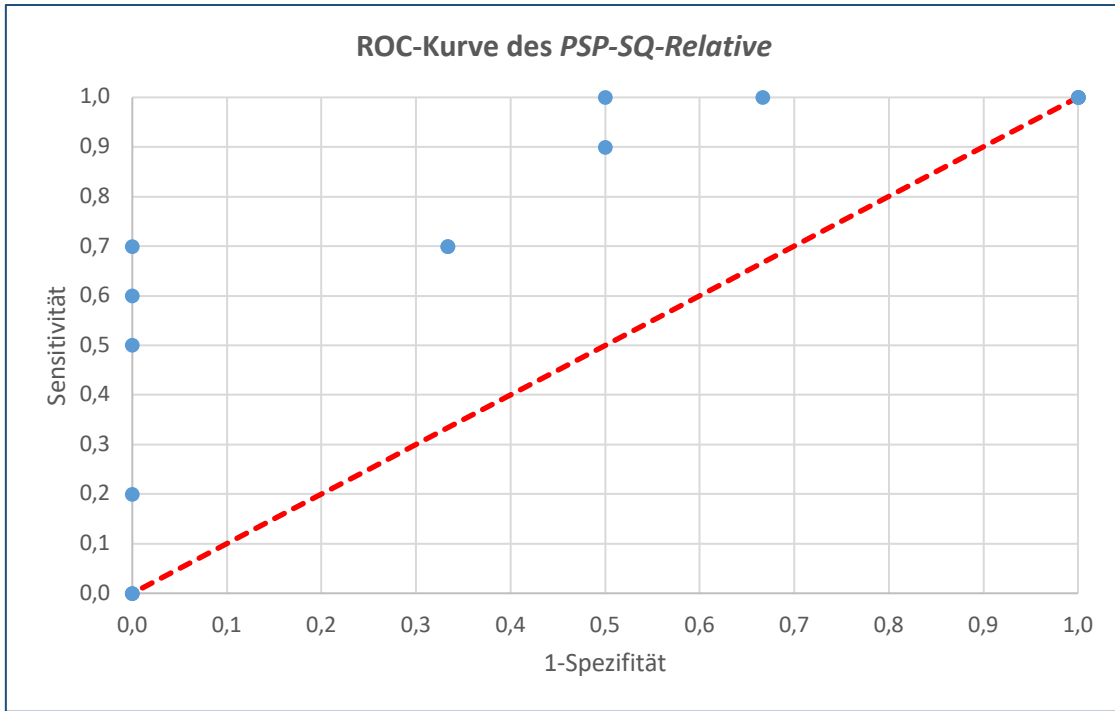


Abbildung 10: Receiver operating characteristic (ROC) für den SQ-Relative mit einer Area under the curve (AUC)=0,867. y-Achse: Sensitivität; x-Achse: 1-Spezifität.

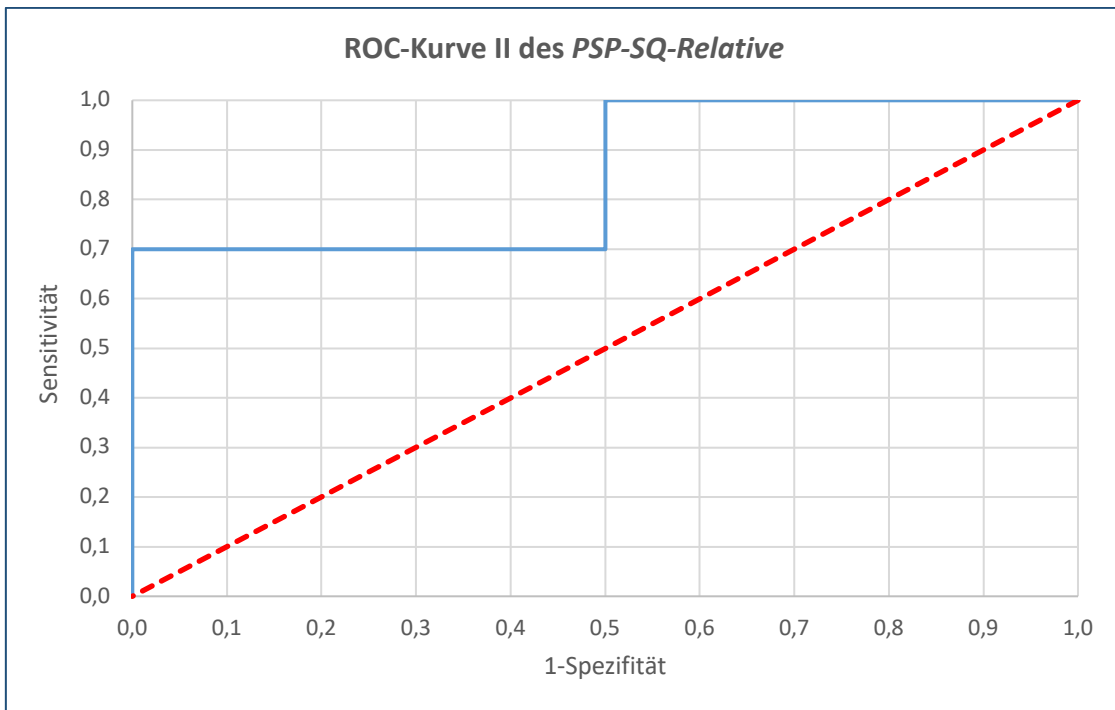


Abbildung 11: Receiver operating characteristic (ROC) II für den SQ-Relative mit einer Area under the curve (AUC)=0,867. y-Achse: Sensitivität; x-Achse: 1-Spezifität.

Gemäß aller denkbaren *SQ*-Gesamtpunktzahlen steht ein *Cut-off* von 0-19 für beide vorgestellten *Screening*-Instrumente zur Auswahl. Jeder dieser Schwellenwerte, sowohl für den *SQ-Patient* als auch den *SQ-Relative*, ist mit einer gewissen Sensitivität bzw. Spezifität verbunden. In Abbildung 12 (*SQ-Patient*) und Abbildung 13

1(SQ-Relative) wurden Spezifität und Sensitivität (y -Achse) für alle innerhalb des Messbereichs möglichen *Cut-off*-Werte (x -Achse) veranschaulicht.

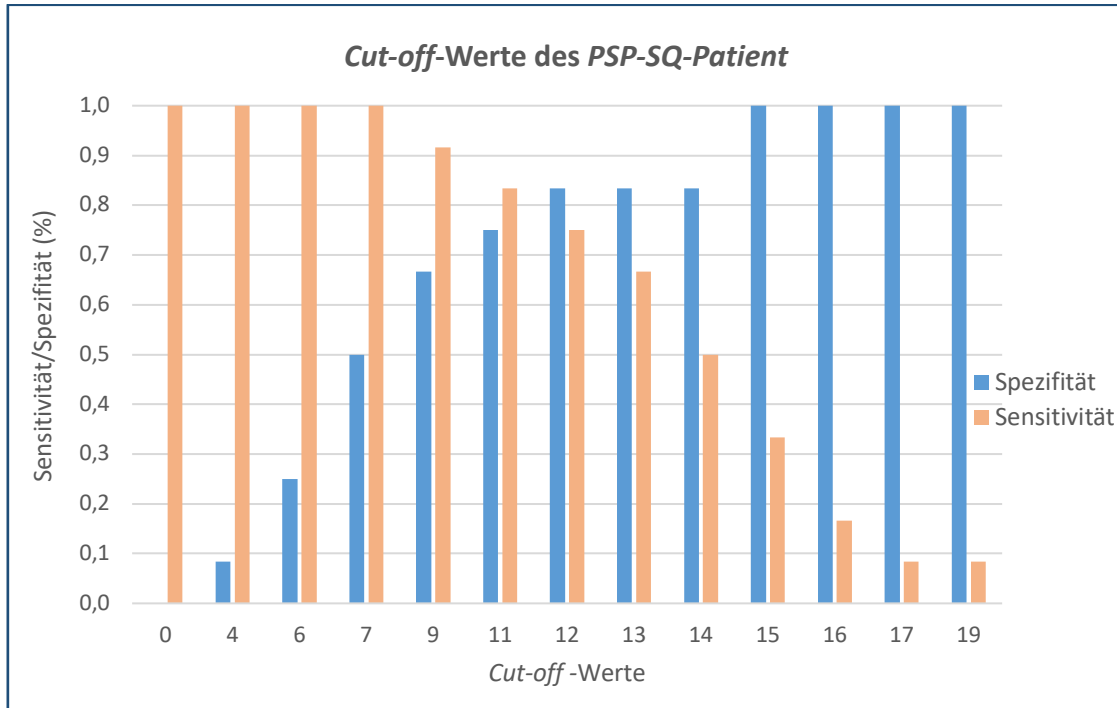


Abbildung 12: Sensitivität/Spezifität für einzelne *Cut-off*-Werte des SQ-Patient
 y -Achse: Sensitivität (orangene Balken) und Spezifität (blaue Balken) mit einem Wert zwischen 0-1,0 in Prozent (%), x -Achse: alle im Messbereich möglichen *Cut-off*-Werte zwischen 0-19.

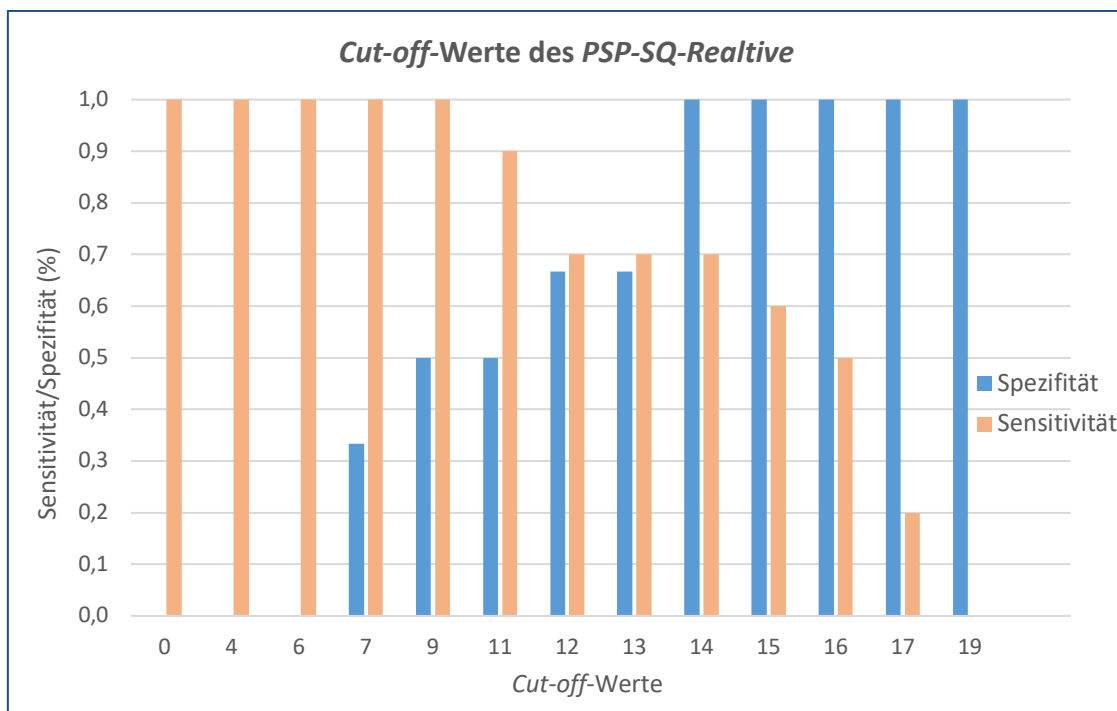


Abbildung 13: Sensitivität/Spezifität für einzelne *Cut-off*-Werte des SQ-Relative
 y -Achse: Sensitivität (orangene Balken) und Spezifität (blaue Balken) mit einem Wert zwischen 0-1,0 in Prozent (%), x -Achse: alle im Messbereich möglichen *Cut-off*-Werte zwischen 0-19.

5.3.4 Testgütekriterien der *Screening-Questionnaires*

5.3.4.1 *Objektivität*

Durchführungsobjektivität besteht grundsätzlich bei standardisierten Versuchsabläufen mit klaren Handlungsanleitungen. Geschlossene Antwortformate können wiederum die **Auswertungsobjektivität** weitestgehend sichern. Stimmen die Interpretationen eines Testwertes von unterschiedlichen Untersuchern überein, kann die **Interpretationsobjektivität** ebenfalls anerkannt werden. Diese kann z.B. folgendermaßen optimiert werden: mit der Verwendung von standardisierten Messgrößen (Mittelwert, Standardabweichung, Bezugsskalen, die helfen das Testergebnis einzuordnen) oder der Angabe von genauen Normwerten, die für die ideale Auswertung relevant sind. (Rammstedt, 2004) (Helfried Moosbrugger & Kelava, 2012) Bezogen auf unseren Versuchsaufbau können demnach besagte Teilaspekte der Objektivität für beide *Screening-Fragebögen* angenommen werden.

5.3.4.2 *Validität*

Nachfolgende Überlegungen lassen eine legitime Annahme der **Inhaltsvalidität** (für Begriffsdefinition s. Kapitel 4.6.4.2) für beide *Screening-Instrumente* zu: Die PSP-Erkrankung wird aktuell anhand der klinischen MDS-Diagnosekriterien definiert (Höglinger et al., 2017). Da die vorgestellten Fragebögen auf diesen Kriterien basieren, sollten die gewählten *SQ-Items* den Merkmalsbereich einer PSP-Erkrankung hinreichend genau erfassen. Zudem generierte ein Expertengremium die einzelnen Items und beurteilte diese *a priori* auf ihre Gültigkeit (Kemper et al., 2012). Weiterhin ermittelte der durchgeführte Pretest, ob einzelne Fragen ebenso verstanden wurden, wie intendiert, sodass dahingehend etwaige Diskrepanzen demaskiert werden konnten (Begriff des *paraphrasing* s. Tabelle 5).

Teilbereiche der **Konstruktvalidität** (s. Kapitel 4.6.4.2) konnten bislang ausschließlich für den *SQ-Patient* erfüllt werden: Bezugnehmend auf die Korrelation zwischen *SQ-Patient* und PSPRS kann von einer **konvergenten Validität** ausgegangen werden. Die fehlende Korrelation von *SQ-Patient* und MDS-UPDRS III lässt dahingegen auf eine **diskriminante Validität** schließen.

5.3.4.3 Reliabilität

Der im Rahmen der Reliabilitätsschätzung ermittelte Alpha-Koeffizient nach Cronbach (s. auch 4.6.4.3) lag für den *SQ-Patient* bei $\alpha=0,84$ und für den *SQ-Relative* bei $\alpha=0,78$. In Anbetracht des geringen Datensatzes konnte die anschließende Itemanalyse und EFA vorerst lediglich für den *SQ-Patient* umgesetzt werden.

5.3.5 Deskriptive Itemanalyse des *SQ-Patient* und daraus resultierende neue Testwertbestimmungen

Im Rahmen der Itemanalyse des *SQ-Patient* stellten sich die Rohwerte annähernd normalverteilt dar. In der Beurteilung der Itemschwierigkeit für die gesammelten 19 Fragen des *SQ-Patient* lag jedes Item im angestrebten Wertebereich ($p_i=0,20-0,80$). Die ermittelte Trennschärfe aller Items offenbarte hingegen bei Item 3 ($r_{it}=0,05$; Sehen Sie manchmal doppelt?), Item 4 ($r_{it}=0,095$; Sind Ihre Augen lichtempfindlicher geworden?), und Item 9 ($r_{it}=0,00$; Sind Ihre Bewegungen zunehmend langsamer geworden?) Ergebnisse außerhalb des günstigen Wertebereichs ($r_{it}<0,30$). Demzufolge wiesen lediglich 16 der 19 Items eine adäquate Schwierigkeit und hinreichende Trennschärfe auf, wodurch insbesondere diese Items statistisch gesehen die idealen *SQ-Elemente* bilden. Solch ein reduzierter *SQ-Patient* (= *SQ-Patient*¹⁶) erfordert allerdings auch eine erneute Bestimmung der vorab dargelegten Testwerte (s. Kapiteln 5.3.1; 5.3.2; 5.3.3)

Die durchschnittlich erzielte Gesamtpunktzahl (*total score*) im *SQ-Patient*¹⁶ reduzierte sich bei PSP-Patienten auf $M=11,08$, $SD=3,03$ Punkte und im IPS-Kollektiv auf $M=5,75$, $SD=3,39$ Punkte. Die gemittelten Gesamtpunktzahlen ergaben im Gruppenvergleich unter Anwendung des *t*-Tests einen statistisch signifikanten Unterschied ($t(22)=4,060$, $p=0,001$, $d(\delta)=1,66$). Die anschließende *post-hoc*-Analyse ermittelte zudem eine Teststärke von 97%. Die Interferenzstatistik blieb überwiegend unverändert. Jedoch konnte durch Exklusion der 3 Items die Korrelation zwischen *SQ-Patient*¹⁶ und PSPRS auf ein 0,01%-Signifikanzniveau gesteigert werden ($r=0,73$, $p<0,01$).

Die beiden nachfolgenden Abbildungen 14 und 15 skizzieren die errechnete ROC-Analyse für den *SQ-Patient*¹⁶ mit einer AUC von 0,872 in zwei unterschiedlichen Darstellungsformen. Das darauffolgende Balkendiagramm (Abbildung 16) verbildlicht zudem Sensitivität bzw. Spezifität für alle potentiellen *Cut-off*-Werte (0-16) dieses reduzierten Fragebogens.

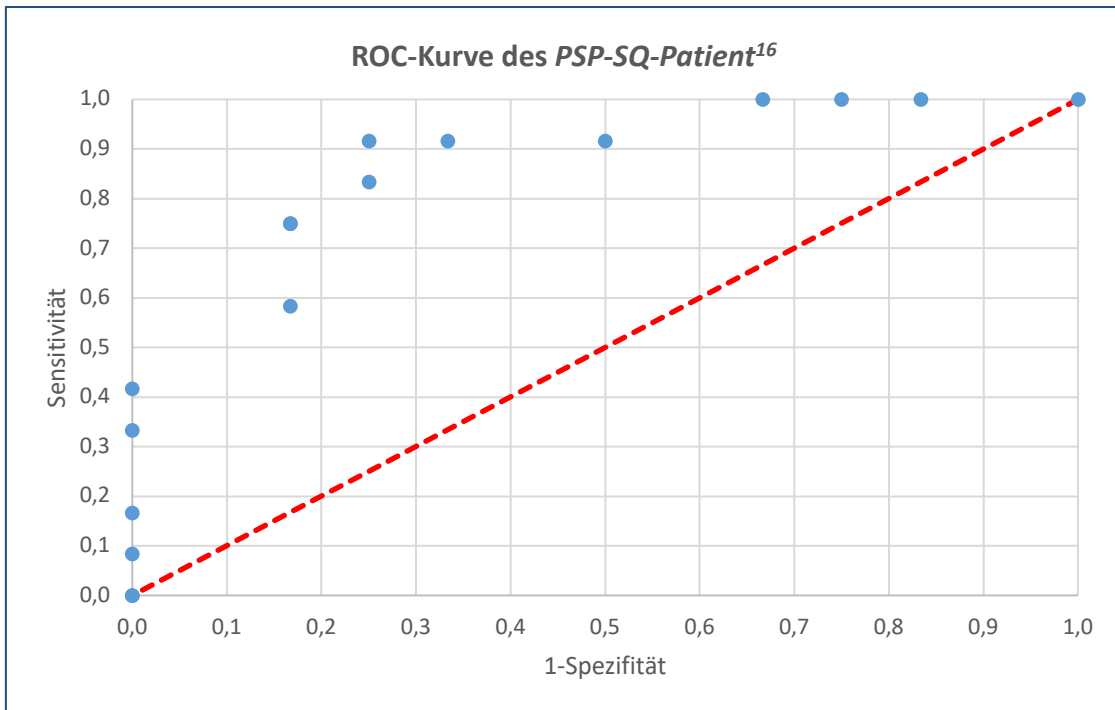


Abbildung 14: Receiver operating characteristic (ROC) für den SQ-Patient¹⁶ mit einer Area under the curve (AUC)=0,872, y-Achse: Sensitivität; x-Achse: 1-Spezifität.

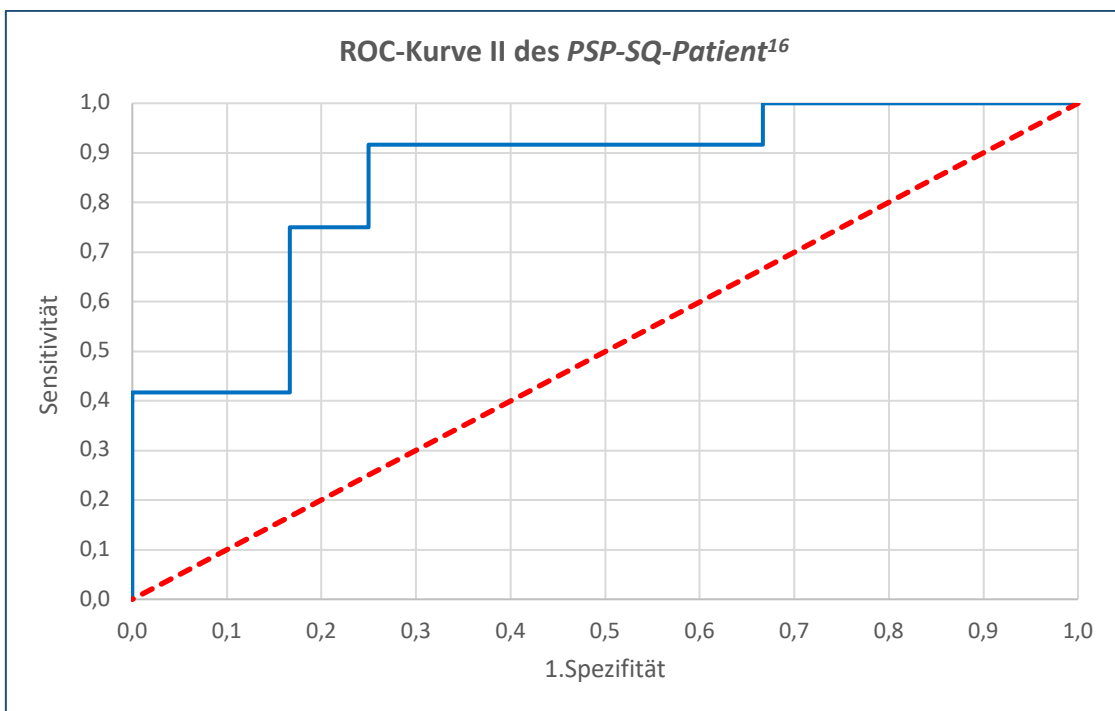


Abbildung 15: Receiver operating characteristic (ROC) II für den SQ-Patient¹⁶ mit einer Area under the curve (AUC)=0,872, y-Achse: Sensitivität; x-Achse: 1-Spezifität.

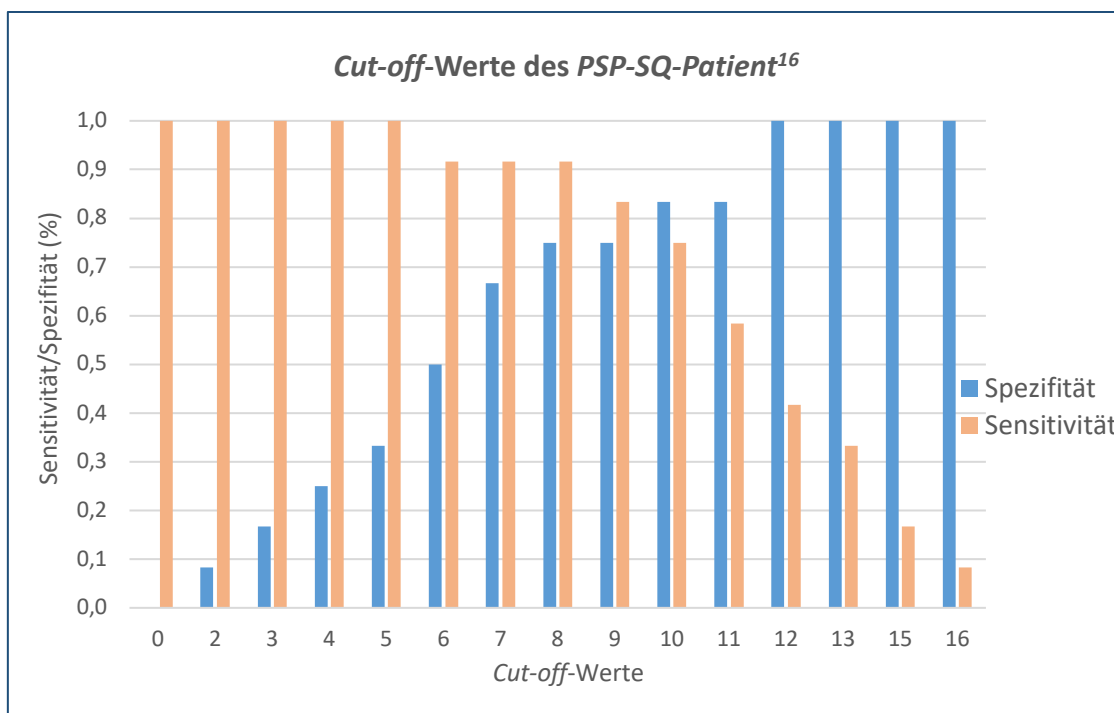


Abbildung 16: Sensitivität/Spezifität für einzelne Cut-off-Werte des SQ-Patient¹⁶
 y-Achse: Sensitivität (orange) und Spezifität (blau) mit einem Wert zwischen 0-1,0 in Prozent (%), x-Achse: alle im Messbereich möglichen Cut-off-Werte zwischen 0-16.

Bezugnehmend auf die Testgütekriterien für den *SQ-Patient¹⁶* gilt es hierbei insbesondere die Modifikation von konvergenter Validität und Reliabilität zu betonen: Auch in diesem Fall konnte die konvergente Validität anhand der Korrelation zwischen *SQ-Patient¹⁶* und PSPRS definiert werden (für Ergebnis s. oben). Die Reliabilitätsschätzung für den *SQ-Patient¹⁶* gelang wiederum mittels Cronbachs Alpha und offenbarte hiernach einen Wert von $\alpha=0,83$.

5.3.5.1 Explorative Faktorenanalyse (Interdependanzanalyse) des SQ-Patient¹⁶

Die Faktorisierung des *SQ-Patient¹⁶* ergab eine 5-Faktoren-Lösung und ist in nachfolgender Tabelle 12 veranschaulicht. Sie präsentiert die rotierende Komponentenmatrix der verbliebenen 16 Items nach abgeschlossener Faktorenextraktion (Hauptkomponentenanalyse) und -rotation (Varimax mit Kaiser-Normalisierung). Auch die Mehrdimensionalität der einzelnen Fragen kann anhand dieser Tabelle eingesehen werden. Frage 11 als Beispiel, hätte aufgrund ihrer Faktorenladung sowohl Faktor 1 als auch Faktor 2 zugeordnet werden können. In der dargelegten faktorenanalytischen Überprüfung der Mehrdimensionalität erwies sich diesbezüglich jedoch Faktor 1 als statistisch signifikant.

Tabelle 12: Faktorenladungen der verbliebenen 16 Items des *SQ-Patient*¹⁶

Fragen des <i>SQ-Patient</i> ¹⁶		Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Faktor 5
1	Haben Sie zunehmend Probleme, Ihre Augen nach oben und unten zu bewegen?	0,173	0,169	0,297	0,898	0,006
2	Haben Sie manchmal Probleme, Ihre Augen zu öffnen?	0,223	0,160	0,160	0,081	0,849
5	Fällt es Ihnen zunehmend schwerer von einem Stuhl aufzustehen?	0,837	0,190	0,339	0,049	0,000
6	Haben Sie beim Stehen oder Gehen das Gefühl, dass der Boden unter Ihnen schwankt?	0,195	0,808	0,357	-0,034	0,367
7	Haben Sie zunehmend Schwierigkeiten beim Stehen oder Gehen das Gleichgewicht zu halten?	0,818	0,519	0,031	0,143	-0,005
8	Sind Sie im letzten Jahr mehr als einmal gestürzt?	0,833	-0,237	0,223	0,257	0,166
10	Sind Ihre Muskeln zunehmend steifer geworden?	0,521	0,209	0,783	-0,026	-0,012
11	Fällt es Ihnen schwerer Knöpfe an Ihrer Kleidung zu schließen?	0,611	0,505	-0,019	0,331	-0,483
12	Ist Ihre Handschrift zunehmend kleiner geworden?	0,137	0,114	0,938	-0,024	0,001
13	Fühlen Sie sich beim Gehen manchmal plötzlich wie eingefroren, als würden Sie am Boden festkleben, z.B. wenn Sie durch eine Tür gehen?	-0,161	0,292	0,798	0,198	0,291
14	Sagen Ihre Angehörigen, dass Ihr Antrieb zunehmend weniger geworden ist (z.B. Hobbies, Freunde, Gespräche)?	0,857	0,109	-0,037	0,331	0,149
15	Fällt es Ihnen schwerer, sich gedanklich auf neue Situationen einzustellen?	0,498	0,659	0,016	0,335	0,264
16	Meinen Sie, dass Ihr Denken langsamer geworden ist?	0,057	0,860	0,322	0,163	-0,097
17	Fallen Ihnen zunehmend beim Sprechen die Worte nicht ein?	0,408	0,527	0,420	0,258	-0,477
18	Ist Ihre Sprache zunehmend undeutlicher geworden?	0,818	0,519	0,031	0,143	-0,005
19	Verschlucken Sie sich in letzter Zeit häufiger?	0,349	0,115	-0,178	0,895	0,017

6 Diskussion

Ziel dieser Promotionsarbeit war die Entwicklung zweier *Screening*-Instrumente in Form von Fragebögen (*SQ-Patient/Relative*), welche von Patienten und ihren Angehörigen bearbeitet werden können und der PSP-Früherkennung dienen.

Warum ist solch eine Verbesserung der frühen PSP-Diagnostik jedoch überhaupt notwendig?

Aus retrospektiven Daten von Autopsie-bestätigten PSP-Patienten geht hervor, dass weniger als 30% der PSP-Patienten bei ihrer ersten klinischen Vorstellung die korrekte Diagnose erhalten und nur 70% der PSP-Erkrankten zu Lebzeiten überhaupt als solche erkannt werden. Die sehr hohe Zahl an Fehldiagnosen in der PSP-Frühphase ist auf die initial teils unspezifischen bzw. variablen PSP-Symptome, das Fehlen von diagnostischen Biomarkern sowie die unzureichende Bekanntheit der Erkrankung sowohl unter Laien als auch in der medizinischen Fachöffentlichkeit zurückzuführen. (Gesine Respondek et al., 2014) (Whitwell et al., 2017) (Moore & Guttman, 2014) Folglich erhalten PSP-Patienten ihre finale Diagnose im Durchschnitt erst 5 Jahre nach dem eigentlichen Symptombeginn (Gesine Respondek et al., 2014). Diese vergleichsweise lange Latenzzeit ist neben den krankheitsbedingten Beschwerden von einer Ungewissheit geprägt, welche für Patienten und Angehörige eine zusätzliche Belastung darstellt (L. I. Golbe, 2008). Informationen über Prognose und Verlauf werden von Patienten ausdrücklich gewünscht und können u.a. durch Beeinflussung patientenbezogener *Coping*-Strategien bei der Krankheitsbewältigung hilfreich sein (Sjöström et al., 2002). Ferner ermöglicht die systematische und strukturierte Vermittlung von fundiertem Wissen über die Erkrankung den Betroffenen eine realistische Lebensplanung (L. I. Golbe, 2008). Denn eine PSP führt in der Regel nach ungefähr 5 Jahren zur Immobilität und nach 7 Jahren zum Tod (L. I. Golbe & Ohman-Strickland, 2007). Des Weiteren können mit der Erkrankung einhergehende tödliche Komplikationen (z.B. Aspiration bei Dysphagie) präventiv genau im Auge behalten, eventuell entgegnet (z.B. durch Schlucktraining bzw. Nahrungsanpassung) oder sogar verhindert werden. Zusätzlich ist eine frühzeitigere Diagnosestellung für zukünftige Therapiemöglichkeiten und insbesondere schon vorab für die Patientenrekrutierung in Therapie- bzw. Biomarkerstudien entscheidend. (L. I. Golbe, 2008) Durch eine zeitlich vorverlegte Diagnose sollen sich erfolgversprechendere Behandlungsmöglichkeiten ergeben, die zu späterem Zeitpunkt möglicherweise nicht mehr gegeben sind (Spix & Blettner, 2012).

Die im Rahmen dieser Promotionsarbeit entstandenen *Screening*-Fragebögen bilden somit einen dringend notwendigen Versuch, die frühe PSP-Diagnose voranzutreiben. Fragebögen dienen der Medizin als vielseitige Messinstrumente und bieten eine einfache und kostengünstige Möglichkeit der breiten Datenerfassung (Marshall, 2005). Die Konzipierung unserer *SQ*-Instrumente als klinisches Selbstbeurteilungsverfahren ist mit weiteren Vorzügen verbunden und macht die vorgestellten Fragebögen nach unserem Kenntnisstand zu den ersten diagnostischen Werkzeugen, die ein PSP-*Screening* mittels Selbstauskunft erlauben. Die eigenständige Fragebogenbearbeitung (*self-reported questionnaire*) bietet hierbei eine besonders effiziente Befragungsvariante sowie eine ausgesprochen benutzerfreundliche Option der Datenerfassung, die eine individuelle Darstellung des Gesundheitsstatus der Erkrankten ermöglicht. Indem Informationen direkt von Patienten und Angehörigen gesammelt werden, können Transkriptionsfehler vermieden und eine potentielle falsche Zurückhaltung bei sensiblen Themen reduziert werden. (Döring & Bortz, 2016c) (Demetriou et al., 2015) (Taylor et al., 2011)

Die hier vorgeschlagene Fragebogenanwendung als PSP-*Screening*-Methode zeichnet sich durch ihre kurze Dauer (ca. 15 min) und den geringen Arbeitsaufwand für Klinikpersonal aus. Gleichzeitig ermöglicht sie bei vergleichsweise unbedenklichen ethischen Aspekten (z.B. Risiken für Teilnehmer durch etwa invasive Maßnahmen etc.), eine risikoarme Variante der Früherkennung. Denn prinzipiell sollten den Untersuchten aufgrund eines *Screenings* nicht mehr Nachteile (Zeitverlust, Risiken, Kosten) entstehen, als solch eine Früherkennung Vorteile mit sich bringt. (Spix & Blettner, 2012)

Doch wie kann ein vielversprechendes *Screening* mittels der vorgestellten Befragungsinstrumente überhaupt gelingen? Im Allgemeinen gilt ein *Screening*-Verfahren als erfolgreich, wenn es genau jene Personen aus der Allgemeinheit identifiziert, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an der zu untersuchenden Erkrankung leiden und andernfalls unentdeckt geblieben wären (Spix & Blettner, 2012). Die Einführung der beiden innovativen *Screening*-Bögen hatte zum Ziel ebendiesem Vorhaben nachzukommen. Die *SQ*-Selbstauskunft kann einen Arztbesuch selbstverständlich nicht ersetzen, jedoch wird eine gezielte Zuweisung zu geeigneten medizinischen Fachleuten ermöglicht. Diese ist entscheidend, denn die niedrige Prävalenz macht die PSP zu einem sehr speziellen Krankheitsbild, mit dem meist nur Spezialisten vertraut sind (Coyle-Gilchrist et al., 2016) (Gesine Respondek et al., 2017) (G. Respondek & Höglinger, 2016) (Boxer et al., 2017) (Sjöström et al., 2002). Selbst unter Neurologen kommt es zu Fehleinschätzungen und eine richtige Diagnose gelingt am ehesten Experten für Bewegungsstörungen (Moore & Guttman, 2014) (Hughes et al., 2002). Die frühe Überweisung an geeignete

PSP-Expertenzentren fördert demnach eine zügige Diagnose und kann Betroffenen überdies unnötige Untersuchungen und Behandlungen, welche mit Mühe, Zeit und Kosten verbunden sind, ersparen (L. I. Golbe, 2008).

Abgesehen von den vorab genannten Eigenschaften (einfache, schnelle, flächendeckende, kostengünstige und risikoarme Anwendung), wird von einem sinnvollen ersten *Screening*-Verfahren neben einer hohen Sensitivität eine gute Diskriminierungsfähigkeit als wesentlich erachtet (Spix & Blettner, 2012) (Mandrekar, 2010). Diese hilft bei der Beurteilung, ob ein Test in der Lage ist, z.B. zwischen zwei Erkrankungen (eventuell sogar aus einem nahestehenden Krankheitsspektrum) ausreichend genau zu differenzieren (Hajian-Tilaki, 2013). Die häufigste Fehldiagnose im Fall einer PSP-Erkrankung ist das IPS (Gesine Respondek et al., 2017). Die Prüfung unserer *Screening*-Instrumente auf ihre diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu dieser bedeutsamen Differentialdiagnose mit ähnlicher Symptomatik war demzufolge naheliegend.

Inwieweit die vorab beschriebenen Punkte schlussendlich erreicht wurden bzw. wie unsere Ergebnisse zu interpretieren sind, welche Kritikpunkte bei dieser Forschungsarbeit anzusprechen sind und welche klinische Anwendbarkeit vorstellbar wäre, möchte ich im Folgenden näher behandeln.

6.1 Zusammenfassung des Vorgehens mit Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Grundlage für die Fragen-Generierung im Rahmen der Fragebogenentwicklung für Patienten und Angehörige bildeten in erster Linie die klinischen MDS-PSP-Diagnosekriterien (Höglinger et al., 2017). Während des Entwicklungsprozesses konnte so auf bereits existierende Forschungsergebnisse bezüglich der Definition einer PSP-Erkrankung zurückgegriffen werden. Daraus ergibt sich die Annahme, dass die Fragebögen die notwendigen PSP-spezifischen Elemente enthalten (entsprechend der 5 Kernbereiche s. Kapitel 2.1.4.1). Obwohl die Diagnosekriterien (mit der Kategorie *Suggestive of PSP*) frühe Beeinträchtigungen ebenfalls berücksichtigen (Höglinger et al., 2017) (Grimm et al., 2020), ist in diesem Zusammenhang dennoch strittig, ob unsere Fragebögen ihrem Ziel suffizient nachkommen und ebenjene Frühsymptomatik ausreichend erfassen können (Ausführung s. u. Kritikpunkte und Limitationen).

Vor diesem theoretischen Hintergrund entwickelte eine Expertengruppe des Lehrstuhls für Translationale Neurodegeneration zwei *Screening*-Fragebögen (*SQ-Patient/Relative*) mit jeweils 19 dichotomen Fragen zur Selbstauskunft (für Original s.

Anhang I & III). Im Anschluss an ein positives Ethikvotum belegte der erhobene *Pretest* die sehr gute Verständlichkeit und die intendierte Bedeutung der einzelnen Fragen sowie die allgemeine Funktionalität der beiden Selbsterfassungsbögen. Die Berücksichtigung definierter Vorgaben (s. Kapitel 2.2.1.3) bei der Pretestbogenentwicklung (für Original s. Anhang II & IV) hatten zum Ziel diese möglichst zu standardisieren. Um darüber hinaus das *Pretest-Outcome* weiter zu optimieren, kam zudem eine Kombination aus verschiedenen Pretesttechniken zum Einsatz.

Bezugnehmend auf die Pretesterhebung (postalisch, mündlich) ergibt sich für die postalische Befragung der allgemeingültige Vorteil, dass Befragte ohne Zeitdruck und in ihrem gewohnten Umfeld agieren konnten. Aufgrund der höheren Anonymität dieser Befragungssituation kann somit von ehrlicheren und überlegteren Antworten ausgegangen werden. Problematisch an dieser Art der Datenermittlung ist allerdings, dass sie keine Überprüfung der Erhebungssituation insbesondere des standardisierten Ablaufs zulässt (Wurden die Dokumente selbstständig und von der gewünschten Person bearbeitet?). Folgende Punkte sollten diesen negativen Aspekten der postalischen Befragung entgegenwirken: eine vorab telefonische Aufklärung über den genauen Versuchsablauf; ein vertrauensaufbauender Begleitbrief (s. Anhang V) mit der Aufforderung zur Rücksendung sowie ein Anschreiben mit detaillierten Handlungsanweisungen (s. Anhang II & IV); außerdem die Bekanntgabe einer verfügbaren Kontaktperson bei etwaigen Rückfragen. Prinzipiell gilt, dass postalische Befragungen größere Anstrengung erfordern, um die Zielperson zur Teilnahme zu animieren und einen ausreichenden Fragebogenrücklauf zu erzielen. Eine wiederholte telefonische Kontaktaufnahme bzw. Erinnerungsschreiben halfen hierbei jedoch die Ausschöpfungsrate zu steigern. (Barth, 1998) (Menold, 2015)

Mündliche Erhebungen wiederum ermöglichen dem anwesenden Untersucher bei den einzelnen Items näher nachzufragen (*verbal probing*) sowie Schwierigkeiten des Probanden mit den *Screening*-Instrumenten direkt einzuschätzen und zu entgegnen. Darüber hinaus kann der Versuchsleiter den Teilnehmer zu einer vollständigen Antwort motivieren. Die Anwesenheit eines Interviewers ist allerdings gleichzeitig mit der Gefahr verbunden, den Befragten in seinem Antwortverhalten zu beeinflussen (=Interviewer-Effekt). (Schröder, 2015) Die Kombination beider Erhebungsvarianten im Rahmen der Promotionsarbeit ermöglichte es, die jeweiligen Vorteile zu nutzen und den Schwächen entgegenzuwirken. Aufgrund des erfolgreichen *Pretests* konnten die Befragungsinstrumente in ihrer ersten Fassung beibehalten und schließlich mit der eigentlichen Projektdurchführung und Fragebogenvalidierung begonnen werden.

In einem Zeitraum von ungefähr einem halben Jahr erfolgte die Probandenrekrutierung unter Beachtung der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 4.4.2.). Bei der *SQ*-Datenerhebung (postalisch, mündlich) galt es dieselben vorab dargelegten Vor- und Nachteile zu berücksichtigen. Die jeweiligen Fragebögen wurden einerseits von bereits diagnostizierte PSP-Patienten und deren Angehörigen komplementiert. Dem gegenüber bestand die entsprechende Kontrollgruppe aus diagnostizierte IPS-Patienten sowie deren Angehörigen. Durch die ergänzend erhobenen demografischen Daten (Geschlecht, Alter) und klinischen Charakteristika (Krankheitsdauer, PSPRS, MDS-UPDRS III) konnten die beiden Patientenkollektive zudem auf ihre Vergleichbarkeit hin überprüft werden:

In puncto Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer ergaben sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen der PSP- und der IPS-Kohorte. Jedoch fiel in der Gruppe der IPS-Patienten eine größere Varianz des Alters auf. Dies war zu erwarten, da das Erkrankungsalter für IPS bekanntermaßen variabler und die Überlebenszeit länger als bei der PSP ist (L. Golbe, 1994) (R J Marttila & Rinne, 1991). Ebenso wurde die Varianzhomogenität im Punkt Geschlecht verletzt, was darauf zurückgeführt werden kann, dass mehr Männer als Frauen an IPS erkranken (Deutsche Gesellschaft für Neurologie-DGN, 2016).

In der PSP-Gruppe diente der PSPRS als Maß für die Schwere der Erkrankung. Dieser reagiert sehr empfindlich auf das Fortschreiten der Erkrankung und kann als Indikator für die Prognose herangezogen werden (L. I. Golbe & Ohman-Strickland, 2007). Mit dem erhobenen durchschnittlichen PSPRS-Gesamtpunktwert ($M= 35,83$; $SD= 10,03$) liegt das PSP-Patientenkollektiv im 1-2. Stadium des *PSP-Staging Systems*, mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von ungefähr 57% (L. I. Golbe et al., 2020) (L. I. Golbe & Ohman-Strickland, 2007). Allgemein betrachtet, erreichen über 60% der PSP-Erkrankten in ihrem ersten Jahr solch einen PSPRS-Gesamtwert (L. I. Golbe & Ohman-Strickland, 2007). Die positive Korrelation zwischen *SQ-Patient* und PSPRS lässt zudem vermuten, dass mit fortschreitender Krankheitsprogression auch die *SQ*-Gesamtpunktzahl der PSP-Patienten ansteigt. Der ermittelte Wert für $r>0,50$ entspricht hierbei einem starken Effekt (Schwarz, 2018d). Dieser Zusammenhang beider Tests aus demselben Gültigkeitsbereich wird als konvergente Validität zusammengefasst (Bühner, 2011) (Döring & Bortz, 2016c).

Demgegenüber sah das Protokoll den MDS-UPDRS III als krankheitsspezifisches Maß für den IPS-Schweregrad vor, um insbesondere die motorischen Defizite zu erfassen. Die im Mittel erreichte MDS-UPDRS III-Gesamtpunktzahl ($M= 41,16$; $SD= 11,82$) der IPS-Kohorte entspricht im Schnitt einem moderaten Schweregrad der rekrutierten IPS-Erkrankten (Martínez-Martín et al., 2015). Diesbezüglich gilt zu betonen, dass bei der Erhebung des MDS-UPDRS III der Einnahmezeitpunkt der letzten dopaminergen Medikation nicht berücksichtigt wurde. Diese führt allerdings bekanntermaßen zu einer deutlichen Linderung der IPS-Symptomatik, weshalb eine entsprechende Verbesserung im MDS-UPDRS III nicht ausgeschlossen werden kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie-DGN, 2016) (M. J. Armstrong & Okun, 2020) (Alonso Cánovas et al., 2014) (Bordelon et al., 2011) (Henrichsmann & Hempel, 2016). Darüber hinaus stützt in diesem Fall die fehlende Korrelation von MDS-UPDRS III und *SQ-Patient* (= Tests ähnlicher Gültigkeitsbereiche) wiederum das Testgütekriterium der divergenten Validität (Bühner, 2011) (Döring & Bortz, 2016c).

Da zur Erfassung des Schweregrads beider Erkrankungen unterschiedliche Beurteilungsskalen zum Einsatz kamen, lassen sich PSP- und IPS-Erkrankte in diesem Punkt nicht direkt vergleichen. Dennoch erlauben die jeweiligen Skalen eine grobe Einschätzung des Krankheitsprogress in der entsprechenden Patientengruppe. Denn mit dem Erweis, dass die rekrutierten PSP-Patienten im Durchschnitt leicht bis mittelschwer und die IPS-Probanden hauptsächlich mittelschwer von der Erkrankung betroffen waren ergibt sich zumindest eine ähnliche Tendenz.

All jenen dargelegten Gruppenvergleichen ging selbstverständlich eine allgemeine statistische Beurteilung voraus. Diese belegte vorab für nahezu alle gesammelten Daten eine Normalverteilung. Lediglich im Merkmal der Krankheitsdauer fiel eine leptokurtische Datenverteilung auf, wodurch eine Normalverteilung in diesem Merkmal kritisch betrachtet werden muss. Da der *t*-Test jedoch auch bei geringer Verletzung seiner Voraussetzungen (z.B. der Normalverteilung) als robust gilt, wurde auch in diesem Merkmal mit dem *t*-Test weitergerechnet (Soellner, n.d.) (Wiseman, 2015). Diese schmalgipflige Datenverteilung soll deshalb hier nur berichtet werden und war für weitere Rechnungen im Rahmen dieser Promotionsarbeit nicht weiter relevant. Ursächlich hierfür könnte einerseits die in diesem Punkt über beide Gruppen hinweg breite Datenverteilung (Spannweite (*R*) von 18 Jahren) sowie andererseits die gewählte Stichprobe sein. Die breite Spannweite ist keine Überraschung, da IPS-Patienten im Schnitt eine deutlich länger Krankheitsdauer aufweisen als Betroffene einer PSP-Erkrankung (L. Golbe,

1994) (R J Marttila & Rinne, 1991) (Hawkes et al., 2010). Aus diesem Grund wurde der kritische *Kurtosis*-Wert vernachlässigt, sollte aber gegebenenfalls in zukünftigen größer angelegten Versuchsabläufen, insbesondere innerhalb der jeweiligen Erkrankungsgruppe, näher evaluiert werden.

Auf die Bewertung unseres Studienkollektivs folgte schließlich die Auswertung aller gesammelten Antworten, des *SQ-Patient* und *SQ-Relative*. Die Wahl von geschlossenen Fragen und dem festgelegten Antwortformat („ja“ bzw. „nein“) sollte den Befragten zu einer konkreten Auskunft anregen („Sind gewisse Beschwerden vorhanden oder nicht“). Allgemeiner Nachteil dieser Erhebungsvariante bildet jedoch die Tatsache, dass der Grad der Beeinträchtigung (z.B. vollständige, teilweise vorhandene oder ähnliche Symptomatik) dabei nicht gänzlich erhoben werden konnte. Das Fehlen einer weiteren Antwortmöglichkeit („keine Angabe“, „weiß nicht“), sollte die Antwortrate zudem steigern und verhindern, dass Befragte eine Meinungsäußerung vermeiden, obwohl sie eigentlich eine haben. (Demetriou et al., 2015) Infolgedessen kam es jedoch vor, dass einzelne Fragen überhaupt nicht beantwortet wurden und die Ursache dafür (vor allem bei postalischen Befragungen) verborgen blieb. Es drängt sich die Frage auf, weshalb in solchen Fällen keine klare Antwort gesetzt werden konnte (z.B. fehlende Eindeutigkeit der Frage, Verständnisproblem der Testperson, Unklarheiten bezüglich der beschriebenen Auffälligkeit). Die persönlich geführten Befragungen lassen hierbei gewisse Rückschlüsse zu: Unsicherheiten entstanden insbesondere dann, wenn Beschwerden vorhanden waren, die nicht unbedingt mit der PSP-Erkrankung in Zusammenhang stehen mussten (z.B. vermehrte Lichtempfindlichkeit bei zum Erhebungszeitpunkt bestehender Konjunktivitis). Im Rahmen der Auswertung wurden solche leeren Antwortwerte als *missings* behandelt. Einzige Ausnahme bildete die Berechnung der ROC-Analyse (s. weiter unten), die erheblich größere Stichprobengrößen erfordert (Holtman et al., 2019) (Hanczar et al., 2010). Hierbei wurden fehlende Daten gleich 0 gesetzt und damit einhergehende Verzerrungen zu Gunsten der Umsetzbarkeit in Kauf genommen.

Die nähere Analyse der *SQ*-Antworten (s. Abb. 4 und 5) macht deutlich, dass 100% der PSP-Patienten die **Frage 8** („Sind Sie im letzten Jahr mehr als einmal gestürzt?“) und **9** („Sind Ihre Bewegungen zunehmend langsamer geworden?“) für sich als zutreffend erachtet haben. PSP-Angehörigen hingegen beantworteten zusätzlich auch **Frage 5** („Fällt es Ihrem Angehörigen zunehmend schwerer von einem Stuhl aufzustehen?“), **10** („Sind die Muskeln Ihres Angehörigen zunehmend steifer geworden?“) und **18** („Ist die

Sprache Ihres Angehörigen zunehmend undeutlicher geworden?“) allesamt mit „ja“. Genannte Items scheinen PSP-Patienten bzw. Angehörige daher als ausgesprochen repräsentativ zu empfinden. Ferner lässt sich daraus schlussfolgern, dass die von diesen Fragen abgebildeten Symptombereiche bei diagnostizierten PSP-Patienten möglicherweise in besonderer Häufigkeit ausgeprägt sind – ein Eindruck, der sich durchaus auch mit bestehenden Studienergebnissen deckt. Tatsächlich vermerkte eine retrospektive Datenanalyse neuropathologisch gesicherter PSP-Patienten, die Posturale Instabilität (Fragen 5, 8) bezogen auf den gesamten PSP-Krankheitsverlauf als häufigstes Symptom (82%), dicht gefolgt von der Bradykinese (75%). Aber auch ein Rigor (>50 % axial bzw. extremitätenbetont) bzw. die Dysarthrie (65%) zeigten sich nicht selten. (Gesine Respondek et al., 2017)

Auffallend gestaltet sich ebenfalls die Tatsache, dass die Antwortrate von IPS-Patienten bei **Item 4** („Sind Ihre Augen lichtempfindlicher geworden?“) und **17** („Fallen Ihnen zunehmend beim Sprechen die Worte nicht ein?“) im Vergleich zu ihrer PSP-Kontrollgruppe überwiegt. Da auf Frage 4 zu einem späteren Zeitpunkt näher eingegangen wird, möchte ich an dieser Stelle nur das Ergebnis für Item 17 näher beleuchten. Die darin abgebildeten Wortfindungsstörungen können Ausdruck einer progressiven Aphasie sein (Rohrer et al., 2008). Im Rahmen einer PSP-Erkrankung sind solche progressiven Sprachstörungen, trotz bislang unbekannter Prävalenz, keineswegs untypisch (K A Josephs et al., 2005) (Keith A Josephs & Duffy, 2008) (Catricalà et al., 2019). Im Gegenteil bilden sie einen wichtigen Teil der PSP-Diagnosekriterien und ihre Berücksichtigung, mit Item 17 in unseren Fragebögen, war demnach naheliegend (Höglinger et al., 2017). Auch die hohe Zustimmungsrate der IPS-Patienten (66,66%) in diesem Belange ist wenig überraschend. Kommunikationsschwierigkeiten, insbesondere auch Wortfindungsstörungen, bedingt durch komplexe motorische und/oder kognitive Einschränkungen kommen durchaus häufiger vor (Smith et al., 2018) (Smith & Caplan, 2018). Dennoch gibt es Unterschiede der Sprech- und Sprachdefizite beider Krankheitsbilder, wie eine 2019 veröffentlichte Studie belegt. Diese beurteilte die PSP-Sprachbeeinträchtigung als deutlich schwerwiegender, wobei im Vergleich zum IPS insbesondere Einbußen semantisch-lexikalischer Fähigkeiten als charakteristisch hervorgehoben wurden (Catricalà et al., 2019). Eine weitere kürzlich publizierte Arbeit stützt diese Erkenntnisse und empfiehlt überdies die Beurteilung der Spontansprache (z.B. durch Bildbeschreibung) als wirksames Hilfsmittel zur Differenzialdiagnostik (Del Prete et al., 2020). Vor diesem theoretischen Hintergrund sowie unter Berücksichtigung der PSP-Antwortrate (50%) lässt sich abschließend konstatieren, dass Frage 17

durchaus ein wesentliches *SQ*-Element darstellt, jedoch eventuell in zukünftigen Fragebogenversionen konkreter formuliert werden könnte, damit weniger IPS-Patienten erfasst werden.

Darüber hinaus hielten mehr IPS- als PSP-Angehörige die **Frage 11** („Fällt es Ihrem Angehörigen schwerer Knöpfe an der Kleidung zu schließen?“) und **13** („Ist Ihr Angehöriger während dem Gehen manchmal plötzlich wie eingefroren, als würde er am Boden festkleben, z.B. wenn er durch eine Tür geht?“) für zutreffend. Beide Items schildern Umstände, die aus einer hypo-/akinetisch-rigiden Bewegungsstörung resultieren können (Duff et al., 2013) (Goetz et al., 2008) (Oertel et al., 2005) (Thorp et al., 2018). Nachdem sowohl eine PSP als auch ein IPS als solche gelten, sind die hohen Zustimmungswerte der IPS-Angehörigen durchaus erwartbar und somit plausibel zu erklären (Höglinger et al., 2017) (Postuma et al., 2015). Die Beurteilung des Antwortverhaltens der Patienten stützt dieses Ergebnis außerdem wie folgt: Zwar nimmt die PSP-Kohorte bezogen auf diese zwei Fragen die führende Rolle ein, jedoch vermerkten jeweils die Hälfte der IPS-Erkrankten in beiden Fällen ebenfalls eine positive Antwort. Die Einschätzung der Angehörigen spiegelt sich demnach durchaus auch in jener der Patienten wider. Zudem gilt es an dieser Stelle zu betonen, dass ein anderes Patientenkollektiv für Frage 13 mit großer Wahrscheinlichkeit ein vollkommen verändertes Antwortverhalten gezeigt hätte. Dies beruht maßgeblich auf der Tatsache, dass sich das Symptom des *gait freezing* bei einer PSP-Erkrankung (insbesondere des PSP-PGF-Phänotyps) sehr früh im Krankheitsverlauf präsentiert, während es bei IPS-Patienten vergleichsweise spät in Erscheinung tritt (Osaki et al., 2017) (Williams et al., 2007) (Gao et al., 2020). Im Fall unserer Stichprobe waren alle Patienten in ihrem Krankheitsverlauf bereits relativ weit fortgeschritten (s.u. Kritikpunkte und Limitationen), sodass für beide Erkrankungen eine Symptomausprägung gleichermaßen wahrscheinlich wurde. Um die Relevanz für die Differenzialdiagnostik von Item 13 abschließend bewerten zu können braucht es demnach eine PSP-Patientengruppe mit deutlich kürzerer Krankheitsdauer als in dieser Promotionsarbeit zur Anwendung kam.

Abschließend gilt es noch hervorzuheben, dass **Frage 1** („Haben Sie zunehmend Probleme, Ihre Augen nach oben und unten zu bewegen?“) ausschließlich von PSP-Patienten bzw. Angehörigen mit „ja“ beantwortet wurde. Diese Eingangsfrage nimmt auf die charakteristische vertikale Blickparese Bezug, die für die PSP-Erkrankung als äußerst spezifisch (>90% bei *definite* PSP) vorbeschrieben ist (Gesine Respondek et al., 2017). Die ermittelte Antwortverteilung schließt demnach an diese Forschungsergebnisse an.

Nachfolgender Teil der *SQ*-Auswertung bestand aus einem Zusammenschluss aller *SQ*-Antworten zu einem entsprechenden Gesamtscore. Die durchschnittlich erreichte *SQ*-Gesamtpunktezahl der PSP-Erkrankten erwies sich im Vergleich zum IPS-Patientenkollektiv als statistisch signifikant höher. PSP-Patienten empfanden somit eine höhere Anzahl an *SQ*-Fragen für sich als zutreffend und erzielten damit einhergehend einen höheren *SQ*-Gesamtwert. Bezugnehmend auf den entsprechenden *p*-Wert liegt die Wahrscheinlichkeit, dass diese gefundene *SQ*-Gesamtscore-Differenz nur auf Zufall beruht, unter 5%. Die Hypothese, dass beide Krankheitskohorten im *SQ-Patient* dieselbe Gesamtpunktezahl erreichen (H_0) kann demzufolge verworfen werden. Beide Patientengruppen scheinen im *SQ-Patient* somit tatsächlich unterschiedliche Ergebnisse hervorzubringen. Es liegt demnach nahe, anzunehmen, dass der *SQ-Patient* Merkmale einer PSP-Erkrankung im Vergleich zu einem IPS wirksamer abbildet. Dies spräche auch für die Eignung des *SQ-Patient* als PSP-Screening-Instrument. In der Auswertung des *SQ-Relative* erzielten PSP-Angehörige ebenfalls statistisch signifikant höhere Werte als ihre IPS-Kontrollgruppe. Folglich kann die vorangestellte Abhandlung für den *SQ-Patient* gleichermaßen auf den *SQ-Relative* und seine Befragten übertragen werden. Beide signifikanten *SQ*-Gesamtscore-Differenzen (*SQ-Patient/Relative*) gehen zudem mit einer großen Effektstärke (Cohen's $d(\delta) > 0,8$) einher (Döring & Bortz, 2016a, S.820). Dieser vergleichsweise hohe Wert trotz der kleinen Stichprobengröße ($N = 12$ in jeder Gruppe) spricht für die Stärke der gefundenen Ergebnisse (Döring & Bortz, 2016a, S.809).

Zwischen den erhobenen Gesamtpunktezahlen des *SQ-Patient* und *SQ-Relative* ergab sich außerdem ein starker positiver Zusammenhang (auf 0,01%igem Signifikanzniveau). Dieser besagt, dass eine hohe *SQ*-Gesamtpunktezahl eines Patienten ebenfalls mit einem hohen Wert des entsprechenden Angehörigen korreliert (und umgekehrt). Die persönliche Einschätzung von Patienten bezüglich der krankheitsbedingten Beschwerden verhält sich somit analog zu der ihrer Angehörigen. Dies gibt durchaus Grund zur Annahme, dass Selbst- und Fremdwahrnehmung positiv miteinander korrelieren. Der diesbezüglich ermittelte Korrelationskoeffizient ($r > 0,50$) entspricht zudem einem starken Effekt (Döring & Bortz, 2016a, S.820) (Schwarz, 2018d).

Nützliche Instrumente, welche in der Bewertung der diagnostischen Genauigkeit unserer beiden *Screening*-Fragebögen herangezogen wurden, bilden die im Anschluss ermittelten ROC-Analysen (für den *SQ-Patient* Abb. 8 und 9 bzw. *SQ-Relative* Abb. 10 und

11). Ihre Anwendung gilt insbesondere in der frühen Entwicklungsphase eines neuen diagnostischen Verfahrens als vorteilhaft (Mandrekar, 2010). Die visuelle Beurteilung dieser beiden Diagramme ermöglicht unter anderem eine erste Einschätzung der Diskriminierungsfähigkeit des jeweiligen Befragungsinstrumentes (Hajian-Tilaki, 2013) (Kumar & Indrayan, 2011). In beiden Fällen (*SQ-Patient/Relative*) nähern sich die entsprechenden ROC-Kurven viel eher an die linke obere Ecke des Koordinatensystems an, als dass sie sich nahe der Hauptdiagonalen erstrecken. Diese graphische Darstellung oberhalb der Winkelhalbierenden ist auf die höheren *SQ*-Testwerte der PSP-Patienten/Angehörigen im Gegensatz zu deren betreffenden Kontrollgruppen (IPS-Patienten/Angehörige) zurückzuführen (Goldhammer & Hartig, 2020). Bereits anhand dieser Kurvenverläufe kann vermutet werden, dass die beiden *Screening*-Fragebögen erfolgreich in der Lage sind, die entsprechenden Merkmalsgruppen (PSP- und IPS-Patienten bzw. PSP- und IPS-Angehörige) voneinander zu trennen (Hajian-Tilaki, 2013). Eine eindeutiger Spezifizierung gelingt jedoch mit der Beurteilung der Fläche unterhalb der jeweiligen ROC-Kurve (Obuchowski & Bullen, 2018). Die AUC sowohl für den *SQ-Patient* als auch den *SQ-Relative* gelten mit ihren Werten $>0,8$ als ausgezeichnet (Mandrekar, 2010) (Hosmer Jr et al., 2013). Diese Ergebnisse bezeichnen eine Wahrscheinlichkeit von $>80\%$, dass der *SQ-Patient* bereits diagnostizierte PSP- von IPS-Patienten, bzw. der *SQ-Relative* die entsprechenden Angehörigen Gruppen (PSP/IPS) erfolgreich differenzieren kann. Demzufolge kann für beide *Screening*-Instrumente eine exzellente Gesamtleistung angenommen werden, die mit einer sehr guten diagnostischen Fähigkeit (zwischen den untersuchten Bedingungen zu diskriminieren) einhergeht. (Mandrekar, 2010) (Kumar & Indrayan, 2011) (Hajian-Tilaki, 2013)

Darüber hinaus ermöglichen die errechneten ROC-Analysen und vor allem die ihnen entsprechenden AUC-Werte einen Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren. Ähnliche AUC-Ergebnisse müssen nicht denselben ROC-Kurvenverlauf aufweisen, sprechen aber für eine vergleichbare Gesamtleistung. Der diagnostische Test mit den höheren AUC-Werten ist wiederum als vorteilhafter zu beurteilen. (Mandrekar, 2010) (Kumar & Indrayan, 2011) (Hajian-Tilaki, 2013) In diesem Zusammenhang möchte ich unsere Resultate in Relation zu einer vergleichbaren Forschungsarbeit setzen, die den Validierungsprozess eines Selbsterfassungsbogens zum frühen IPS-*Screening* bei Risikopatienten darlegt (Lundin et al., 2014). Die deutlich höheren AUC-Werte unserer beiden *Screening*-Instrumente sind in Anbetracht dessen durchaus erfreulich. Allerdings sollte die Ausführung von Ludin et al. angesichts der sehr viel größeren Fallzahl als

robuster bemessen werden. Dadurch, dass geringe Stichprobengrößen ungenaue ROC-Schätzungen (mit zu hoch bzw. niedrigen AUC-Werten) zur Folge haben können, müssen unsere Ergebnisse vorsichtig bewertet werden (Hanczar et al., 2010). Auch wenn die Prävalenz einer Erkrankung die Berechnung einer ROC-Kurve nicht direkt beeinflusst, da Sensitivität und Spezifität davon unabhängige Maßzahlen darstellen, braucht ein valides ROC-Ergebnis dennoch eine angemessene Fallzahl (Kumar & Indrayan, 2011) (Obuchowski & Bullen, 2018) – bzw. zumindest ein ausgewogenes Verhältnis von Merkmalsträgern (z.B. PSP-Patienten/Angehörige) und Kontrollgruppe (z.B. IPS-Patienten/Angehörige) (Hajian-Tilaki, 2013). Dieses Gleichgewicht war in der Gruppengegenüberstellung der Angehörigen (PSP: $N=10$; IPS: $N=6$) nicht gegeben, weshalb im Besonderen die ROC-Kurve des *SQ-Relative* kritisch hinterfragt werden muss.

Für die Zukunft ist demzufolge eine Überprüfung unsere ROC-Ergebnisse anhand einer größeren Stichprobe notwendig, sodass eine aussagekräftige Interpretation für eine richtige klinische Anwendung gelingen kann. Den Durchführenden künftiger Versuchsreihen ist außerdem unbedingt zu empfehlen, sich vorab, neben all den dargelegten positiven Eigenschaften einer ROC-Analyse, ebenfalls deren Grenzen bewusst zu machen, um demnach den unterschiedlichen ROC-Verzerrungen (*bias*) weitestgehend entgegen zu können (Kumar & Indrayan, 2011) (Obuchowski & Bullen, 2018) (Hajian-Tilaki, 2013).

Abschließender Vorteil einer ROC-Interpretation bildet die Identifikationsmöglichkeit eines optimalen *Cut-off*-Wertes (Hajian-Tilaki, 2013) (Kumar & Indrayan, 2011). Solch ein Schwellenwert definiert, ab welcher Punktezahl ein diagnostischer Test als positiv bzw. negativ gewertet werden soll (Mandrekar, 2010). Für jeden im Messbereich möglichen Grenzwert (*SQ*-Punkte von 0-19) ist eine entsprechende Sensitivität bzw. Spezifität definiert. Bei der Wahl des idealen *Cut-off*-Wertes kann einerseits auf allgemeingültige Empfehlungen zurückgegriffen werden. Diese beschreiben den Punkt, welcher der linken oberen Ecke im ROC-Diagramm am nächsten kommt bzw. jene Marke, an der die Summe von Sensitivität und Spezifität am Größten ist, als beispielhaft (Goldhammer & Hartig, 2020). Jedoch bleibt die Auswahl des angemessenen *Cut-off*-Wertes immer eine Einzelfallentscheidung und muss andererseits maßgeblich von der Aufgabe des diagnostischen Tests sowie seiner intendierten Spezifität bzw. Sensitivität abhängig gemacht werden. Die Anforderung an das jeweilige diagnostische Instrument bestimmen demzufolge den entsprechenden Schwellenwert. (Greiner & Greiner, 2003) *Screening*-Verfahren im Speziellen gliedern sich meist in einen zweistufigen Prozess,

bei dem ein möglichst sensitiver Test von einem besonders spezifischen Test überprüft wird. Der erste (ausgesprochen sensitive) Schritt zielt darauf vorzugsweise alle erkrankten Personen mittels einer entsprechenden Testung zu identifizieren. In einer anschließenden Abklärung werden all jene Test-Positiven dann durch ein besonders spezifisches Verfahren auf Richtig-Test-Positive (z.B. Erkrankte) und Falsch-Test-Positive (z.B. Gesunde) untersucht. (Spix & Blettner, 2012) Mit dem Zweck unserer beiden Fragebögen als erste *Screening*-Instanz ist insbesondere eine hohe Sensitivität mit fehlenden falsch-negativen Testergebnissen essenziell (Greiner & Greiner, 2003). Bis zu einem *Cut-off* von 8 (*SQ-Patient*) bzw. 10 (*SQ-Relative*) Gesamtpunkten ist diese Bedingung zufriedenstellend erfüllt und die *Screening*-Fragebögen können PSP-Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% erkennen. Diese hohe Sensitivität geht jedoch an jedem Punktwert mit einer deutlich geringeren Spezifität (max. 50% bei *Cut-off* von 8 bzw. 10) einher und hat damit falsch-positive Testergebnisse (aufgrund von z.B. IPS-Patienten) zur Folge. Mit dieser Grenzwert-Wahl (<9 bzw. <11) ist daher ein nachfolgendes, zweites *PSP-Screening* (beispielsweise beim Arzt), mit hoher Spezifität, zum Ausschluss dieser Falsch-Positiven (IPS-Patienten), unbedingt notwendig.

Die regressive Sensitivität ab dem Gesamtwert von 8 bzw. 10 Punkten, wird gleichzeitig von einem Anstieg der Spezifität begleitet. Dies wiederum macht ein falsch-positives *Screening*-Ergebnis durch beispielsweise IPS-Patienten mit steigender Punktezahl immer unwahrscheinlicher. Ab einem *Cut-off* von 15 (*SQ-Patient*) bzw. 14 (*SQ-Relative*) wird schließlich eine 100%ige Spezifität erreicht, wobei die Sensitivität auf 33% (*SQ-Patient*) bzw. 70% (*SQ-Relative*) gesunken ist. Die Wahl solch eines *Cut-off* würde die Abgrenzung zum IPS zwar erlauben, jedoch könnten die Fragebögen dadurch auch nur 33% bzw. 70% aller PSP-Erkrankten erfassen. 67% (*SQ-Patient*) bzw. 30% (*SQ-Relative*) der PSP-Patienten würden unerkant bleiben, da sie mit ihren *SQ*-Gesamtpunktwerten darunter liegen. Trotz der guten Differenzierungsfähigkeit wären solche hohen Grenzwerte für ein erstes *Screening*-Verfahren folglich ungeeignet.

Im nächsten Schritt folgte die Bestimmung der Testgütekriterien für beide *Screening*-Fragebögen. Demnach erfüllen beide Befragungsinstrumente eine sehr gute Objektivität in all ihren Teilbereichen (Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität). Einzig die Interrater-Reliabilität kann aufgrund der gewählten Versuchsdurchführung noch nicht beurteilt werden. Denn die verwendeten Skalen – MDS-UPDRS III und PSPSRS – wurden lediglich von einem Untersucher (*Rater*) erhoben, wodurch dieser Part der Objektivität bisher ungeprüft bleibt.

Die Untersuchung der Validität zeigte eine angemessene Inhaltsvalidität für beide *Screening*-Instrumente. Teile der Konstruktvalidität konnten bisher nur für den *SQ-Patient* abgehandelt werden, was vermutlich auf das unausgeglichene PSP/IPS-Verhältnis ($N=10 / N=6$) der Angehörigen zurückzuführen ist. Im Rahmen der Konstruktvaliditätsprüfung für den *SQ-Patient* zeigte sich sowohl die konvergente als auch divergente Validität mit ihren jeweiligen Korrelationswerten innerhalb der in der Literatur mittels Daumenregel angegebenen Wertebereiche (Bühner, 2011). Faktorielle Validität und Kriteriumsvalidität konnten bisher anhand der gesammelten Daten noch nicht überprüft werden und gilt es in zukünftigen Analysen zu behandeln.

Die Auswahl des passenden Reliabilitätskoeffizienten ist an unterschiedliche Voraussetzungen geknüpft, deren Einhaltung seine Aussagekraft bestimmen. Können diese Bedingungen in der Praxis, beispielsweise aufgrund einer zu kleinen Stichprobe (wie in unserem Fall), vorab nicht ausreichend überprüft werden, gilt Cronbachs Alpha als empfohlener klassischer Reliabilitätsschätzer. Da er bei mäßigen Verletzungen seiner Voraussetzungen (z.B. Eindimensionalität) weiterhin sinnvolle Ergebnisse liefert, war seine Wahl im Rahmen dieser Arbeit naheliegend. Die so ermittelte Reliabilität für den *SQ-Patient* ist als hinreichend hoch und für den *SQ-Relative* als angemessen zu werten. Nichtsdestotrotz bleibt die Interpretation komplex und diese ersten Ergebnisse sollten keineswegs als absolut, sondern vielmehr als richtungsweisend betrachtet werden. Denn Verzerrungen, bedingt durch die Itemanzahl bzw. den vermutlich mehrdimensionalen Charakter der Fragebögen (s. unten EFA) sind in unserer Reliabilitätsschätzung nicht vollkommen auszuschließen und sollten künftig unbedingt mit einem weiteren Reliabilitätsmaß überprüft werden. (Gäde et al., 2020) (Schecker, 2014)

Im Anschluss an die Untersuchung der Testgütekriterien erfolgte schließlich eine deskriptive Itemanalyse einschließlich Itemschwierigkeit, Itemtrennschärfe und explorativer Faktorenanalyse. Ihre Umsetzung bildet hierbei den ersten Versuch, die neu konstruierten Fragebogenitems auf ihre Qualität hin zu beurteilen sowie die Fragebogenstruktur näher zu ergründen (Kelava & Moosbrugger, 2020a). Beide Analysen wurden im Rahmen dieser Promotionsarbeit vorerst lediglich am Beispiel des *SQ-Patient* abgehandelt. Eine entsprechende Evaluation für den *SQ-Relative* sollte Gegenstand zukünftiger Forschungsprojekte sein.

Während die Itemschwierigkeit für alle 19 *SQ*-Fragen im angemessenen Wertebereich ($p_i=0,20-0,80$) lag, fiel die Trennschärfe bei Item 3, 4, und 9 mit $r_{it} < 0,30$ zu gering aus (Bühner, 2011). Solche unzureichenden Trennschärfeindices können beispielsweise auf

eine geringe Korrelation des Items mit der Skala (Homogenität) oder auch auf ein eher willkürliches Beantwortungsmuster hinweisen (Petermann et al., 2009). Mittels der näheren Fragenevaluation sollen sich die Hintergründe für diese niedrigen Werte erschließen: Obwohl **Item 3** von deutlich mehr PSP-Patienten (ca. 67%) mit „ja“ beantwortet wurde als von IPS-Patienten (ca. 17%) (Abb. 4 und 5), lässt sich aufgrund der niedrigen Item-Trennschärfe vermuten, dass diese Frage wohl einen ungenügenden Beitrag zum *SQ*-Gesamtwert leistet. Zudem sollte die Mehrdimensionalität der Frage ebenfalls als Ursache in Betracht gezogen werden (Kelava & Moosbrugger, 2020a). **Item 4** wiederum, mit einer Frage zur Lichtempfindlichkeit, haben IPS-Patienten (ca. 58%) häufiger bejaht als PSP-Erkrankte (ca. 42%). Dies ist interessant, da eine Photophobie insbesondere für die PSP-Erkrankung vorbeschrieben ist (Cooper & Josephs, 2009) (Nath et al., 2003) und mit dem IPS nur als Nebenwirkung bei der therapeutischen Anwendung von Anticholinergika (Benzhexol) in Zusammenhang gebracht wird (Ekker et al., 2017) (R. A. Armstrong, 2011). Dieses Ergebnis sollte gegebenenfalls im Rahmen einer größeren Datenerhebung überprüft werden. Die geringe Trennschärfe bei **Item 9** ist wenig überraschend, da das Symptom der Bradykinese sowohl bei PSP- als auch bei IPS-Patienten ein häufiges Kernsymptom darstellt (Höglinger et al., 2017) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie-DGN, 2016). Das Item ist somit inhaltlich für beide Erkrankungen bedeutsam. Zusammenfassend können diese 3 einzelnen Items nur unzureichend zwischen PSP und IPS differenzieren und liefern demnach für den Fragebogen in dieser Form keinen deutlichen Beitrag zur Merkmalsunterscheidung (Kelava & Moosbrugger, 2020a). Trotzdem müssen diese 3 Fragen nicht zwangsweise aus dem Test entfernt werden, da sie dennoch repräsentative Elemente bilden können, um das Konstrukt der PSP-Erkrankung zu erfassen (Bühner, 2011). Viel mehr gilt es diese drei Items in zukünftigen Fragebogenversionen vor einer endgültigen Exklusion noch einmal zu modifizieren und einer Mehrdimensionalitätsprüfung zu unterziehen (Kelava & Moosbrugger, 2020a).

Um dennoch einen Überblick über die Testwertveränderungen ohne diese 3 Items zu gewinnen, wurden im Anschluss zusätzlich auch die Ergebnisse für solch einen reduzierten Fragebogen (*SQ-Patient¹⁶*) bestimmt: Die Itemreduktion senkte erwartungsgemäß die durchschnittlich erreichte Gesamtpunktezahl in den jeweiligen Patientengruppen (PSP, IPS). Trotzdem blieb der Unterschied zwischen den *SQ*-Gesamtwerten beider Kohorten weiterhin statistisch signifikant und ging überdies mit einer leichten Optimierung der Effekt- bzw. Teststärke einher. Demzufolge kann auch für den *SQ-Patient¹⁶*

geschlussfolgert werden, dass mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit eine „echte“ *SQ*-Gesamtwert-Differenz vorliegt, die glaubhaft nicht auf Zufall beruht. Darüber hinaus zeigte die ROC-Analyse für den *SQ-Patient*¹⁶ eine dezente aber dennoch im Vergleich zum ursprünglichen Kurvenverlauf mit 19 Items, stärkere Annäherung an die linke obere Ecke des Koordinatensystems. Diese Modifikation spiegelt sich ebenfalls in einem milden AUC-Anstieg wider. Eine weitere Veränderung betrifft die definierte Sensitivität und Spezifität für alle möglichen *Cut-off*-Werte (von 0-16). Hierbei verzeichnete insbesondere die Spezifität an jedem Punktwert eine deutliche Steigerung. Eine Sensitivität von 100% kann bis zu einem Grenzwert von 5 Punkten erzielt werden, mit einer ergänzenden Spezifität von 33% an ebenjener Stelle. Im Vergleich zeigte der *SQ-Patient* an diesem äquivalenten Punktwert eine Spezifität von lediglich 8%. Noch eindrücklicher kann diese Veränderung am zuvor abgehandelten Grenzwert <8 (s. oben *SQ-Patient*) dargelegt werden. Zwar sinkt an diesem *Cut-off* die Sensitivität von 100% (*SQ-Patient*) auf 92% (*SQ-Patient*¹⁶). Dies geht jedoch mit einer beachtlichen Spezifitätssteigerung von 50% auf 75% einher. Zuletzt gilt es noch die gesteigerte Korrelation von *SQ-Patient*¹⁶ und PSPRS auf ein 0,01%-Signifikanzniveau zu betonen, die demnach auch eine verbesserte konvergente Validität hervorbrachte. Die übrigen Testgütekriterien sind mit jenen für den *SQ-Patient* vergleichbar, sodass ihre Interpretation ebenso für den *SQ-Patient*¹⁶ übernommen werden kann. Novum in diesem Zusammenhang bildet jedoch die erstmalige Untersuchung der faktoriellen Validität. Hierfür war die nachfolgende Dimensionalitätsprüfung des *SQ-Patient*¹⁶, entscheidend.

Die fünf klinischen Domänen (Okulomotorikstörungen, Posturale Instabilität, Akinese, kognitive Dysfunktion, *Clinical Clues*), welche gemäß der aktuellen Diagnosekriterien eine PSP-Erkrankung definieren, machen dieselbe fünfteilige Gliederung unserer Fragebögen nachvollziehbar (Höglinger et al., 2017) – wobei jeder Symptombereich durch unterschiedlich viele *SQ*-Items abgebildet wird. Inwieweit der *SQ-Patient*¹⁶ jedoch tatsächlich diese postulierte mehrdimensionale Struktur in fünf Symptomkomplexe aufweist, galt es empirisch mit einer exploratorischen Faktorenanalyse zu untersuchen. Diese hatte zum Ziel, die Einzelladungen für jedes der verbliebenen 16 Items auf die unterschiedlichen Faktoren zu ergründen und somit jede Frage auf ihre Ein- bzw. Mehrdimensionalität zu prüfen. Anhand der finalen Itemverteilung zu den jeweiligen Faktoren sollten letztendlich Rückschlüsse auf die Gemeinsamkeit der entsprechenden Item-Interkorrelation gelingen. (Döring & Bortz, 2016c) (Döring & Bortz, 2016b)

Die inhaltliche Interpretation der gefundenen 5-Faktorenlösung (s. Tabelle 12: Faktorenloadungen der verbliebenen 16 Items des *SQ-Patient*) bleibt jedoch komplex, da teilweise wider Erwarten Fragen verschiedener Symptombereiche einem Faktor zugeordnet wurden. Bezugnehmend auf alle signifikanten Itemloadungen des **Faktor 1**, finden sich hierbei beispielsweise Fragen zur posturalen Instabilität, Akinese, kognitiven Dysfunktion und Dysarthrie gleichermaßen. Eine denkbare Erklärung für diese bereichsübergreifende Item-Korrelation liefert die Tatsache, dass der Fragebogen an bereits diagnostizierten PSP-Patienten mit langjähriger Krankheitsdauer getestet wurde. Diese haben eventuell schon das voll ausgebildete klinische Krankheitsbild einer PSP entwickelt, wodurch die Bündelung entsprechender Items auf einen einzelnen Faktor möglicherweise begründet werden kann. Die Deutung von **Faktor 2** und **Faktor 3** gestaltet sich hingegen wieder etwas eindeutiger. So bilden sich in Faktor 2 hauptsächlich Fragen zur kognitiven Dyfunktion, und in Faktor 3 lediglich Fragen zur Akinese ab. Die Hintergründe für das Ladungsmuster von **Faktor 4** und **5**, mit Items zu den Okulomotorikstörungen bzw. der Dysphagie, bleiben an dieser Stelle bedauerlicherweise undurchsichtig. Andere Forschungswege vermögen diese Item-Korrelation eventuell aber in Zukunft aufzuklären.

Angesichts dieser Abhandlung lässt sich somit konstatieren, dass sich die erwartete Item-Zuordnung aus der Theorie bisher nur teilweise mit den gefundenen faktorenanalytischen Ergebnissen deckt. Folglich gilt auch die faktorielle Validität vorerst als unzureichend belegt (Döring & Bortz, 2016c). Aufgrund der gezeigten Mehrdimensionalität einzelner Items bzw. des Gesamttests sollte zudem künftig eine separate Testwertbildung für die einzelnen Faktoren erwogen werden. Ziel dessen wäre es, aus der Summe dieser Einzelwerte einen möglichst sinnvollen Gesamtscore zu bilden, der sich die Stärken ebenjener einzelner Teilbereiche zunutze macht. (Döring & Bortz, 2016c) (Kelava & Moosbrugger, 2020a) Für eine abschließende Beurteilung in diesem Zusammenhang ist jedoch vorrangig eine weitere EFA mit größerem Datensatz zu empfehlen.

6.2 Kritikpunkte und Limitationen der Arbeit

Ein Hauptdiskussionspunkt dieser Arbeit bildet die Tatsache, dass der *SQ-Patient* an bereits diagnostizierten Patienten getestet wurde. Alle teilnehmenden Patienten (PSP; IPS) waren unterschiedlich weit in ihrem Krankheitsverlauf, im Schnitt jedoch ca. 6 Jahre von der Krankheit betroffen. Demzufolge hatten sie alle vermutlich schon ein

vollständiges Symptombild entwickelt, welches dementsprechend als konkreter und leichter zu detektieren gilt (L. I. Golbe, 2008) (Gesine Respondek et al., 2017) (Beach & Adler, 2018). Um allerdings beurteilen zu können, ob sich die Fragebögen tatsächlich als *Screening*-Werkzeuge zur Verbesserung der PSP-Frühdiagnose eignen, bedarf es letztendlich einer prospektiven, longitudinalen Studie. Diese muss prüfen, ob unsere Befragungsinstrumente ebenso sensibel undiagnostizierte Personen bzw. Patienten mit der Diagnose einer *suggestive of PSP* registrieren können, d.h. Betroffene, die bislang lediglich leichte bzw. unspezifische PSP-Symptome (s. auch Kapitel 2.1.5.3.3) ausgebildet haben. Darüber hinaus benötigen diese Studienpatienten eine eingehende Nachverfolgung ihrer Symptomatik, damit ebenfalls kontrolliert werden kann, ob im Verlauf auch tatsächlich eine PSP-Erkrankung entsteht. Dies erfolgt derzeit im Rahmen zweier großer nationaler PSP-Registerstudien, der ProPSP-Studie und der DescribePSP-Studie (Gesine Respondek & Höglinger, 2021).

Ein weiterer unbestimmter Aspekt der *Screening*-Instrumente, neben der erwähnten ungewissen Leistungsfähigkeit im frühen Krankheitsverlauf, betrifft ihre Diskriminierungsfähigkeit. Zwar konnte im Rahmen dieser Promotionsarbeit erfolgreich gezeigt werden, dass die vorgestellten Fragebögen in der Lage sind zwischen den untersuchten Krankheitsbildern (PSP, IPS) zu differenzieren. Dennoch braucht es zusätzliche Untersuchungen mit weiteren Kontrollgruppen, um zu eruieren, wie sich die *SQ*-Diskriminierungsfähigkeit im Vergleich zu Pathologien weiterer PSP-naher Krankheitspektren (MSA, CBD, DLK, Schwindelpatienten) verhält. In diesem Zusammenhang spielt außerdem die eingangs thematisierte Krankheitsdauer unserer Studienpopulation eine Rolle. Denn das damit einhergehende konkretere Symptombild macht die Differenzialdiagnose im späten Krankheitsverlauf deutlich leichter als im Frühstadium. Welche Diskriminierungsfähigkeiten unsere Befragungsinstrumente somit in einer besonders frühen Erkrankungsphase erzielen bleibt an dieser Stelle weitestgehend unbeantwortet und gilt es ebenfalls für die Zukunft zu evaluieren.

Des Weiteren ergeben sich aus der Selbstauskunft als gewählte *SQ*-Befragungsvariante neben den eingangs dargelegten Vorteilen auch gewisse negative Aspekte. Zwar macht die sehr gute eigenständige Handhabung und leichte Verständlichkeit, welche im Rahmen des Pretests gezeigt werden konnte, grobe Defizite unserer Fragebögen sehr unwahrscheinlich, dennoch möchte ich an dieser Stelle auf einige allgemeine Fehler hinweisen, die aus dieser Art der Informationsgewinnung entstehen können: Nachteile der

selbstständigen Fragebogenbearbeitung können Fehleinschätzungen des Befragten auf Grund einer fehlerhaften Selbstwahrnehmung sein, die unter Anderem in Selbsttäuschung bzw. einer kognitiven Beeinträchtigungen ihren Ursprung haben kann. Zweifel an der Richtigkeit der Angaben und falsche Schlüsse können die Folge sein. (Paulhus & Vazire, 2007) (Rosenman et al., 2011) Auch Missverständnisse und Verständnisschwierigkeiten während der Fragebogenbearbeitung (z.B. auf Grund sprachlicher Barriere, komplexer Fragestellung, Bildungsniveau etc.) oder körperliche Einschränkungen können eine eigenständige Auseinandersetzung mit den Fragen behindern. Schwere kognitive (z.B. die Gedächtnisleistung oder Informationsverarbeitung betreffend) oder motorische Beeinträchtigungen bilden beispielsweise solche körperlichen Limitationen bei selbsterfassenden Fragebögen. (Lenzner & Menold, 2015) (Thielsch et al., 2012) (Bogner & Landrock, 2015) (Bhandari & Wagner, 2006)

Ferner stellt die niedrige Prävalenz der PSP-Erkrankung im Rahmen der Studiendurchführung eine besondere Herausforderung dar (Holtman et al., 2019). Ähnlich wie bei anderen seltenen Erkrankungen gestaltet sich die Rekrutierung einer homogenen Gruppe an Studienteilnehmern aus der kleinen Population an Erkrankten durchaus schwierig. Häufig unterscheiden sich die Betroffenen in Punkten wie Krankheitsbild, -dauer und -schwere (Whicher et al., 2018). Eine aussagekräftige und repräsentative Stichprobengröße bei gleichzeitig niedriger Erkrankungsprävalenz bildet somit ein Problem (Röhrig et al., 2010). Dementsprechend überschaubar fiel unsere Studienpopulation ($N=12$ pro Patientengruppe) aus, was wiederum die Aussagekraft und Belastbarkeit der gefundenen Ergebnisse deutlich eingeschränkt. Es gilt dabei zu berücksichtigen, dass insbesondere kleine Fallzahlen anfälliger für p -Wert-Abweichungen sind (Mitani & Haneuse, 2020). Dennoch konnte dieser erste Versuchsablauf, trotz des geringen Datensatzes, durchweg aufschlussreiche Erkenntnisse liefern. Um jedoch ihre Zuverlässigkeit zu prüfen braucht es deutlich größer angelegte Studien – unter anderem auch um die verschiedenen PSP-Phänotypen differenzierter erfassen zu können.

Abschließend möchte ich noch auf zwei diskutabile Begebenheiten der *SQ*-Datenerhebung hinweisen: Bedingt durch den teilweise bereits weit fortgeschrittenen Krankheitsprogress rekrutierter PSP-Patienten war zum Teil möglicherweise das Lesen (auf Grund von z.B. einer Blickparese oder einer anderen okulären Dysfunktion) bzw. Schreiben (auf Grund von Mikrografie und Akinese) erschwert und demnach die Unterstützung Dritter notwendig. Durch die Beteiligung einer weiteren Person (Interviewer,

Angehöriger) im Antwortprozess besteht jedoch die Gefahr der Einflussnahme (Bogner & Landrock, 2015). Zudem erfolgte die Fragebogenerhebung unter anderem durch mündlich geführte Interviews, obwohl die Befragungsinstrumente eigentlich für die vollkommene selbstständige Bearbeitung gedacht sind. Dies hatte schlichtweg zum Ziel in diesem ersten Versuchsablauf eine möglichst kontrollierbare Befragungssituation zu schaffen (ohne z.B. Beeinflussung von Familienangehöriger) und die Rate an unvollständig (z.B. auf Grund von körperlichen Schwierigkeiten) und unsorgfältig (z.B. fehlender Motivation und Indifferenz) beantworteten Fragen zu minimieren (Barth, 1998) (Schröder, 2015). Für ein zukünftiges Studiendesign gilt es jedoch, primär die ausschließlich schriftliche und, zur strikten Vermeidung eines Interviewer-Effektes, weitestgehend selbstständige Fragebogenbearbeitung als Erhebungsvariante umzusetzen.

6.3 Praktische Anwendungsmöglichkeit

Auf welche Weise könnten unsere diagnostischen *Screening-Tools* in der Praxis letztendlich angewendet werden und funktionieren? Wie eingangs dargelegt, sollen die vorgestellten Selbsterfassungsbögen dabei helfen, PSP-Patienten, die andernfalls unentdeckt geblieben wären, möglichst früh zu identifizieren. Damit die *Screening-Instrumente* das komplette Spektrum an PSP-Patienten, einschließlich ihrer umfassenden Frühsymptomatik, erreichen können, müssen sie dieser Zielgruppe dementsprechend leicht zugänglich sein. Dies könnte einerseits durch die Bereitstellung beider Befragungsinstrumente im Internet gewährleistet werden, sodass Betroffene bei der Recherche gewisser Symptome darauf aufmerksam werden. Selbst zu bearbeitende online *Screening-Tools*, die Symptomcluster analysieren, sind in der Medizin keine Seltenheit mehr. Sie bieten einen ausgesprochen schnellen und einfachen Zugang zu einer gewaltigen Benutzeranzahl bei gleichzeitig sehr geringen Kosten (Donker et al., 2009) (Gualtieri, 2007) (Erkelens et al., 2018). Limitierende Faktoren stellen unter anderem ein fehlender Internetzugang bzw. mangelnde IT-Kenntnisse (insbesondere der älteren Bevölkerung) dar. Auch der Datenschutz verlangt in diesem Zusammenhang nach besonderer Sorgfalt, denn die Wahrung vertraulicher Informationen muss gerade im Webbereich im besonderen Maße sichergestellt werden. (Taylor et al., 2011)

Als weitere Möglichkeit könnten die Fragebögen auch beim Hausarzt und ausgewählten Spezialisten (Neurologe, Psychiater, Ophthalmologe, HNO-Ärzten der Schwindelambulanz) zur Verfügung stehen. Diese können Patienten bzw. Angehörige dann eigenständig im Wartezimmer bearbeiten, wodurch eine schnelle patientenbezogene Einschät-

zung für eine PSP-Erkrankung (*PSP-Screening*) noch vor dem eigentlichen Arztbesuch gelingt. Bei einem alarmierenden Gesamtpunktwert kann schließlich eine gezielte ärztliche Beurteilung erfolgen und eine rasche Überweisung in eine geeignete Fachdisziplin (z.B. Neurologen aus dem Bereich der Bewegungsstörung) eingeleitet werden. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Allgemeinmedizinern, die häufig eine erste Instanz in der Diagnosefindung bilden, und PSP-Spezialisten ist hierfür besonders entscheidend.

Um darüber hinaus die *SQ*-Zugänglichkeit weiter zu steigern wäre es außerdem ratsam, die beiden Fragebögen in verschiedenen Sprachen bereitzustellen, sodass auch eine internationale Nutzung realisierbar wird. Entscheidend bei solchen Übersetzungen ist wiederum, dass dabei die inhaltliche Gültigkeit der Befragungsinstrumente nicht verloren geht (Demetriou et al., 2015).

6.4 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend präsentieren unsere Fragebögen die ersten *Screening-Tools* für eine einfache, sensitive und zuverlässige PSP-Erkennung mittels Selbstauskunft. Gemäß der aktuellen klinischen Diagnosekriterien gewährleisten sie erfolgreich eine Differenzierung der PSP-Erkrankung von einem IPS (Höglinger et al., 2017) (Postuma et al., 2015). Gleichzeitig verbessert sich mit der Einführung unserer beiden Befragungsinstrumente die allgemeine Wahrnehmung für dieses spezielle Krankheitsbild. Indem die PSP-Erkrankung in ein kollektives Bewusstsein rückt, kann eine Abgrenzung zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen besonders Ärzten, die damit nicht ausreichend vertraut sind, leichter gelingen. Denn Schulung und Aufklärung sind bedeutsame Punkte auf dem Weg, die Früherkennung zu verbessern (L. I. Golbe, n.d.) (Moore & Guttman, 2014). Die Fragebogenleistung als *Screening*-Methode für Personen, die bisher keine PSP-Diagnose erhalten haben, lässt sich anhand der vorliegenden Arbeit nicht endgültig bewerten, sollte jedoch unbedingt Thema zukünftiger Forschungsprojekte sein.

Literaturverzeichnis

- Adachi, M., Kawanami, T., Ohshima, H., Sugai, Y., & Hosoya, T. (2004). Morning glory sign: a particular MR finding in progressive supranuclear palsy. *Magnetic Resonance in Medical Sciences : MRMS : An Official Journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 3(3), 125–132. DOI: 10.2463/mrms.3.125.
- Adler, C. H., Beach, T. G., Hentz, J. G., Shill, H. A., Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Sabbagh, M. N., Sue, L. I., Jacobson, S. A., Belden, C. M., & Dugger, B. N. (2014). Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: Clinicopathologic study. *Neurology*, 83(5), 406–412. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000641.
- Adwan, L., Subaiea, G. M., Basha, R., & Zawia, N. H. (2015). Tolfenamic acid reduces tau and CDK5 levels: implications for dementia and tauopathies. *Journal of Neurochemistry*, 133(2), 266–272. DOI: 10.1111/jnc.12960.
- Akdemir, Ü. Ö., Tokçaer, A. B., Karakuş, A., & Kapucu, L. Ö. (2014). Brain 18F-FDG PET imaging in the differential diagnosis of parkinsonism. *Clinical Nuclear Medicine*, 39(3), 220–226. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000315.
- Albert, M. L., Feldman, R. G., & Willis, A. L. (1974). The “subcortical dementia” of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 37(2), 121–130. DOI: 10.1136/jnnp.37.2.121.
- Ali, F., & Josephs, K. (2018). The diagnosis of progressive supranuclear palsy: current opinions and challenges. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18(7), 603–616. DOI: 10.1080/14737175.2018.1489241.
- Ali, F., Martin, P. R., Botha, H., Ahlskog, J. E., Bower, J. H., Masumoto, J. Y., Maraganore, D., Hassan, A., Eggers, S., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Drubach, D., Petersen, R. C., Dunkley, E. D., van Gerpen, J., Uitti, R., Whitwell, J. L., Dickson, D. W., & Josephs, K. A. (2019). Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders*, 34(8), 1144–1153. DOI: 10.1002/mds.27619.
- Alonso Cánovas, A., Luquin Piudo, R., García Ruiz-Espiga, P., Burguera, J. A., Campos Arillo, V., Castro, A., Linazasoro, G., López Del Val, J., Vela, L., & Martínez Castrillo, J. C. (2014). Dopaminergic agonists in Parkinson’s disease. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 29(4), 230–241. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.04.012.
- Alquezar, C., Felix, J. B., McCandlish, E., Buckley, B. T., Caparros-Lefebvre, D., Karch, C. M., Golbe, L. I., & Kao, A. W. (2020). Heavy metals contaminating the

- environment of a progressive supranuclear palsy cluster induce tau accumulation and cell death in cultured neurons. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–12. DOI: 10.1038/s41598-019-56930-w.
- Alster, P., Madetko, N., Kozirowski, D., & Friedman, A. (2020). Progressive Supranuclear Palsy—Parkinsonism Predominant (PSP-P)—A Clinical Challenge at the Boundaries of PSP and Parkinson’s Disease (PD). *Frontiers in Neurology*, *11*(3), 1–8. DOI: 10.3389/fneur.2020.00180.
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *323*(6), 548–560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
- Armstrong, R. A. (2011). Visual symptoms in Parkinson’s disease. *Parkinson’s Disease*, *2011*(Article ID: 908306), 9 pages. DOI: 10.4061/2011/908306.
- Bak, T. H., Crawford, L. M., Hearn, V. C., Mathuranath, P. S., & Hodges, J. R. (2005). Subcortical dementia revisited: Similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase- The Neural Basis of Cognition*, *11*(4), 268–273. DOI: 10.1080/13554790590962997.
- Barth, S. (1998). *Die schriftliche Befragung*. Available from: <https://www.hb.fh-muenster.de/opus4/frontdoor/deliver/index/docId/489/file/SchriftlicheBefragung.pdf>. [cited:12/06/2020]; DOI: 10.1007/978-3-658-12471-7_7.
- Beach, T. G., & Adler, C. H. (2018). Importance of Low Diagnostic Accuracy for Early Parkinson’s Disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *33*(10), 1551–1554. DOI: 10.1002/mds.27485.Importance.
- Becker, H. (1996). Der klassische Pretest und seine Techniken. In Statistisches Bundesamt: Wiesbaden (Ed.), *Pretest und Weiterentwicklung von Fragebogen. (Band 9 der Schriftenreihe Spektrum Bundesstatistik)* (pp. 28–34). Stuttgart: Metzler-Poeschel.
- Berg, D., & Postuma, R. B. (2018). From prodromal to overt Parkinson’s disease: Towards a new definition in the year 2040. *Journal of Parkinson’s Disease*, *8*(s1), 19–23. DOI: 10.3233/JPD-181457.
- Bhandari, A., & Wagner, T. (2006). Self-reported utilization of health care services: improving measurement and accuracy. *Medical Care Research and Review : MCRR*, *63*(2), 217–235. DOI: 10.1177/1077558705285298.
- Bogner, K., & Landrock, U. (2015). Antworttendenzen in standardisierten Umfragen. *Mannheim, GESIS Leibniz-Institut Für Sozialwissenschaft (SDM Survey*

- Guidelines*), 1–12. DOI: 10.15465/sdm-sg.
- Bologna, M., Fabbrini, G., Marsili, L., Defazio, G., Thompson, P., & Berardelli, A. (2012). Facial bradykinesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(May), 681–685. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303993.
- Bordelon, Y. M., Hays, R. D., Vassar, S. D., Diaz, N., Bronstein, J., & Vickrey, B. G. (2011). Medication responsiveness of motor symptoms in a population-based study of Parkinson disease. *Parkinson's Disease*, 2011(Article ID: 967839), 6 pages. DOI: 10.4061/2011/967839.
- Borghi, R., Giliberto, L., Assini, A., Delacourte, A., Perry, G., Smith, M. A., Strocchi, P., Zaccheo, D., & Tabaton, M. (2002). Increase of cdk5 is related to neurofibrillary pathology in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 58(4), 589–592. DOI: 10.1212/wnl.58.4.589.
- Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., & Rocca, W. A. (1997). Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*, 49(5), 1284–1288. DOI: 10.1212/WNL.49.5.1284.
- Boxer, A. L., Lang, A. E., Grossman, M., Knopman, D. S., Miller, B. L., Schneider, L. S., Doody, R. S., Lees, A., Golbe, L. I., Williams, D. R., Corvol, J.-C., Ludolph, A., Burn, D., Lorenzl, S., Litvan, I., Roberson, E. D., Höglinger, G. U., Koestler, M., Jack, C. R. J., ... Morimoto, B. H. (2014). Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet. Neurology*, 13(7), 676–685. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70088-2.
- Boxer, A. L., Qureshi, I., Ahlijanian, M., Grundman, M., Golbe, L. I., Litvan, I., Honig, L. S., Tuite, P., McFarland, N. R., O'Suilleabhain, P., Xie, T., Tirucherai, G. S., Bechtold, C., Bordelon, Y., Geldmacher, D. S., Grossman, M., Isaacson, S., Zesiewicz, T., Olsson, T., ... Dam, T. (2019). Safety of the tau-directed monoclonal antibody BIIB092 in progressive supranuclear palsy: a randomised, placebo-controlled, multiple ascending dose phase 1b trial. *The Lancet. Neurology*, 18(6), 549–558. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30139-5.
- Boxer, A. L., Yu, J. T., Golbe, L. I., Litvan, I., Lang, A. E., & Höglinger, G. U. (2017). Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, 16(7), 552–563. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30157-6.
- Brandt, H. (2020). Exploratorische Faktorenanalyse (EFA). In Helfried Moosbrugger

- (Ed.), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (pp. 575–614). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-662-61532-4.
- Brunden, K. R., Zhang, B., Carroll, J., Yao, Y., Potuzak, J. S., Hogan, A. M. L., Iba, M., James, M. J., Xie, S. X., Ballatore, C., Smith, A. B., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2010). Epothilone D improves microtubule density, axonal integrity, and cognition in a transgenic mouse model of tauopathy. *Journal of Neuroscience*, *30*(41), 13861–13866. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3059-10.2010.
- Bühner, M. (2011). Testtheoretische Grundlagen. In *Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion* (Pearson De, pp. 29–82).
<https://ebookcentral.proquest.com/lib/ub-lmu/detail.action?docID=5133497>.
- Burrell, J. R., Ballard, K. J., Halliday, G. M., & Hodges, J. R. (2018). Aphasia in Progressive Supranuclear Palsy: As Severe as Progressive Non-Fluent Aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, *61*(2), 705–715. DOI: 10.3233/JAD-170743.
- Burrell, J. R., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2014). Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: A review. *Movement Disorders*, *29*(5), 684–693. DOI: 10.1002/mds.25872.
- Caparros-Lefebvre, D., Golbe, L. I., Deramecourt, V., Maurage, C.-A., Huin, V., Buée-Scherrer, V., Obriot, H., Sablonnière, B., Caparros, F., Buée, L., & Lees, A. J. (2015). A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in northern France. *Neurology*, *85*(15), 1293 LP – 1300. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001997.
- Catricalà, E., Boschi, V., Cuoco, S., Galiano, F., Picillo, M., Gobbi, E., Miozzo, A., Chesi, C., Esposito, V., Santangelo, G., Pellicchia, M. T., Borsa, V. M., Barone, P., Garrard, P., Iannaccone, S., & Cappa, S. F. (2019). The language profile of progressive supranuclear palsy. *Cortex*, *115*, 294–308. DOI: 10.1016/j.cortex.2019.02.013.
- Champy, P., Höglinger, G. U., Féger, J., Gleye, C., Hocquemiller, R., Laurens, A., Guérineau, V., Laprévote, O., Medja, F., Lombès, A., Michel, P. P., Lannuzel, A., Hirsch, E. C., & Ruberg, M. (2004). Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe. *Journal of Neurochemistry*, *88*(1), 63–69. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.02138.x.
- Chen, J. A., Chen, Z., Won, H., Huang, A. Y., Lowe, J. K., Wojta, K., Yokoyama, J. S., Bensimon, G., Leigh, P. N., Payan, C., Shatunov, A., Jones, A. R., Lewis, C. M.,

- Deloukas, P., Amouyel, P., Tzourio, C., Dartigues, J.-F., Ludolph, A., Boxer, A. L., ... Coppola, G. (2018). Joint genome-wide association study of progressive supranuclear palsy identifies novel susceptibility loci and genetic correlation to neurodegenerative diseases. *Molecular Neurodegeneration*, *13*(1), pp.11. DOI: 10.1186/s13024-018-0270-8.
- Clerici, I., Ferrazzoli, D., Maestri, R., Bossio, F., Zivi, I., Canesi, M., Pezzoli, G., & Frazzitta, G. (2017). Rehabilitation in progressive supranuclear palsy: Effectiveness of two multidisciplinary treatments. *PLOS ONE*, *12*(2), e0170927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170927>
- Cleveland, D. W., Hwo, S.-Y., & Kirschner, M. W. (1977). Physical and chemical properties of purified tau factor and the role of tau in microtubule assembly. *Journal of Molecular Biology*, *116*(2), 227–247. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(77\)90214-5](https://doi.org/10.1016/0022-2836(77)90214-5).
- Cooper, A. D., & Josephs, K. A. (2009). Photophobia, visual hallucinations, and REM sleep behavior disorder in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: a prospective study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(1), 59–61. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.01.011.
- Cordato, N. J., Halliday, G. M., Caine, D., & Morris, J. G. L. (2006). Comparison of motor, cognitive, and behavioral features in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(5), 632–638. DOI: 10.1002/mds.20779.
- Coyle-Gilchrist, I. T. S., Dick, K. M., Patterson, K., Rodriguez, P. V., Wehmann, E., Wilcox, A., Lansdall, C. J., Dawson, K. E., Wiggins, J., Mead, S., Brayne, C., & Rowe, J. B. (2016). Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, *86*(18), 1736–1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002638.
- Dash, S. K. (2013). Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *Case Reports in Neurological Medicine*, *2013*, 250865. DOI: 10.1155/2013/250865.
- Davis, P. H., Bergeron, C., & McLachlan, D. R. (1985). Atypical presentation of progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology*, *17*(4), 337–343. DOI: 10.1002/ana.410170406.
- Del Prete, E., Tommasini, L., Mazzucchi, S., Frosini, D., Palermo, G., Morganti, R., Pagni, C., Tognoni, G., Bonuccelli, U., & Ceravolo, R. (2020). Connected speech in progressive supranuclear palsy: a possible role in differential diagnosis. *Neurological Sciences*, *43*(4), 1483–1490. DOI: 10.1007/s10072-020-04635-8.

- Demetriou, C., Ozer, B. U., & Essau, C. A. (2015). Self-Report Questionnaires. In R. I. Cautin & S. O. Lilienfeld (Eds.), *The Encyclopedia of Clinical Psychology* (First Edit). John Wiley & Sons. DOI: 10.1002/9781118625392.wbecp507.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie-DGN. (2016). *S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom*. Leitlinien Für Diagnostik Und Therapie in Der Neurologie. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0101_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf. [cited:10/29/2020]; DOI: 10.1002/casp.
- DeVos, S. L., Miller, R. L., Schoch, K. M., Holmes, B. B., Kebodeaux, C. S., Wegener, A. J., Chen, G., Shen, T., Tran, H., Nichols, B., Zanardi, T. A., Kordasiewicz, H. B., Swayze, E. E., Bennett, C. F., Diamond, M. I., & Miller, T. M. (2017). Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Science Translational Medicine*, 9(374), eaag0481. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag0481.
- Dickson, D. W. (1999). Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Journal of Neurology, Supplement*, 246(2), 6–15. DOI: 10.1007/bf03161076.
- Dillman, D. A. (1978). *Mail and telephone surveys - The total design method*. New York: John Wiley & Sons.
- Donker Kaat, L., Boon, A. J. W., Kamphorst, W., Ravid, R., Duivenvoorden, H. J., & van Swieten, J. C. (2007). Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 69(8), 723–729. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267643.24870.26.
- Donker, T., Van Straten, A., Marks, I., & Cuijpers, P. (2009). A brief web-based screening questionnaire for common mental disorders: Development and validation. *Journal of Medical Internet Research*, 11(3), 1–12. DOI: 10.2196/jmir.1134.
- Döring, N., & Bortz, J. (2016a). Bestimmung von Teststärke, Effektgröße und optimalen Stichprobenumfang. In *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften* (pp. 807–866). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-642-41089-5.
- Döring, N., & Bortz, J. (2016b). Datenanalyse. In *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften* (pp. 597–784). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-642-41089-5.
- Döring, N., & Bortz, J. (2016c). Datenerhebung. In *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften* (pp. 321–577). Berlin

- Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-642-41089-5.
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A., & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, *68*(5), 384–386. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
- Doughty, M. J. (2001). Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optometry and Vision Science : Official Publication of the American Academy of Optometry*, *78*(10), 712–725. DOI: 10.1097/00006324-200110000-00011.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621–1626. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621.
- Duff, K., Gerstenecker, A., & Litvan, I. (2013). Functional impairment in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, *80*(4), 380–384. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0859.
- Ekker, M. S., Janssen, S., Seppi, K., Poewe, W., de Vries, N. M., Theelen, T., Nonnekes, J., & Bloem, B. R. (2017). Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism and Related Disorders*, *40*(July), 1–10. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.014.
- Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S., & Moisan, F. (2015). Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, *4897*(1), 14–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.09.012>.
- Engel, T., Goñi-Oliver, P., Lucas, J. J., Avila, J., & Hernández, F. (2006). Chronic lithium administration to FTDP-17 tau and GSK-3beta overexpressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but pre-formed neurofibrillary tangles do not revert. *Journal of Neurochemistry*, *99*(6), 1445–1455. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04139.x.
- Erkelens, A., Sie, A. S., Spanier, M. B. W., van Kouwen, M., Visser, A., Prins, J. B., & Hoogerbrugge, N. (2018). An online self-test added to colorectal cancer screening can increase the effectiveness of familial cancer risk assessment without increasing distress. *Colorectal Disease : The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, *20*(10), 897–904. DOI: 10.1111/codi.14319.

- Esper, C. D., Weiner, W. J., & Factor, S. A. (2007). Progressive supranuclear palsy. *Reviews in Neurological Diseases*, 4(4), 209–216. DOI: 10.1016/b978-1-4160-6641-5.00021-0.
- Evers, L. J. W., Krijthe, J. H., Meinders, M. J., Bloem, B. R., & Heskes, T. M. (2019). Measuring Parkinson's disease over time: The real-world within-subject reliability of the MDS-UPDRS. *Movement Disorders*, 34(10), 1480–1487. DOI: 10.1002/mds.27790.
- Fahn, S., & Elton, R. L. (1987). UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In S. Fahn, C. Marsden, M. Goldstein, & D. Calne (Eds.), *Recent development in Parkinson's disease* (Vol. 2). Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information.
- Ferrer, I., Barrachina, M., & Puig, B. (2002). Glycogen synthase kinase-3 is associated with neuronal and glial hyperphosphorylated tau deposits in Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathologica*, 104(6), 583–591. DOI: 10.1007/s00401-002-0587-8.
- Fujioka, S., Algom, A. A., Murray, M. E., Sanchez-Contreras, M. Y., Tacik, P., Tsuboi, Y., Van Gerpen, J. A., Uitti, R. J., Rademakers, R., Ross, O. A., Wszolek, Z. K., & Dickson, D. W. (2016). Tremor in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism & Related Disorders*, 27(June), 93–97. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.015.
- Gäde, J. C., Schermelleh-Engel, K., & Werner, C. S. (2020). Klassische Methoden der Reliabilitätsschätzung. In Helfried Moosbrugger & A. Kelava (Eds.), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (pp. 305–334). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-662-61532-4_14.
- Gao, C., Liu, J., Tan, Y., & Chen, S. (2020). Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Translational Neurodegeneration*, 9(12). DOI: 10.1186/s40035-020-00191-5.
- Gazzina, S., Respondek, G., Compta, Y., Allinson, K. S. J., Spillantini, M. G., Molina-Porcel, L., Guasp-Verdaguer, M., Moftakhar, S., Reich, S. G., Hall, D., Litvan, I., Höglinger, G. U., & Rowe, J. B. (2019). Neuropathological validation of the MDS-PSP criteria with PSP and other frontotemporal lobar degeneration. *BioRxiv*, 1–44. DOI: <https://doi.org/10.1101/520510>.
- Gentry, E. G., Henderson, B. W., Arrant, A. E., Gearing, M., Feng, Y., Riddle, N. C., & Herskowitz, J. H. (2016). Rho Kinase Inhibition as a Therapeutic for Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(4), 1316–1323. DOI:

- 10.1523/JNEUROSCI.2336-15.2016.
- Gerstenecker, A., Duff, K., Mast, B., & Litvan, I. (2013). Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Psychiatry Research*, *210*(3), 1205–1210. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.08.045.
- Gerstenecker, A., Mast, B., Duff, K., Ferman, T. J., & Litvan, I. (2013). Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *28*(2), 104–113. DOI: 10.1093/arclin/acs098.
- Ghosh, B. C. P., Rowe, J. B., Calder, A. J., Hodges, J. R., & Bak, T. H. (2009). Emotion recognition in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *80*(10), 1143–1145. DOI: 10.1136/jnnp.2008.155846.
- Giagkou, N., Höglinger, G. U., & Stamelou, M. (2019). Progressive supranuclear palsy. *International Review of Neurobiology*, *149*, 49–86. DOI: 10.1016/bs.irn.2019.10.013.
- Giagkou, N., & Stamelou, M. (2018). Therapeutic Management of the Overlapping Syndromes of Atypical Parkinsonism. *CNS Drugs*, *32*(9), 827–837. DOI: 10.1007/s40263-018-0551-3.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *51*(6), 745–752. DOI: 10.1136/jnnp.51.6.745.
- Goebel, G., Seppi, K., Donnemiller, E., Warwitz, B., Wenning, G. K., Virgolini, I., Poewe, W., & Scherfler, C. (2011). A novel computer-assisted image analysis of [123I]β-CIT SPECT images improves the diagnostic accuracy of parkinsonian disorders. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *38*(4), 702–710. DOI: 10.1007/s00259-010-1681-0.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., ... LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, *23*(15), 2129–2170. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.
- Golbe, L. (1994). The epidemiology of PSP. In E. Tolosa, R. Duvoisin, & F. F. Cruz-Sánchez (Eds.), *Progressive Supranuclear Palsy: Diagnosis, Pathology, and Therapy*. (pp. 263–273). Vienna: Springer-Verlag.

- Golbe, L. I. (n.d.). *PSP:Some Answers*. A Guide for People Living with PSP, CBD, and Other Atypical Parkinsonian Disorders. Available from: <https://www.psp.org/wp-content/uploads/2016/09/A-Guide-for-People-Living-With-PSP-August-2012-1.pdf>. [cited:10/26/2020];
- Golbe, L. I. (2008). Early diagnosis of progressive supranuclear palsy: Bucking the odds. *Neurology*, *71*(22), 1754–1755. DOI: 10.1212/01.wnl.0000338701.59007.ee.
- Golbe, L. I., & Ohman-Strickland, P. A. (2007). A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain*, *130*(6), 1552–1565. DOI: 10.1093/brain/awm032.
- Golbe, L. I., Ohman-Strickland, P., Beisser, E. B., & Elghoul, F. T. (2020). A Convenient Prognostic Tool and Staging System for Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders Clinical Practice*, *7*(6), 664–671. DOI: 10.1002/mdc3.13010.
- Goldhammer, F., & Hartig, J. (2020). Testwertinterpretation, Testnormen und Testeichung. In Helfried Moosbrugger & A. Kelava (Eds.), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (pp. 171–195). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-662-61532-4.
- Gozes, I. (2010). Tau Pathology and Future Therapeutics. *Current Alzheimer Research*, *7*(8), 685–696. DOI: 10.2174/156720510793611628.
- Graham, D. L., Gray, A. J., Joyce, J. A., Yu, D., O’Moore, J., Carlson, G. A., Shearman, M. S., Dellovade, T. L., & Hering, H. (2014). Increased O-GlcNAcylation reduces pathological tau without affecting its normal phosphorylation in a mouse model of tauopathy. *Neuropharmacology*, *79*, 307–313. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.11.025.
- Greiner, M., & Greiner, M. (2003). Festlegung von Grenzwerten und ROC Analyse. In *Serodiagnostische Tests-Statistik und ihre Anwendung* (pp. 95–116). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-642-55530-5_5.
- Grimm, M. J., Respondek, G., Stamelou, M., Arzberger, T., Ferguson, L., Gelpi, E., Giese, A., Grossman, M., Irwin, D. J., Pantelyat, A., Rajput, A., Roeber, S., van Swieten, J. C., Troakes, C., Meissner, W. G., Nilsson, C., Piot, I., Compta, Y., Rowe, J. B., & Höglinger, G. U. (2020). Clinical Conditions “Suggestive of Progressive Supranuclear Palsy”— Diagnostic Performance. *Movement Disorders*, *35*(12), 2301–2313. DOI: 10.1002/mds.28263.
- Gualtieri, C. T. (2007). An Internet-based symptom questionnaire that is reliable, valid, and available to psychiatrists, neurologists, and psychologists. *MedGenMed : Medscape General Medicine*, *9*(4), 3.

- Günther, J., Schindler, B., Suter-Zimmermann, K., Briel, M., & Hinneburg, I. (2018). Qualitätsbewertung klinischer Studien (1). In *Evidenzbasierte Pharmazie* (Issue 1, pp. 19–24). https://media.dav-medien.de/sample/9783769270464_p.pdf?v2
- Hajian-Tilaki, K. (2013). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 4(2), 627–635.
- Hanczar, B., Hua, J., Sima, C., Weinstein, J., Bittner, M., & Dougherty, E. R. (2010). Small-sample precision of ROC-related estimates. *Bioinformatics*, 26(6), 822–830. DOI: 10.1093/bioinformatics/btq037.
- Hanger, D. P., & Noble, W. (2011). Functional Implications of Glycogen Synthase Kinase-3-Mediated Tau Phosphorylation. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011(Article ID 352805), 1–11. DOI: 10.4061/2011/352805.
- Hastings, N. B., Wang, X., Song, L., Butts, B. D., Grotz, D., Hargreaves, R., Fred Hess, J., Hong, K.-L. K., Huang, C. R.-R., Hyde, L., Lavery, M., Lee, J., Levitan, D., Lu, S. X., Maguire, M., Mahadomrongkul, V., McEachern, E. J., Ouyang, X., Rosahl, T. W., ... Zhang, L. (2017). Inhibition of O-GlcNAcase leads to elevation of O-GlcNAc tau and reduction of tauopathy and cerebrospinal fluid tau in rTg4510 mice. *Molecular Neurodegeneration*, 12(1), 39. DOI: 10.1186/s13024-017-0181-0.
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2010). A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(2), 79–84. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.007.
- Heinzel, S., Roeben, B., Ben-Shlomo, Y., Lerche, S., Alves, G., Barone, P., Behnke, S., Berendse, H. W., Bloem, B. R., Burn, D., Dodel, R., Grosset, D., Kasten, M., Krüger, R., Moccia, M., Mollenhauer, B., Oertel, W., Suenkel, U., & Berg, D. (2016). Supplementary Material Prodromal markers in Parkinson's disease: Limitations in longitudinal studies and lessons learned. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(147), 1–13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00147>.
- Henrichsmann, M., & Hempel, G. (2016). Impact of medication therapy management in patients with Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 38(1), 54–60. DOI: 10.1007/s11096-015-0206-0.
- Herting, B., & Reichmann, H. (2016). Parkinsonsyndrome: Fallstricke bei der Diagnose. *Deutsches Ärzteblatt*, 113(15). DOI: 10.3238/PersNeuro.2016.04.15.01.
- Hess, C. W., & Okun, M. S. (2016). Diagnosing Parkinson Disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(4), 1047–1063. DOI:

10.1212/CON.0000000000000345.

- Hilgers, R.-D., Heussen, N., & Stanzel, S. (2019). ROC-Kurve. In A. M. Gressner & T. Arndt (Eds.), *Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (p. 2080). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4>.
- Hilgers, Ralf-Dieter, Bauer, P., & Scheiber, V. (2007). Bedingte Wahrscheinlichkeiten und diagnostische Tests. In *Einführung in die Medizinische Statistik. Statistik und ihre Anwendungen* (pp. 79–101). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: https://doi-org.eaccess.ub.tum.de/10.1007/978-3-540-33944-1_5.
- Himme, A. (2009). Gütekriterien der Messung: Reliabilität, Validität und Generalisierbarkeit. In S. Albers, D. Klapper, U. Konradt, A. Walter, & J. Wolf (Eds.), *Methodik der empirischen Forschung* (pp. 375–390). Gabler Verlag, Wiesbaden. DOI: https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1007/978-3-322-96406-9_31.
- Hippler, H.-J., & Schwarz, N. (1987). Response Effects in Surveys. In H. Hippler, N. Schwarz, & S. Sudman (Eds.), *Social Information Processing and Survey Methodology. Recent Research in Psychology*. (pp. 102–122). New York: Springer-Verlag. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4798-2_6.
- Hoddinott, S. N., & Bass, M. J. (1986). The dillman total design survey method. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, 32, 2366–2368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21267217>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427.
- Höglinger, G. U., Huppertz, H.-J., Wagenpfeil, S., Andrés, M. V., Belloch, V., León, T., & Del Ser, T. (2014). Tideglusib reduces progression of brain atrophy in progressive supranuclear palsy in a randomized trial. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(4), 479–487. DOI: 10.1002/mds.25815.
- Höglinger, G. U., Litvan, I., Mendonca, N., Wang, D., Zheng, H., Rendenbach-Mueller, B., Lon, H.-K., Jin, Z., Fisseha, N., Budur, K., Gold, M., Ryman, D., & Florian, H. (2021). Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 20(3), 182–192. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30489-0.
- Höglinger, G. U., Melhem, N. M., Dickson, D. W., Sleiman, P. M. A., Wang, L. S., Klei, L., Rademakers, R., De Silva, R., Litvan, I., Riley, D. E., Van Swieten, J. C.,

- Heutink, P., Wszolek, Z. K., Uitti, R. J., Vandrovцова, J., Hurtig, H. I., Gross, R. G., Maetzler, W., Goldwurm, S., ... Zecchinelli, A. L. (2011). Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nature Genetics*, *43*(7), 699–705. DOI: 10.1038/ng.859.
- Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., ... Bordelon, Y. (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement Disorders*, *32*(6), 853–864. DOI: 10.1002/mds.26987.
- Höglinger, G. U., Stamelou, M., De Silva, R., Arias-Carrión, O., Boura, E., Höllerhage, M., Oertel, W. H., & Müller, U. (2010). Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy. *Brain*, *133*(6), 1578–1590. DOI: 10.1093/brain/awq115.
- Holtman, G. A., Berger, M. Y., Burger, H., Deeks, J. J., Donner-Banzhoff, N., Fanshawe, T. R., Koshiaris, C., Leeflang, M. M., Oke, J. L., Perera, R., Reitsma, J. B., & Van den Bruel, A. (2019). Development of practical recommendations for diagnostic accuracy studies in low-prevalence situations. *Journal of Clinical Epidemiology*, *114*, 38–48. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2019.05.018.
- Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (Vol. 3). John Wiley & Sons.
- Huaman, A. G., & Sharpe, J. A. (1993). Vertical saccades in senescence. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *34*(8), 2588–2595.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Ben-Shlomo, Y., & Lees, A. J. (2002). The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, *125*(4), 861–870. DOI: 10.1093/brain/awf080.
- Jabbari, E., Woodside, J., Tan, M. M. X., Shoai, M., Pittman, A., Ferrari, R., Mok, K. Y., Zhang, D., Reynolds, R. H., de Silva, R., Grimm, M.-J., Respondek, G., Müller, U., Al-Sarraj, S., Gentleman, S. M., Lees, A. J., Warner, T. T., Hardy, J., Revesz, T., ... Morris, H. R. (2018). Variation at the TRIM11 locus modifies progressive supranuclear palsy phenotype. *Annals of Neurology*, *84*(4), 485–496. DOI: 10.1002/ana.25308.
- Jin, S., Oh, M., Oh, S. J., Oh, J. S., Lee, S. J., Chung, S. J., Lee, C. S., & Kim, J. S. (2013). Differential Diagnosis of Parkinsonism Using Dual-Phase F-18 FP-CIT PET Imaging. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *47*(1), 44–51. DOI:

- 10.1007/s13139-012-0182-4.
- Jonkisz, E., Moosbrugger, H., & Brandt, H. (2012). Planung und Entwicklung von Tests und Fragebogen. In Helfried Moosbrugger & A. Kelava (Eds.), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (pp. 27–74). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-642-20072-4.
- Josephs, K A, Boeve, B. F., Duffy, J. R., Smith, G. E., Knopman, D. S., Parisi, J. E., Petersen, R. C., & Dickson, D. W. (2005). Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase*, *11*(4), 283–296. DOI: 10.1080/13554790590963004.
- Josephs, Keith A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Whitwell, J. L., Layton, K. F., Parisi, J. E., Hauser, M. F., Witte, R. J., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Dickson, D. W., Jack, C. R., & Petersen, R. C. (2006). Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*, *129*(6), 1385–1398. DOI: 10.1093/brain/awl078.
- Josephs, Keith A, & Duffy, J. R. (2008). Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Current Opinion in Neurology*, *21*(6), 688–692. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283168ddd.
- Jung, I., & Kim, J.-S. (2019). Abnormal Eye Movements in Parkinsonism and Movement Disorders. *Journal of Movement Disorders*, *12*(1), 1–13. DOI: 10.14802/jmd.18034.
- Karmasin, F., & Karmasin, H. (1977). *Einführung in Methoden und Probleme der Umfragenforschung*. Graz: Hermann Böhlau Nachf. Gesellschaft m. b.H.
- Kato, N., Arai, K., & Hattori, T. (2003). Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Journal of the Neurological Sciences*, *210*(1–2), 57–60. DOI: 10.1016/s0022-510x(03)00014-5.
- Kawashima, M., Miyake, M., Kusumi, M., Adachi, Y., & Nakashima, K. (2004). Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Movement Disorders*, *19*(10), 1239–1240. DOI: doi:10.1002/mds.20149.
- Kelava, A., & Moosbrugger, H. (2020a). Deskriptivstatistische Itemanalyse und Testwertbestimmung. In H. Moosbrugger & A. Kelava (Eds.), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (pp. 143–158). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-662-61532-4.
- Kelava, A., & Moosbrugger, H. (2020b). Testwertverteilung. In Helfried Moosbrugger & A. Kelava (Eds.), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (pp. 159–169).

- Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-662-61532-4.
- Kemper, C. J., Beierlein, C., Kovaleva, A., & Rammstedt, B. (2012). Eine Kurzsкала zur Messung von Optimismus-Pessimismus: die Skala Optimismus-Pessimismus-2 (SOP2). (*GESIS-Working Papers, 2012/15*). Mannheim: *GESIS-Leibniz - Institut Für Sozialwissenschaften*. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0168-ssoar-288585>
- Kompoliti, K., Goetz, C. G., Litvan, I., Jellinger, K., & Verny, M. (1998). Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology*, 55(8), 1099–1102. DOI: 10.1001/archneur.55.8.1099.
- Koros, C., & Stamelou, M. (2016). Interventions in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, 93–95. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.033.
- Kovacs, G. G. (2015). Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 41(1), 3–23. DOI: 10.1111/nan.12208.
- Kovacs, Gabor G., Lukic, M. J., Irwin, D. J., Arzberger, T., Respondek, G., Lee, E. B., Coughlin, D., Giese, A., Grossman, M., Kurz, C., McMillan, C. T., Gelpi, E., Compta, Y., van Swieten, J. C., Laats, L. D., Troakes, C., Al-Sarraj, S., Robinson, J. L., Roeber, S., ... Höglinger, G. U. (2020). Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathologica*, 140(2), 99–119. DOI: 10.1007/s00401-020-02158-2.
- Krack, P., & Marion, M. H. (1994). “Apraxia of lid opening,” a focal eyelid dystonia: clinical study of 32 patients. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 9(6), 610–615. DOI: 10.1002/mds.870090605.
- Kumar, R., & Indrayan, A. (2011). Receiver operating characteristic (ROC) Curve for Medical Researchers. *Indian Pediatrics*, 48(April 17), 277–287. DOI: 10.1007/s13312-011-0055-4.
- Lamb, R., Rohrer, J. D., Lees, A. J., & Morris, H. R. (2016). Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options. *Current Treatment Options in Neurology*, 18(9), 42. DOI: 10.1007/s11940-016-0422-5.
- Lannuzel, A., Höglinger, G. U., Champy, P., Michel, P. P., Hirsch, E. C., & Ruberg, M. (2006). Is atypical parkinsonism in the Caribbean caused by the consumption of Annonaceae? In P. Riederer, H. Reichmann, M. B. H. Youdim, & M. Gerlach (Eds.), *Parkinson's Disease and Related Disorders* (pp. 153–157). Vienna: Springer-Verlag.

- Leclair-Visonneau, L., Rouaud, T., Debilly, B., Durif, F., Houeto, J.-L., Kreisler, A., Defebvre, L., Lamy, E., Volteau, C., Nguyen, J.-M., Dily, S. Le, Damier, P., Boutoleau-Bretonnière, C., Lejeune, P., & Derkinderen, P. (2016). Randomized placebo-controlled trial of sodium valproate in progressive supranuclear palsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *146*, 35–39. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.04.021.
- Lee, S. S., Powell, N. J., & Esdaile, S. (2001). A functional model of cognitive rehabilitation in occupational therapy. *Canadian Journal of Occupational Therapy*, *68*(1), 41–50. DOI: 10.1177/000841740106800105.
- Lee, V. M.-Y., Goedert, M., & Trojanowski, J. Q. (2001). Neurodegenerative Tauopathies. *Annual Review of Neuroscience*, *24*(1), 1121–1159. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.1121.
- Lenzner, T., & Menold, N. (2015). Frageformulierung. *GESIS Survey Guidelines. Mannheim: GESIS-Leibniz - Institut Für Sozialwissenschaften*. DOI: 10.15465/gesis-sg.
- Lenzner, T., Neuert, C., & Otto, W. (2015). Kognitives Pretesting. *GESIS Survey Guidelines. Mannheim: GESIS-Leibniz - Institut Für Sozialwissenschaften*. DOI: 10.15465/gesis-sg.
- Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., & Höglinger, G. U. (2016). ÜBERSICHTSARBEIT: Differenzialdiagnose und Therapie der atypischen Parkinson-Syndrome. *Deutsches Arzteblatt International*, *113*(5), 61–69. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0061.
- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., Paulsen, J. S., & Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *10*(3), 314–319. DOI: 10.1176/jnp.10.3.314.
- Ling, H., Massey, L. A., Lees, A. J., Brown, P., & Day, B. L. (2012). Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *135*(Pt 4), 1141–1153. DOI: 10.1093/brain/aws038.
- Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., Campbell, G., Dubois, B., Duvoisin, R. C., Goetz, C. G., Golbe, L., Grafman, J., & Growdon, J. H. (1996). Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, *47*(1), 1–9. DOI: 10.1212/wnl.47.1.1.

- Litvan, I., Mangone, C. A., McKee, A., Verny, M., Parsa, A., Jellinger, K., D'Olhaberriague, L., Ray Chaudhuri, K., & Pearce, R. K. B. (1996). Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: A clinicopathological study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *60*(6), 615–620. DOI: 10.1136/jnnp.60.6.615.
- Litvan, I., Hauw, J. J., Bartko, J. J., Lantos, P. L., Daniel, S. E., Horoupian, D. S., McKee, A., Dickson, D., Bancher, C., Tabaton, M., Jellinger, K., & Anderson, D. W. (1996). Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *55*(1), 97–105. DOI: 10.1097/00005072-199601000-00010.
- Litvan, Irene, Lees, P. S. J., Cunningham, C. R., Rai, S. N., Cambon, A. C., Standaert, D. G., Marras, C., Juncos, J., Riley, D., Reich, S., Hall, D., Kluger, B., Bordelon, Y., Shprecher, D. R., Shepherd, C., Johnson, A., Holmes, K., Standaert, D., McMurray, R., ... Hennessy, C. (2016). Environmental and occupational risk factors for progressive supranuclear palsy: Case-control study. *Movement Disorders*, *31*(5), 644–652. DOI: 10.1002/mds.26512.
- Lotankar, S., Prabhavalkar, K. S., & Bhatt, L. K. (2017). Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neuroscience Bulletin*, *33*(5), 585–597. DOI: 10.1007/s12264-017-0183-5.
- Lundin, J. I., Checkoway, H., Criswell, S. R., Hobson, A. J., Harris, R. C., Swisher, L. M., Evanoff, B. A., & Racette, B. A. (2014). Screening for early detection of parkinsonism using a self-administered questionnaire: A cross-sectional epidemiologic study. *NeuroToxicology*, *45*, 232–237. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.08.010.
- Mandrekar, J. N. (2010). Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *Journal of Thoracic Oncology*, *5*(9), 1315–1316. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d.
- Marshall, G. (2005). The purpose, design and administration of a questionnaire for data collection. *Radiography*, *11*(2), 131–136. DOI: 10.1016/j.radi.2004.09.002.
- Marsili, L., Rizzo, G., & Colosimo, C. (2018). Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Frontiers in Neurology*, *9*(March), 156. DOI: 10.3389/fneur.2018.00156.
- Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blázquez, C., Alvarez, M., Arakaki, T., Arillo, V. C.,

- Chaná, P., Fernández, W., Garretto, N., Martínez-Castrillo, J. C., Rodríguez-Violante, M., Serrano-Dueñas, M., Ballesteros, D., Rojo-Abuin, J. M., Chaudhuri, K. R., & Merello, M. (2015). Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*(1), 50–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.026.
- Marttila, Reijo J., & Rinne, U. K. (1977). Disability and Progression in Parkinson's Disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *56*(2), 159–169. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1977.tb01420.x.
- Marttila, R J., & Rinne, U. K. (1991). Progression and survival in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica.*, *84*(Supplementum 136), 24–28. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb05016.x.
- Massey, L. A., Micallef, C., Paviour, D. C., O'Sullivan, S. S., Ling, H., Williams, D. R., Kallis, C., Holton, J. L., Revesz, T., Burn, D. J., Yousry, T., Lees, A. J., Fox, N. C., & Jäger, H. R. (2012). Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *27*(14), 1754–1762. DOI: 10.1002/mds.24968.
- Matsuoka, Y., Jouroukhin, Y., Gray, A. J., Ma, L., Hirata-Fukae, C., Li, H.-F., Feng, L., Lecanu, L., Walker, B. R., Planel, E., Arancio, O., Gozes, I., & Aisen, P. S. (2008). A neuronal microtubule-interacting agent, NAPVSIPQ, reduces tau pathology and enhances cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *325*(1), 146–153. DOI: 10.1124/jpet.107.130526.
- Mayr, B. J., Bonelli, R. M., Niederwieser, G., Költringer, P., & Reisecker, F. (2002). Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *European Journal of Neurology*, *9*(2), 184–185. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.0354g.x>.
- Medina, M. (2018). An overview on the clinical development of tau-based therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(4). DOI: 10.3390/ijms19041160.
- Medina, M., Garrido, J. J., & Wandosell, F. G. (2011). Modulation of GSK-3 as a Therapeutic Strategy on Tau Pathologies. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *4*(October, Article 24), 1–10. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00024.
- Meijer, L., Flajolet, M., & Greengard, P. (2004). Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *Trends in Pharmacological Sciences*, *25*(9), 471–480. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.07.006>.
- Mendonca, N., Bateman, R., Boxer, A., Braunstein, J., Claassen, D., Holtzman, D.,

- Kerwin, D., Rendenbach-Mueller, B., Soares, H., Wang, D., & Höglinger, G. (2018). ARISE study: Study Design and Baseline Characteristics for a Phase 2 Trial of the Anti-Tau Antibody ABBV-8E12 in Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders*, 33((suppl 2, Abstract Nr.: 939)), 421–422. <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624549742&from=export>
- Menold, N. (2015). Schriftlich-postalische Befragung. *GESIS Survey Guidelines. Mannheim: GESIS-Leibniz - Institut Für Sozialwissenschaften*, 1–9. DOI: 10.15465/gesis-sg.
- Mishina, M., Ishii, K., Mitani, K., Ohyama, M., Yamazaki, M., Ishiwata, K., Senda, M., Kobayashi, S., Kitamura, S., & Katayama, Y. (2004). Midbrain hypometabolism as early diagnostic sign for progressive supranuclear palsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(2), 128–135. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2004.00293.x.
- Mitani, A. A., & Haneuse, S. (2020). Small Data Challenges of Studying Rare Diseases. *JAMA Network Open*, 3(3), e201965. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1965.
- Miyaoka, T., Seno, H., Inagaki, T., & Horiguchi, J. (2002). Fluvoxamine for the treatment of depression and parkinsonism in progressive supranuclear palsy. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 6(1), 45–47. DOI: 10.1080/136515002753489416.
- Moore, T., & Guttman, M. (2014). Challenges Faced by Patients With Progressive Supranuclear Palsy and their Families. *Movement Disorders Clinical Practice*, 1(3), 188–193. DOI: 10.1002/mdc3.12037.
- Moosbrugger, Helfried, & Kelava, A. (2012). Qualitätsanforderungen an einen psychologischen Test (Testgütekriterien). In Helfried Moosbrugger & A. Kelava (Eds.), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (pp. 7–26). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-642-20072-4_2.
- Moosbrugger, Helfried, & Schermelleh-Engel, K. (2008). Exploratorische (EFA) und Konfirmatorische Faktorenanalyse (CFA). In Helfried Moosbrugger & A. Kelava (Eds.), *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (pp. 307–324). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/978-3-642-20072-4_13.
- Mortensen, U. (2019). Einführung in die Theorie psychometrischer Tests. In *Skriptum zum Kompaktkurs Testtheorie am Psychologischen Institut der Johannes Gutenberg - Universität Mainz, Deutschland*. <http://www.uwe-mortensen.de/TestkonstruktionNeuB.pdf>
- Munhoz, R. P., & Teive, H. A. (2014). REM sleep behaviour disorder: how useful is it

- for the differential diagnosis of parkinsonism? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 127(October), 71–74. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.09.014.
- Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R. G., Lees, A. J., & Burn, D. J. (2003). Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: A clinical cohort study. *Neurology*, 60(6), 910–916. DOI: 10.1212/01.WNL.0000052991.70149.68.
- Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R. G., Morris, H. R., Wood, N. W., Lees, A. J., & Burn, D. J. (2001). The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*, 124(7), 1438–1449. DOI: 10.1093/brain/124.7.1438.
- Nieforth, K. A., & Golbe, L. I. (1993). Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clinical Neuropharmacology*, 16(4), 338–346. DOI: 10.1097/00002826-199308000-00006.
- Noble, W., Planel, E., Zehr, C., Olm, V., Meyerson, J., Suleman, F., Gaynor, K., Wang, L., LaFrancois, J., Feinstein, B., Burns, M., Krishnamurthy, P., Wen, Y., Bhat, R., Lewis, J., Dickson, D., & Duff, K. (2005). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(19), 6990–6995. DOI: 10.1073/pnas.0500466102.
- Novak, P., Schmidt, R., Kontseikova, E., Zilka, N., Kovacech, B., Skrabana, R., Vince-Kazmerova, Z., Katina, S., Fialova, L., Prcina, M., Parrak, V., Dal-Bianco, P., Brunner, M., Staffen, W., Rainer, M., Ondrus, M., Ropele, S., Smisek, M., Sivak, R., ... Novak, M. (2017). Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet. Neurology*, 16(2), 123–134. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30331-3.
- O’Keeffe, F. M., Murray, B., Coen, R. F., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Garavan, H., Lynch, T., & Robertson, I. H. (2007). Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain*, 130(3), 753–764. DOI: 10.1093/brain/awl367.
- O’Sullivan, S. S., Djamshidian, A., Ahmed, Z., Evans, A. H., Lawrence, A. D., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2010). Impulsive-compulsive spectrum behaviors in pathologically confirmed progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(5), 638–642. DOI: 10.1002/mds.22902.
- Obuchowski, N. A., & Bullen, J. A. (2018). Receiver operating characteristic (ROC)

- curves: Review of methods with applications in diagnostic medicine. *Physics in Medicine and Biology*, 63(7). DOI: 10.1088/1361-6560/aab4b1.
- Oertel, W. H., Brandstädter, D., & Eggert, K. (2005). Idiopathisches Parkinson-Syndrom und andere Basalganglienerkrankungen. In G. Steinbeck, G. Paumgartner, T. Brandt, B. Göke, N. Greten, W. Hiddemann, H. Lode, K. Mann, H. Riess, T. Risler, M. Schattenkirchner, W. Seeger, & M. Wehling (Eds.), *Therapie innerer Krankheiten* (pp. 1385–1402). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. DOI: 10.1007/3-540-26504-X_85.
- Oertel, W. H., & Möller, J. C. (2005). Progressive supranukleäre Blickparese (PSP). In A. Ceballos-Baumann & B. Conrad (Eds.), *Bewegungsstörungen* (2nd ed., pp. 95–100). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. DOI: 10.1055/b-0033-618.
- Oguro, H., Okada, K., Suyama, N., Yamashita, K., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2004). Decline of vertical gaze and convergence with aging. *Gerontology*, 50(3), 177–181. DOI: 10.1159/000076777.
- Oksenberg, L., & Kalton, G. (1991). New strategies for pretesting survey questions. *Journal of Official Statistics*, 7(3), 349–365.
<https://www.scb.se/contentassets/ca21efb41fee47d293bbee5bf7be7fb3/new-strategies-for-pretesting-survey-questions.pdf>
- Osaki, Y., Ben-Shlomo, Y., Lees, A. J., Daniel, S. E., Colosimo, C., Wenning, G. K., & Quinn, N. (2004). Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*, 19(2), 181–189. DOI: 10.1002/mds.10680.
- Osaki, Y., Morita, Y., Miyamoto, Y., Furuta, K., & Furuya, H. (2017). Freezing of gait is an early clinical feature of progressive supranuclear palsy. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 5(3), 86–90. DOI: 10.1111/ncn3.12122.
- Parthimos, T. P., & Schulpis, K. H. (2020). The Progressive Supranuclear Palsy: Past and Present Aspects. *Clinical Gerontologist*, 43(2), 155–180. DOI: 10.1080/07317115.2019.1694115.
- Paulhus, D. L., & Vazire, S. (2007). The self-report method. In R. W. Robinson, R. C. Fraley, & R. F. Krueger (Eds.), *Handbook of research methods in personality psychology* (pp. 224–239). New York: The Guilford Press.
- Permanne, B., Quattropiani, A., Hantson, J., Neny, M., Ousson, S., Sand, A., Wiessner, C., & Beher, D. (2015). Pharmacological intervention with the novel o-glcnacase inhibitor ASN-561 reduces pathological tau in transgenic mice. *Alzheimer's & Dementia*, 11(7, Podium Presentation O3-04–04), 227. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.07.257.

- Petermann, F., Stachow, R., Tiedjen, U., & Karpinski, N. (2009). Entwicklung eines Kurz-Fragebogens zum Krankheitsmanagement chronisch kranker Jugendlicher. *Rehabilitation*, 48(4), 228–237. DOI: 10.1055/s-0029-1234050.
- Phokaewvarangkul, O., & Bhidayasiri, R. (2019). How to spot ocular abnormalities in progressive supranuclear palsy? A practical review. *Translational Neurodegeneration*, 8(1), 1–14. DOI: 10.1186/s40035-019-0160-1.
- Porst, R. (1998). Im Vorfeld der Befragung: Planung, Fragebogenentwicklung, Pretesting. In (*ZUMA-Arbeitsbericht, 1998/02*). Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen (ZUMA). <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0168-ssoar-200484>
- Porst, R. (2014). Pretests zur Evaluation des Fragebogen(entwurf)s. In R. Porst (Ed.), *Fragebogen-Ein Arbeitsbuch, Studienskripten zur Soziologie* (pp. 189–205). Wiesbaden: Springer-Fachmedien. DOI: 10.1007/978-3-658-02118-4.
- Porst, R. (2019). Frageformulierung. In N. Baur & J. Blasius (Eds.), *Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung* (pp. 829–842). Wiesbaden: Springer-Fachmedien. DOI: 10.1007/978-3-658-21308-4_57.
- Postuma, R. B. (2014). Prodromal Parkinson’s disease – Using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20, S1–S4. DOI: 10.1016/S1353-8020(13)00400-8.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424.
- Postuma, R. B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., Schaffer, E., Rios-Romenets, S., Mi, T., Maetzler, C., Li, Y., Heim, B., Bledsoe, I. O., & Berg, D. (2018). Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 33(10), 1601–1608. DOI: 10.1002/mds.27362.
- Presser, S., & Blair, J. (1994). Survey pretesting: Do different methods produce different results? *Sociological Methodology*, 24, 73–104. DOI: 10.2307/270979.
- Prüfer, P., & Rexroth, M. (1996). Verfahren zur Evaluation von Survey-Fragen: Ein Überblick. (*ZUMA-Arbeitsbericht, 1996/05*). Mannheim: Zentrum Für Umfragen, Methoden Und Analysen (ZUMA), 3–39. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0168-ssoar-200204>

- Qureshi, I. A., Tirucherai, G., Ahlijanian, M. K., Kolaitis, G., Bechtold, C., & Grundman, M. (2018). A randomized, single ascending dose study of intravenous BIIB092 in healthy participants. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 746–755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.007>.
- Rammstedt, B. (2004). Zur Bestimmung der Güte von Multi-Item-Skalen: Eine Einführung. *ZUMA How-To-Reihe*, Nr. 12, 1–25. http://www.gesis.org/fileadmin/upload/forschung/publikationen/gesis_reihen/howto/how-to12br.pdf
- Ramsden, D. B., Parsons, R. B., Ho, S. L., & Waring, R. H. (2001). The aetiology of idiopathic Parkinson's disease. *Molecular Pathology*, Dec; 54(6), 369–380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11724911>
- Respondek et al. (2017). Neudefinition atypischer Parkinson-Syndrome - Redefinition of Atypical Parkinsonian Syndromes. In D. Berg, G. Deuschl, G. Krämer, H. C. Diener, M. Endres, C. Gerloff, R. Gold, M. Maschke, H. Reichmann, C. Sommer, & C.-W. Wallesch (Eds.), *Aktuelle Neurologie* (pp. 82–88). Stuttgart, New York: Thieme-Verlag.
- Respondek, G., & Höglinger, G. U. (2016). The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, 34–36. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.041.
- Respondek, Gesine, & Höglinger, G. U. (2021). DescribePSP and ProPSP: German Multicenter Networks for Standardized Prospective Collection of Clinical Data, Imaging Data, and Biomaterials of Patients With Progressive Supranuclear Palsy. *Frontiers in Neurology*, 12(May), 1–8. DOI: 10.3389/fneur.2021.644064.
- Respondek, Gesine, Kurz, C., Arzberger, T., Compta, Y., Englund, E., Ferguson, L. W., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Nilsson, C., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., Troakes, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., ... Höglinger, G. U. (2017). Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Movement Disorders*, 32(7), 995–1005. DOI: 10.1002/mds.27034.
- Respondek, Gesine, Roeber, S., Kretschmar, H., Troakes, C., Al-Sarraj, S., Gelpi, E., Gaig, C., Chiu, W. Z., van Swieten, J. C., Oertel, W. H., & others. (2013). Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear

- palsy. *Movement Disorders*, 28(4), 504–509. DOI: 10.1002/mds.25327.
- Respondek, Gesine, Stamelou, M., Kurz, C., Ferguson, L. W., Rajput, A., Chiu, W. Z., van Swieten, J. C., Troakes, C., al Sarraj, S., Gelpi, E., Gaig, C., Tolosa, E., Oertel, W. H., Giese, A., Roeber, S., Arzberger, T., Wagenpfeil, S., & Höglinger, G. U. (2014). The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Movement Disorders*, 29(14), 1758–1766. DOI: 10.1002/mds.26054.
- Rittman, T., Coyle-Gilchrist, I. T., & Rowe, J. B. (2016). Managing cognition in progressive supranuclear palsy. *Neurodegenerative Disease Management*, 6(6), 499–508. DOI: 10.2217/nmt-2016-0027.
- Rohrer, J. D., Knight, W. D., Warren, J. E., Fox, N. C., Rossor, M. N., & Warren, J. D. (2008). Word-finding difficulty: A clinical analysis of the progressive aphasias. *Brain*, 131(1), 8–38. DOI: 10.1093/brain/awm251.
- Rohrer, J. D., Paviour, D., Bronstein, A. M., O’Sullivan, S. S., Lees, A., & Warren, J. D. (2010). Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(2), 179–188. DOI: 10.1002/mds.22946.
- Röhrig, B., Du Prel, J. B., Wachtlin, D., Kwiecien, R., & Blettner, M. (2010). Fallzahlplanung in klinischen Studien: Teil 13 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Arzteblatt*, 107(31–32), 552–556. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0552.
- Rosenman, R., Tennekoon, V., & Hill, L. G. (2011). Measuring bias in self-reported data. *International Journal of Behavioural & Healthcare Research*, 2(4), 320–332. DOI: 10.1504/IJBHR.2011.043414.
- Rösler, T. W., Tayanian Marvian, A., Brendel, M., Nykänen, N. P., Höllerhage, M., Schwarz, S. C., Hopfner, F., Koeglsperger, T., Respondek, G., Schweyer, K., Levin, J., Villemagne, V. L., Barthel, H., Sabri, O., Müller, U., Meissner, W. G., Kovacs, G. G., & Höglinger, G. U. (2019). Four-repeat tauopathies. *Progress in Neurobiology*, September, (Article Nr: 101644). DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.101644.
- Ryan, J. M., Quattropiani, A., Abd-Elaziz, K., den Daas, I., Schneider, M., Ousson, S., Neny, M., Sand, A., Hantson, J., Permanne, B., Wiessner, C., & Beher, D. (2018). Phase 1 Study in Healthy Volunteers of the O-GlcNacase Inhibitor Asn120290 As a Novel Therapy for Progressive Supranuclear Palsy and Related Tauopathies.

- Alzheimer's & Dementia*, 14(Podium Presentation O1-12-05), 251. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.06.2400.
- Sanchez-Contreras, M. Y., Kouri, N., Cook, C. N., Serie, D. J., Heckman, M. G., Finch, N. A., Caselli, R. J., Uitti, R. J., Wszolek, Z. K., Graff-Radford, N., Petrucelli, L., Wang, L.-S., Schellenberg, G. D., Dickson, D. W., Rademakers, R., & Ross, O. A. (2018). Replication of progressive supranuclear palsy genome-wide association study identifies *SLCO1A2* and *DUSP10* as new susceptibility loci. *Molecular Neurodegeneration*, 13(1). DOI: 10.1186/s13024-018-0267-3.
- Sandra, P., Müller, V., & Klein, T. (2019). *Diagnostik und Therapie von exekutiven Dysfunktionen bei neurologischen Erkrankungen* (Deutsche Gesellschaft für Neurologie-DGN (ed.)). S2e-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Available from: www.dgn.org/leitlinien. [cited:05/05/2020]; DOI: 10.1055/b-0034-37878.
- Schecker, H. (2014). Überprüfung der Konsistenz von Itemgruppen mit Cronbachs α . *Methoden in der naturwissenschaftlichen Forschung*, 1–7. <http://static.springer.com/sgw/documents/1426184/application/pdf/Cronbach+Alpha.pdf>
- Scheuch, E. K. (1996). Die Notwendigkeit von Pretests zur Vorbereitung statistischer Erhebungen. In Statistisches Bundesamt: Wiesbaden (Ed.), *Pretest und Weiterentwicklung von Fragebogen. (Band 9 der Schriftenreihe Spektrum Bundesstatistik)* (pp. 16–27). Stuttgart: Metzler-Poeschel.
- Schneider, A., & Mandelkow, E. (2008). Tau-Based Treatment Strategies in Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics*, 5(3), 443–457. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.05.006>.
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., & Quinn, N. P. (1999). Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *The Lancet*, 354(9192), 1771–1775. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04137-9.
- Schröder, J. (2015). Persönlich – mündliche Befragung. *GESIS Survey Guidelines. Mannheim: GESIS-Leibniz - Institut Für Sozialwissenschaften*. DOI: 10.15465/gesis-sg.
- Schuman, H., Presser, S., & Ludwig, J. (1981). Context Effects on Survey Responses to Questions About Abortion. *Public Opinion Quarterly*, 45(2), 216–223. DOI: 10.1086/268652.
- Schwarz, J. (2018a). *Dependenzanalyse*. Universität Zürich, Webpage. Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/dependenz.html.

- [cited:11/24/2020];
- Schwarz, J. (2018b). *Schiefe, Kurtosis, Normalverteilung*. Universität Zürich, Webpage. Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/deskuniv.html.
- [cited:11/24/2020];
- Schwarz, J. (2018c). *t-Test für unabhängige Stichproben*. Universität Zürich, Webpage. Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/ttestunabh.html. [cited:11/24/2020];
- Schwarz, J. (2018d). *Zusammenhänge- Korrelation nach Bravais-Pearson*. Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/korrelation.html#3.5._Berechnung_der_Effektstaerke. [cited:11/24/2020];
- Serenó, L., Coma, M., Rodríguez, M., Sánchez-Ferrer, P., Sánchez, M. B., Gich, I., Agulló, J. M., Pérez, M., Avila, J., Guardia-Laguarta, C., Clarimón, J., Lleó, A., & Gómez-Isla, T. (2009). A novel GSK-3beta inhibitor reduces Alzheimer's pathology and rescues neuronal loss in vivo. *Neurobiology of Disease*, *35*(3), 359–367. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.05.025.
- Sjöström, A.-C., Holmberg, B., & Strang, P. (2002). Parkinson-plus patients – an unknown group with severe symptoms. *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, *34*(6), 314–319. DOI: 10.1097/01376517-200212000-00005.
- Smith, K. M., Ash, S., Xie, S. X., & Grossman, M. (2018). Evaluation of Linguistic Markers of Word-Finding Difficulty and Cognition in Parkinson's Disease. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *61*(7), 1691–1699. DOI: 10.1044/2018_JSLHR-L-17-0304.
- Smith, K. M., & Caplan, D. N. (2018). Communication impairment in Parkinson's disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language. *Brain and Language*, *185*, 38–46. DOI: 10.1016/j.bandl.2018.08.002.
- Soellner, R. (n.d.). *Übersicht über verschiedene Signifikanztests und ihre Voraussetzungen*. Friedrich-Schiller Universität Jena - Professur für psychologische Methodenlehre. Available from: <https://www.metheval.uni-jena.de/projekte/spss-interaktiv/spss-interaktiv.php>. [cited:06/20/2020];
- Spix, C., & Blettner, M. (2012). Screening. *Deutsches Arzteblatt International*, *109*(21), 385–390. <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=126279>

- Stamelou, M., & Bhatia, K. P. (2015). Atypical Parkinsonism: Diagnosis and Treatment. *Neurologic Clinics*, 33(1), 39–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.012>.
- Stamelou, M., Giagkou, N., & Höglinger, G. U. (2019). One decade ago, one decade ahead in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*, 34(9), 1284–1293. DOI: 10.1002/mds.27788.
- Stamelou, M., & Höglinger, G. (2016). A Review of Treatment Options for Progressive Supranuclear Palsy. *CNS Drugs*, 30(7), 629–636. DOI: 10.1007/s40263-016-0347-2.
- Stamelou, M., Pilatus, U., Reuss, A., Magerkurth, J., Eggert, K. M., Knake, S., Ruberg, M., Schade-Brittinger, C., Oertel, W. H., & Höglinger, G. U. (2009). In vivo Evidence for Cerebral Depletion in High-Energy Phosphates in Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(4), 861–870. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.2.
- Stamelou, M., Reuss, A., Pilatus, U., Magerkurth, J., Niklowitz, P., Eggert, K. M., Krisp, A., Menke, T., Schade-Brittinger, C., Oertel, W. H., & Höglinger, G. U. (2008). Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: A randomized, placebo-controlled trial. *Movement Disorders*, 23(7), 942–949. DOI: doi:10.1002/mds.22023.
- Steele, J. C., Richardson, J. C., & Olszewski, J. (1964). Progressive Supranuclear Palsy: A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum With Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Archives of Neurology*, 10(4), 333–359. DOI: 10.1001/archneur.1964.00460160003001.
- Strobl, C. (2014). *Design und Validierung von Fragebögen*. Docplayer-Universität Zürich; UZH; Lehrstuhl Fur Psychologische Methodenlehre, Evaluation Und Statistik. Available from: <https://docplayer.org/11018876-Prof-dr-carolin-strobl.html>. [cited:06/06/2020];
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, 318–324. DOI: 10.1111/jnc.13691.
- Takigawa, H., Kitayama, M., Wada-Isoe, K., Kowa, H., & Nakashima, K. (2016). Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain and Behavior*, 6(12), e00557. DOI: doi:10.1002/brb3.557.
- Tan, X. L., Wright, D. K., Liu, S., Hovens, C., O'Brien, T. J., & Shultz, S. R. (2016). Sodium selenate, a protein phosphatase 2A activator, mitigates

- hyperphosphorylated tau and improves repeated mild traumatic brain injury outcomes. *Neuropharmacology*, *108*, 382–393. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.05.001>.
- Taylor, M. J., Matata, B., Stables, R., Laws, A., England, D., & Lisboa, P. J. G. (2011). Issues in online patient self-reporting of health status. *Health Informatics Journal*, *17*(1), 5–14. DOI: 10.1177/1460458210393914.
- Thielsch, M. T., Lenzner, T., & Melles, T. (2012). Wie gestalte ich gute Items und Interviewfragen? In *Praxis der Wirtschaftspsychologie II. Themen und Fallbeispiele für Studium und Anwendung* (pp. 221–240). Universität Münster: GESIS - Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0168-ssoar-464632>
- Thorp, J. E., Adamczyk, P. G., Ploeg, H. L., & Pickett, K. A. (2018). Monitoring Motor Symptoms During Activities of Daily Living in Individuals With Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *9*(December). DOI: 10.3389/fneur.2018.01036.
- Tilley, E., McLoughlin, J., Koblar, S. A., Doeltgen, S. H., Stern, C., White, S., & Peters, M. D. J. (2016). Effectiveness of allied health therapy in the symptomatic management of progressive supranuclear palsy: a systematic review. *JBIS Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, *14*(6), 148–195. DOI: 10.11124/JBISRIR-2016-2002352.
- Tolosa, Eduardo, Litvan, I., Höglinger, G. U., Burn, D., Lees, A., Andrés, M. V, Gómez-Carrillo, B., León, T., & Del Ser, T. (2014). A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *29*(4), 470–478. DOI: 10.1002/mds.25824.
- Tolosa, Eduardo, Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *5*(1), 75–86. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4.
- Tsai, R. M., & Boxer, A. L. (2014). Clinical trials: Past, current, and future for atypical parkinsonian syndromes. *Seminars in Neurology*, *34*(2), 225–234. DOI: 10.1055/s-0034-1381739.
- Turcano, P., Chen, J. J., Bureau, B. L., & Savica, R. (2019). Early ophthalmologic features of Parkinson's disease: a review of preceding clinical and diagnostic markers. *Journal of Neurology*, *266*(9), 2103–2111. DOI: 10.1007/s00415-018-9051-0.
- Uttl, B., Santacruz, P., Litvan, I., & Grafman, J. (1998). Caregiving in progressive

- supranuclear palsy. *Neurology*, 51(5), 1303–1309. DOI: 10.1212/WNL.51.5.1303.
- Valentino, R. R., Koga, S., Heckman, M. G., Brushaber, D. E., Diehl, N. N., Walton, R. L., Dickson, D. W., & Ross, O. A. (2020). Association of Tripartite Motif Containing 11 rs564309 with Tau Pathology in Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(5), 890–894. DOI: 10.1002/mds.28010.
- VandeVrede, L., Ljubenkov, P. A., Rojas, J. C., Welch, A. E., & Boxer, A. L. (2020). Four-Repeat Tauopathies: Current Management and Future Treatments. *Neurotherapeutics*, 17(4), 1563–1581. DOI: 10.1007/s13311-020-00888-5.
- Von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., & Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 473–490. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.007.
- Voronkov, M., Braithwaite, S. P., & Stock, J. B. (2011). Phosphoprotein phosphatase 2A: a novel druggable target for Alzheimer's disease. *Future Medicinal Chemistry*, 3(7), 821–833. DOI: 10.4155/fmc.11.47.
- Wagner, S. (2007). Zum Erhalt der Kommunikationsfähigkeit bei Progressiven Neurodegenerativen Erkrankungen am Beispiel der PSP. *Forum Logopädie*, 21(4), 14–17.
https://www.researchgate.net/publication/321304723_Zum_Erhalt_der_Kommunikationsfahigkeit_bei_progressiven_neurodegenerativen_Erkrankungen_am_Beispiel_der_PSP
- Wänke, M. (1996). Kognitionspsychologische Ansätze beim Pretest von Fragebogen. In Statistisches Bundesamt: Wiesbaden (Ed.), *Pretest und Weiterentwicklung von Fragebogen. (Band 9 der Schriftenreihe Spektrum Bundesstatistik)* (pp. 46–54). Stuttgart: Metzler-Poeschel.
- Weingarten, M. D., Lockwood, A. H., Hwo, S. Y., & Kirschner, M. W. (1975). A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(5), 1858–1862. DOI: 10.1073/pnas.72.5.1858.
- West, T., Hu, Y., Verghese, P. B., Bateman, R. J., Braunstein, J. B., Fogelman, I., Budur, K., Florian, H., Mendonca, N., & Holtzman, D. M. (2017). Preclinical and Clinical Development of ABBV-8E12, a Humanized Anti-Tau Antibody, for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 4(4), 236–241. DOI: 10.14283/jpad.2017.36.

- Whicher, D., Philbin, S., & Aronson, N. (2018). An overview of the impact of rare disease characteristics on research methodology. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*(1), 1–12. DOI: 10.1186/s13023-017-0755-5.
- Whitwell, J. L., Höglinger, G. U., Antonini, A., Bordelon, Y., Boxer, A. L., Colosimo, C., van Eimeren, T., Golbe, L. I., Kassubek, J., Kurz, C., Litvan, I., Pantelyat, A., Rabinovici, G., Respondek, G., Rominger, A., Rowe, J. B., Stamelou, M., & Josephs, K. A. (2017). Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be? *Movement Disorders*, *32*(7), 955–971. DOI: 10.1002/mds.27038.
- Williams, D. R., Holton, J. L., Strand, K., Revesz, T., & Lees, A. J. (2007). Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *22*(15), 2235–2241. DOI: 10.1002/mds.21698.
- Williams, D. R., & Lees, A. J. (2009). Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *The Lancet Neurology*, *8*(3), 270–279. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70042-0.
- Wiseman, M. (2015). *SPSS Special Topics: Einige Grundbegriffe der Statistik*. Leibniz Rechenzentrum der Bayrischen Akademie der Wissenschaft. Available from: <https://www.lrz.de/services/schulung/unterlagen/spss/spss-grundbegriffe/#beschreibend>. [cited:11/25/2020];
- Yokoyama, J. S., Karch, C. M., Fan, C. C., Bonham, L. W., Kouri, N., Ross, O. A., Rademakers, R., Kim, J., Wang, Y., Höglinger, G. U., Müller, U., Ferrari, R., Hardy, J., Momeni, P., Sgrue, L. P., Hess, C. P., James Barkovich, A., Boxer, A. L., Seeley, W. W., ... (IFGC), I. F.-G. C. (2017). Shared genetic risk between corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and frontotemporal dementia. *Acta Neuropathologica*, *133*(5), 825–837. DOI: 10.1007/s00401-017-1693-y.
- Yoshida, K., Hata, Y., Kinoshita, K., Takashima, S., Tanaka, K., & Nishida, N. (2017). Incipient progressive supranuclear palsy is more common than expected and may comprise clinicopathological subtypes: a forensic autopsy series. *Acta Neuropathologica*, *133*(5), 809–823. DOI: 10.1007/s00401-016-1665-7.
- Yuzwa, S. A., Shan, X., MacAuley, M. S., Clark, T., Skorobogatko, Y., Vosseller, K., & Vocadlo, D. J. (2012). Increasing O-GlcNAc slows neurodegeneration and stabilizes tau against aggregation. *Nature Chemical Biology*, *8*(4), 393–399. DOI: 10.1038/nchembio.797.

- Zalewski, N., Botha, H., Whitwell, J. L., Lowe, V., Dickson, D. W., & Josephs, K. A. (2014). FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants. *Journal of Neurology*, *261*(4), 710–716. DOI: 10.1007/s00415-014-7256-4.
- Zhang, B., Carroll, J., Trojanowski, J. Q., Yao, Y., Iba, M., Potuzak, J. S., Hogan, A.-M. L., Xie, S. X., Ballatore, C., Smith, A. B. 3rd, Lee, V. M.-Y., & Brunden, K. R. (2012). The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and Alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(11), 3601–3611. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4922-11.2012.
- Zhang, B., Maiti, A., Shively, S., Lakhani, F., McDonald-Jones, G., Bruce, J., Lee, E. B., Xie, S. X., Joyce, S., Li, C., Toleikis, P. M., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2005). Microtubule-binding drugs offset tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(1), 227–231. DOI: 10.1073/pnas.0406361102.
- Zhao, Y., Tseng, I. C., Heyser, C. J., Rockenstein, E., Mante, M., Adame, A., Zheng, Q., Huang, T., Wang, X., Arslan, P. E., Chakrabarty, P., Wu, C., Bu, G., Mobley, W. C., Zhang, Y. wu, St. George-Hyslop, P., Masliah, E., Fraser, P., & Xu, H. (2015). Apoptosis-Mediated Caspase Cleavage of Tau Contributes to Progressive Supranuclear Palsy Pathogenesis. *Neuron*, *87*(5), 963–975. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.020.
- Zou, K., Liu, A., Bandos, A., Ohno-Machado, L., & Rockette, H. (2012). Statistical Evaluation of Diagnostic Performance: Topics in ROC Analysis. In *Statistical Evaluation of Diagnostic Performance: Topics in ROC Analysis*. Boca Raton: CRC Press.
<http://search.ebscohost.com.eaccess.ub.tum.de/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=457317>
- Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, *39*(4), 561–577. DOI: 10.1093/clinchem/39.4.561.

Anhang

Anhang	i
I Original Fragebogen für Patienten (<i>SQ-Patient</i>).....	i
II Original Anschreiben mit Handlungsanleitung für Patienten und Pretestdokument.....	iii
III Original Fragebogen für Angehörige (<i>SQ-Relative</i>)	vi
IV Original Anschreiben mit Handlungsanleitung für Angehörige und Pretestdokument.....	viii
V Original Begleitbrief (Vorlage).....	xi
VI Bewilligungsantrag für die zuständige Ethikkommission	xii
VII Genehmigungsschreiben der Ethikkommission	xiii

I Original Fragebogen für Patienten (*SQ-Patient*)

PSP- Screening Questionnaire - Patient

Okuläre Mobilität

- 1.) Haben Sie zunehmend Probleme, Ihre Augen nach oben und unten zu bewegen?
ja nein
- 2.) Haben Sie manchmal Probleme, Ihre Augen zu öffnen?
ja nein
- 3.) Sehen Sie manchmal doppelt?
ja nein
- 4.) Sind Ihre Augen lichtempfindlicher geworden?
ja nein

Posturale Instabilität

- 5.) Fällt es Ihnen zunehmend schwerer von einem Stuhl aufzustehen?
ja nein
- 6.) Haben Sie beim Stehen oder Gehen das Gefühl, dass der Boden unter Ihnen schwankt?
ja nein
- 7.) Haben Sie zunehmend Schwierigkeiten beim Stehen oder Gehen das Gleichgewicht zu halten?
ja nein
- 8.) Sind Sie im letzten Jahr mehr als einmal gestürzt?
ja nein

Akinese

- 9.) Sind Ihre Bewegungen zunehmend langsamer geworden?
ja nein
- 10.) Sind Ihre Muskeln zunehmend steifer geworden?
ja nein
- 11.) Fällt es Ihnen schwerer Knöpfe an Ihrer Kleidung zu schließen?
ja nein
- 12.) Ist Ihre Handschrift zunehmend kleiner geworden?
ja nein
- 13.) Fühlen Sie sich beim Gehen manchmal plötzlich wie eingefroren, als würden Sie am Boden festkleben, z.B. wenn Sie durch eine Tür gehen?
ja nein

Cognition

14.) Sagen Ihre Angehörigen, dass Ihr Antrieb zunehmend weniger geworden ist (z.B. Hobbies, Freunde, Gespräche)?

ja nein

15.) Fällt es Ihnen schwerer, sich gedanklich auf neue Situationen einzustellen?

ja nein

16.) Meinen Sie, dass Ihr Denken langsamer geworden ist?

ja nein

17.) Fallen Ihnen zunehmend beim Sprechen die Worte nicht ein?

ja nein

Clinical Clues

18.) Ist Ihre Sprache zunehmend undeutlicher geworden?

ja nein

19.) Verschlucken Sie sich in letzter Zeit häufiger?

ja nein

II Original Anschreiben mit Handlungsanleitung für Patienten und Pretestdokument

Information für Patienten zum kognitiven Pretesting, Version 1 vom 10.09.2018

Klinikum rechts der Isar

Technische Universität München

**Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts**

**Klinik und Poliklinik für
Neurologie**

Prof. Dr. Günter Höglinger
Oberarzt

Postanschrift:

DZNE / TUM
Klin. Studieneinheit Prof. Höglinger
Feodor-Lynen-Straße 17 / 2.OG
D-81377 München

Ansprechpartner:

Dr. Gesine Respondek
Fachärztin
Mail: gesine.respondek@dzne.de
Fon: +49-(0)89 - 4400 46 452
Fax: +49-(0)89 - 4400 46 457

Elena Höller
Doktorandin
Mail: elena.hoeller@dzne.de

Kognitives Pretesting / Entwicklung eines PSP - Screening Questionnaires für Patienten¹

Lieber Patient,

Im Rahmen der ProPSP-Studie planen wir, einen neuen Fragebogen für PSP-Patienten (PSP - Screening Questionnaire, PSP - SQ) und dessen Angehörige (PSP- SQ - Relative) zu entwickeln. Ziel dieser Screening-Fragebögen ist die möglichst frühe Erkennung einer PSP bei Patienten, bei der die klinische Diagnose einer PSP noch nicht gestellt wurde.

Zur Entwicklung eines gültigen Fragebogens ist ein sogenanntes „**kognitives Pretesting**“ vorgesehen. Dies dient dazu, mögliche Probleme beim Verständnis der Fragen und der Antwortmöglichkeiten aufzudecken.

Es soll z.B. untersucht werden,

- ob die Frage so verstanden wurde, wie vom Forscher beabsichtigt,
- ob der Befragte überhaupt über Informationen verfügt, die er benötigt, um die Antwort zu geben.

Mit diesem „**kognitiven Pretesting**“ sollen Verbesserungsmöglichkeiten für dem Fragebogen herausgefunden werden. Folgende Methoden können z.B. verwendet werden.

- „**thinkaloud**“:

Der Patient erklärt laut, weshalb er sich für eine Antwort entscheidet. Dabei wird der Befragte mehr oder weniger deutlich ermuntert, laut zu denken, und die Wege, die er bei seiner Antwort- oder Urteilsfindung beschreitet, offen darzulegen. Ziel des Verfahrens ist es, etwas über die geistigen Prozesse zu erfahren.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

Information für Patienten zum kognitiven Pretesting, Version 1 vom 10.09.2018

- „**verbal probing**“:

Der anwesende Untersucher fragt genauer nach, erkundigt sich nach der Sicherheit der Antwort, lässt sich Wörter oder Ausdrücke vom Patienten umschreiben.

Ablauf:

Nachdem der Patient den Fragebogen (PSP – SQ – Patient) für sich selbst vollständig beantwortet hat, sollte er die einzelnen Fragen noch einmal durchgehen und dabei notieren, wie er die Frage verstanden hat und was er sich bei den einzelnen Fragen gedacht hat („retrospective thinkaloud“), wobei der anwesende Untersucher ggf. näher nachfragt („verbal probing“). Abschließend sollte der Befragte noch auf einer Skala angeben, wie verständlich er die jeweilige Frage empfunden hat.

Wir möchten Sie als Patienten bitten, Ihre Erfahrungen mit der Anwendung des PSP – SQ - Patient - Fragebogens im beiliegenden Pretesting-Bogen zu dokumentieren und uns diesen Bogen im Anschluss zukommen zu lassen.

Sollten Sie Probleme bei der Bearbeitung haben, steht Ihnen der anwesende Untersucher gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Bemühungen und Ihre Mithilfe. Wir freuen uns auf Ihre Rückmeldungen.

Mit freundlichen Grüßen aus München

Dr. med. Gesine Respondek,
Fachärztin am Klinikum rechts der Isar und DZNE München

Arbeitsgruppe Prof. Dr. Höglinger

Anhang

Fragebogen zum PSP – SQ - Patient: „Retrospective Think aloud“, Version 1 vom 10.09.2018

Retrospective „Think aloud“:

Zu den Fragen (1- 19) des PSP – SQ – Patient möchten wir den Patienten um die Beantwortung folgender Fragen bitten:

	Können Sie in eigenen Worten die jeweilige Frage umschreiben? Was verstehen Sie darunter?	Was ist Ihnen alles durch den Kopf gegangen bis Sie die Antwort gegeben haben? Welche Überlegungen haben Sie vor Beantwortung der Frage vorgenommen?	Wie gut war die Frage zu verstehen? 4= überhaupt nicht 1= sehr gut
O	1.		1 – 2 – 3 – 4
	2.		1 – 2 – 3 – 4
	3.		1 – 2 – 3 – 4
	4.		1 – 2 – 3 – 4
P	5.		1 – 2 – 3 – 4
	6.		1 – 2 – 3 – 4
	7.		1 – 2 – 3 – 4
	8.		1 – 2 – 3 – 4

3

Fragebogen zum PSP – SQ - Patient: „Retrospective Think aloud“, Version 1 vom 10.09.2018

A	9.		1 – 2 – 3 – 4
	10.		1 – 2 – 3 – 4
	11.		1 – 2 – 3 – 4
	12.		1 – 2 – 3 – 4
	13.		1 – 2 – 3 – 4
C	14.		1 – 2 – 3 – 4
	15.		1 – 2 – 3 – 4
	16.		1 – 2 – 3 – 4
	17.		1 – 2 – 3 – 4

Fragebogen zum PSP – SQ - Patient: „Retrospective Think aloud“, Version 1 vom 10.09.2018

CC	18.		1 – 2 – 3 – 4
	19.		1 – 2 – 3 – 4
	20.		1 – 2 – 3 – 4

III Original Fragebogen für Angehörige (SQ-Relative)

PSP- Screening Questionnaire - Relative

Okuläre Mobilität

- 1.) Hat Ihr Angehöriger zunehmend Probleme, die Augen nach oben und unten zu bewegen?
ja nein
- 2.) Hat Ihr Angehöriger manchmal Probleme, die Augen zu öffnen?
ja nein
- 3.) Klagt Ihr Angehöriger manchmal darüber, dass er doppelt sieht?
ja nein
- 4.) Klagt Ihr Angehöriger darüber, dass dessen Augen lichtempfindlicher geworden sind?
ja nein

Posturale Instabilität

- 5.) Fällt es Ihrem Angehörigen zunehmend schwerer von einem Stuhl aufzustehen?
ja nein
- 6.) Hat Ihr Angehöriger manchmal das Gefühl, dass beim Stehen oder Gehen der Boden unter ihm schwankt?
ja nein
- 7.) Hat Ihr Angehöriger zunehmend Schwierigkeiten beim Stehen oder Gehen das Gleichgewicht zu halten?
ja nein
- 8.) Ist Ihr Angehöriger im letzten Jahr mehr als einmal gestürzt?
ja nein

Akinese

- 9.) Sind die Bewegungen Ihres Angehörigen zunehmend langsamer geworden?
ja nein
- 10.) Sind die Muskeln Ihres Angehörigen zunehmend steifer geworden?
ja nein
- 11.) Fällt es Ihrem Angehörigen schwerer Knöpfe an der Kleidung zu schließen?
ja nein

12.) Ist die Handschrift Ihres Angehörigen zunehmend kleiner geworden?
ja nein

13.) Ist Ihr Angehöriger während dem Gehen manchmal plötzlich wie eingefroren, als würde er am Boden festkleben, z.B. wenn er durch eine Tür geht?
ja nein

Cognition

14.) Ist der Antrieb Ihres Angehörigen zunehmend weniger geworden (z.B. Hobbies, Freunde, Gespräche)?
ja nein

15.) Fällt es Ihrem Angehörigen schwerer, sich gedanklich auf neue Situationen einzustellen?
ja nein

16.) Meinen Sie, dass das Denken Ihres Angehörigen langsamer geworden ist?
ja nein

17.) Fallen Ihrem Angehörigen zunehmend beim Sprechen die Worte nicht ein?
ja nein

Clinical Clues

18.) Ist die Sprache Ihres Angehörigen zunehmend undeutlicher geworden?
ja nein

19.) Verschluckt sich Ihr Angehöriger in letzter Zeit häufiger?
ja nein

20.) Haben Sie zu Beginn der Erkrankung, noch bevor eine Diagnose gestellt werden konnte, im Internet nach Informationen gesucht?
ja nein

JA- Mit welchen Fragen oder Suchbegriffen haben Sie gesucht?

NEIN - Mit welchen Fragen oder Suchbegriffen hätten Sie gesucht?

IV Original Anschreiben mit Handlungsanleitung für Angehörige und Pretestdokument

Information für Angehörige zum kognitiven Pretesting, Version 1 vom 10.09.2018

Klinikum rechts der Isar

Technische Universität München

**Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts**

**Klinik und Poliklinik für
Neurologie**

Prof. Dr. Günter Höglinger
Oberarzt

Postanschrift:

DZNE / TUM
Klin. Studieneinheit Prof. Höglinger
Feodor-Lynen-Straße 17 / 2.OG
D-81377 München

Ansprechpartner:

Dr. Gesine Respondek
Fachärztin
Mail: gesine.respondek@dzne.de
Fon: +49-(0)89 - 4400 46 452
Fax: +49-(0)89 - 4400 46 457

Elena Höller
Doktorandin
Mail: elena.hoeller@dzne.de

Information für Angehörige und Kognitives Pretesting zur Entwicklung eines PSP - Screening Questionnaires für Angehörige ¹

Lieber Angehörige,

Im Rahmen der ProPSP-Studie planen wir, einen neuen Fragebogen für PSP-Patienten (PSP - Screening Questionnaire, PSP - SQ) und dessen Angehörige (PSP- SQ - Relative) zu entwickeln. Ziel dieser Screening-Fragebögen ist die möglichst frühe Erkennung einer PSP bei Patienten, bei der die klinische Diagnose einer PSP noch nicht gestellt wurde.

Zur Entwicklung eines gültigen Fragebogens ist ein sogenanntes „**kognitives Pretesting**“ vorgesehen. Dies dient dazu, mögliche Probleme beim Verständnis der Fragen und der Antwortmöglichkeiten aufzudecken.

Es soll z.B. untersucht werden,

- ob die Frage so verstanden wurde, wie vom Forscher beabsichtigt,
- ob der Befragte überhaupt über Informationen verfügt, die er benötigt, um die Antwort zu geben.

Mit diesem „**kognitiven Pretesting**“ sollen Verbesserungsmöglichkeiten für dem Fragebogen herausgefunden werden. Folgende Methoden können z.B. verwendet werden.

- „**thinkaloud**“:
Der Angehörige erklärt laut, weshalb er sich für eine Antwort entscheidet. Dabei wird der Befragte mehr oder weniger deutlich ermuntert, laut zu denken, und die Wege, die er bei seiner Antwort- oder Urteilsfindung beschreitet, offen darzulegen. Ziel des Verfahrens ist es, etwas über die geistigen Prozesse zu erfahren.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

Information für Angehörige zum kognitiven Pretesting, Version 1 vom 10.09.2018

- „**verbal probing**“:

Der anwesende Untersucher fragt genauer nach, erkundigt sich nach der Sicherheit der Antwort, lässt sich Wörter oder Ausdrücke vom Angehörigen umschreiben.

Ablauf:

Nachdem der Angehörige den Fragebogen (PSP – SQ – Relative) für sich selbst vollständig beantwortet hat, sollte er die einzelnen Fragen noch einmal durchgehen und dabei notieren, wie er die Frage verstanden hat und was er sich bei den einzelnen Fragen gedacht hat („retrospective thinkaloud“), wobei der anwesende Untersucher ggf. näher nachfragt („verbal probing“). Abschließend sollte der Befragte noch auf einer Skala angeben, wie verständlich er die jeweilige Frage empfunden hat.

Wir möchten Sie als Angehörigen bitten, Ihre Erfahrungen mit der Anwendung des PSP – SQ - Relative - Fragebogens im beiliegenden Pretesting-Bogen zu dokumentieren und uns diesen Bogen im Anschluss zukommen zu lassen.

Sollten Sie Probleme bei der Bearbeitung haben, steht Ihnen der anwesende Untersucher gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Bemühungen und Ihre Mithilfe. Wir freuen uns auf Ihre Rückmeldungen.

Mit freundlichen Grüßen aus München

Dr. med. Gesine Respondek,
Fachärztin am Klinikum rechts der Isar und DZNE München

Arbeitsgruppe Prof. Dr. Höglinger

Anhang

Fragebogen zum PSP – SQ - Relative: „Retrospective Think aloud“, Version 1 vom 10.09.2018

Retrospective „Think aloud“:

Zu den Fragen (1- 19) des PSP – SQ - Relative möchten wir den Angehörigen des Patienten um die Beantwortung folgender Fragen bitten:

		Können Sie in eigenen Worten die jeweilige Frage umschreiben? Was verstehen Sie darunter?	Was ist Ihnen alles durch den Kopf gegangen bis Sie die Antwort gegeben haben? Welche Überlegungen haben Sie vor Beantwortung der Frage vorgenommen?	Wie gut war die Frage zu verstehen? 4= überhaupt nicht 1= sehr gut
O	1.			1 – 2 – 3 – 4
	2.			1 – 2 – 3 – 4
	3.			1 – 2 – 3 – 4
	4.			1 – 2 – 3 – 4
P	5.			1 – 2 – 3 – 4
	6.			1 – 2 – 3 – 4
	7.			1 – 2 – 3 – 4
	8.			1 – 2 – 3 – 4

3

Fragebogen zum PSP – SQ - Relative: „Retrospective Think aloud“, Version 1 vom 10.09.2018

A	9.			1 – 2 – 3 – 4
	10.			1 – 2 – 3 – 4
	11.			1 – 2 – 3 – 4
	12.			1 – 2 – 3 – 4
	13.			1 – 2 – 3 – 4
C	14.			1 – 2 – 3 – 4
	15.			1 – 2 – 3 – 4
	16.			1 – 2 – 3 – 4
	17.			1 – 2 – 3 – 4

Fragebogen zum PSP – SQ - Relative: „Retrospective Think aloud“, Version 1 vom 10.09.2018

CC	18.			1 – 2 – 3 – 4
	19.			1 – 2 – 3 – 4
	20.			1 – 2 – 3 – 4

V Original Begleitbrief (Vorlage)



Technische Universität München

DZNE-Sekretariat Höglinger (Elena Höller) - Feodor Lynen – Strasse 17/2. OG

An

ADRESSE PATIENT

München, DATUM

Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts

Klinik und Poliklinik für
Neurologie

Prof. Dr. Günter Höglinger
Oberarzt

Postanschrift:

DZNE / TUM
Klin. Studieneinheit Prof. Höglinger
Feodor-Lynen-Straße 17 / 2.OG
D-81377 München

Ansprechpartner:

Gesine Respondek (Fachärztin)
Fon: +49-(0)89 - 4400 46 452
Fax: +49-(0)89 - 4400 46 457
Mail: gesine.respondek@dzne.de

Melanie Schlögel
(Studienassistentin)
Fon: +49-(0)89 - 4400 46 452
Fax: +49-(0)89 - 4400 46 457
Mail: melanie.linke@dzne.de
Raum: 02 102

Elena Höller (Doktorandin)
Fon: 0151 45782748
Mail: elena.hoeller@dzne.de

PSP Studie (DESCRIBE/ProPSP) – Fragebogen Rücksendung

Sehr geehrte NAME PATIENT/PATIENTIN EINFÜGEN,

Im Rahmen der PSP Studie an der Sie teilnehmen, haben wir einen neuen Fragebogen entwickelt. Damit wir herausfinden können, ob der Fragebogen gut verstanden wird, bräuchten wir Ihre Hilfe und die Hilfe eines Angehörigen.

Ich würde mich sehr freuen, wenn Sie sich kurz Zeit nehmen könnten, um die 20 Fragen des beiliegenden Fragebogens zu beantworten und danach im dazugehörigen Bogen die Tabelle ausfüllen könnten. In diese Tabelle sollten Sie die Frage in eigenen Worten zusammenfassen, Ihre Gedanken und Unsicherheiten bei der Beantwortung der Frage eintragen und anschließend noch auf der Skala von 1-4 ankreuzen wie verständlich die Frage für Sie war.

Den gleichen Fragebogen gibt es auch noch für einen Angehörigen. Es wäre sehr hilfreich wenn auch Ihr Angehöriger sich kurz Zeit nehmen könnte, um die 20 Fragen zu beantworten und auch die beiliegende Tabelle mit Anregungen Seinerseits ausfüllen könnte.

Falls Sie dabei Hilfe brauchen oder Fragen haben können Sie sich gerne telefonisch (0151 45782748 - am besten erreichbar zwischen 17 - 20 Uhr) bei mir melden oder auch per Email elena.hoeller@dzne.de.

Die ausgefüllten Blätter können sie mir postalisch oder auch per Mail an die folgende Adresse zurücksenden. Ein frankiertes Kuvert habe ich Ihnen beigelegt.

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
(DZNE)
Sabine Gallagher
c/o Elena Höller
Feodor-Lynen-Str. 17
D-81377 München

Ich würde mich wirklich sehr freuen von Ihnen zu hören. Wir brauchen das Feedback von Ihnen und Ihrem Angehörigen, damit wir es in Zukunft leichter machen können, PSP zu diagnostizieren. Vielen Dank für Ihre Mithilfe.

Mit freundlichen Grüßen

Elena Höller (Doktorandin)

Vorstand:

Prof. Dr. Markus Schwaiger
(Ärztlicher Direktor, Vorsitzender)
Markus Zandler
(Kaufmännischer Direktor)
Robert Jeske
(Pflegedirektor)
Prof. Dr. Peter Henningsen
(Dekan)

Bankverbindung:
Bayer. Landesbank Girozentrale

BIC: BYLADEMM
IBAN: DE82 7005 0000 0000 0202 72
UST-IdNr. DE 129 52 3996

VI Bewilligungsantrag für die zuständige Ethikkommission

Ethikkommission der Technischen Universität München
Ismaninger Str. 22 • 81675 München • Germany

Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Prof. Dr. Dr. Günter Höglinger
Ismaninger Str. 22
81675 München

cc: Gosine Respondek (per E-Mail)

München, 15.10.2018/AS

Unser Zeichen: **536/15 S** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Nachträgliche Änderungen; weitere Teilprojekte

Studientitel: Prospektive Beobachtungsstudie zur Erforschung von
Demographie, klinischem Verlauf und Biomarkern der Progressiven
Supranukleären Blickparesen (ProPSP)

Antragsteller: Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für
Neurologie, Prof. Dr. Dr. Günter Höglinger, Ismaninger Str. 22, 81675 München

Untersucher: Prof. Dr. Dr. Günter Höglinger, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität
München, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Ismaninger Str. 22, 81675 München
Prof. Dr. med. Johannes Schwarz, Klinik Haag i.O.B., Kliniken Kreis Mühldorf a. Inn,
Krankenhausstr. 4, 83527 Haag OB

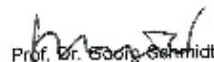
Sehr geehrter Herr Prof. Höglinger,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 11.09.2018 auf der Basis der vorgelegten Unterlagen
und Informationen geprüft.

Es bestehen keine Bedenken gegen die geplanten Änderungen.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission
grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die
Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. Georg Schmidt
Vorsitzender der Ethikkommission

Anhang 1 Antrag vom 11.09.2018



Technische Universität München



Ethikkommission

Prof. Dr. Georg Schmidt
Vorsitzender

Prof. Dr. Kurt Ulm
Stellvertreter/Vizevorsitzender

Ismaninger Str. 22
81675 München
Germany

Tel: 089 4140-4371
Fax: 089 4140-4199

ethikkommission@med.tum.de
www.na.med.tum.de

VII Genehmigungsschreiben der Ethikkommission

Technische Universität München · Fakultät für Medizin · Ethikkommission
Ismaninger Str. 22 · 81675 München · Germany

Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Neurologische Klinik und Poliklinik
Prof. Dr. Höglinger
Ismaninger Str. 22

81675 München

München, 22.12.2015
Unser Zeichen: **536/15 S** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach § 15 Berufsordnung für Ärzte in Bayern

Studientitel:
Prospektive Beobachtungsstudie zur Erforschung von Demographie, klinischem Verlauf und Biomarkern der Progressiven Supranukleären Blickpareisen (ProPSP).

Sehr geehrter Herr Professor Höglinger,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 17.11.2015 (Eingang 27.11.2015) geprüft und in der Sitzung am 15.12.2015 beraten.

Die Ethikkommission erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei Ihnen. Änderungen des Protokolls sind zur erneuten Prüfung (Studie in Schriftform und elektronischer Form) vorzulegen, das Studienende ist anzuzeigen, ein Kurzbericht über das Ergebnis der Studie ist vorzulegen. Die Ethikkommission empfiehlt die Eintragung des Forschungsprojektes in ein WHO-anerkanntes Register.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. Georg Schmidt
Vorsitzender der Ethikkommission



Technische Universität München



Fakultät für Medizin
Ethikkommission

Prof. Dr.
Georg Schmidt
Vorsitzender

Prof. Dr.
Kurt Ulm
Stellvertretender Vorsitzender

Ismaninger Str. 22
81675 München
Germany

Tel +49 89 4140 4371
Fax +49 89 4140 4199

info@ek.med.tum.de
www.ek.med.tum.de