

Modifizierung der Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale

Marie-Therese Grötsch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Günter Höglinger
2. Prof. Dr. Thomas Korn
3. Prof. Dr. Thomas Misgeld

Die Dissertation wurde am 12.05.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2023 angenommen.

Modifizierung der Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale

Modification of the Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale



Wissenschaftliche Arbeit zur Erlangung des Grades
Dr. med.

an der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Betreut von	Prof. Dr. Günter Höglinger
Mentorin	Priv. Doz. Dr. Gesine Respondek
Eingereicht von	Marie-Therese Grötsch
Eingereicht am	12.05.2022

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater **Herr Prof. Dr. Günter Höglinger** für die Idee und Anregung zur Bearbeitung dieses Forschungsthemas der Entwicklung der mPSPRS. Hervorheben möchte ich dabei seine exzellente fachliche Kompetenz, von der ich besonders profitieren konnte. Nicht zuletzt da er immer für Rückfragen verfügbar war und durch präzise konstruktive Kritik und Hilfestellung die Arbeit tatkräftig unterstützt hat.

Ein großes Dankeschön drücke ich meiner Mentorin **PD Dr. Gesine Respondek** aus. Hervorheben möchte ich ihr Engagement und ihre Geduld, mit der sie mich jederzeit unterstützt und zum guten Gelingen beigetragen hat. Durch ihre immer freundliche Art und Freude an der Forschung hat mir die Zusammenarbeit viel Freude bereitet.

Ein großes Dankeschön spreche ich den **PSP-Experten und Expertinnen** aus, die mit ihrer Expertise und langjähriger Erfahrung bei der Bewertung der PSPRS die Grundlage für diese Arbeit gelegt haben. Besonders hervorzuheben ist hier die Unterstützung durch **Prof. Dr. Lawrence Golbe**, der federführend bei der Entwicklung der PSPRS war und auch bei dieser Arbeit unterstützt hat.

Danken möchte ich zudem den **vielen Patienten und ihren Familien**, die mit Ihrer Teilnahme bei den klinischen Untersuchungen und persönlichen Bewertungen einen wertvollen Beitrag zur Forschung leisten.

Ein Dank gilt ebenfalls den **Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des DZNE**, die mich bei der Untersuchung der PSP-Patienten und Patientinnen unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie und meinem Ehemann, der mich nicht nur bei den praktischen Themen unterstützt hat.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abstract	VII
1 Thematische Einführung	1
1.1 Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Pathologie	2
1.1.3 Ätiopathogenese	4
1.1.4 Atypische Parkinsonsyndrome	5
1.1.5 Klinisches Spektrum der PSP.....	5
1.1.6 Klinische Meilensteine der PSP-Erkrankung.....	8
1.1.7 Meilensteine zur Prognoseabschätzung der PSP-Patienten	9
1.1.8 Diagnosestellung der PSP	10
1.1.9 Therapie und Behandlungsmöglichkeiten	11
1.2 Messinstrumente für klinische Studien	11
1.2.1 Anwendung von Bewertungsskalen bei klinischen Studien	12
1.3 Krankheitsspezifische Skalen für PSP	13
1.3.1 Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS).....	13
1.3.2 PSP-Quality of Life Scale (PSP-QoL)	15
1.3.3 PSP-Clinical Deficits Scale (PSP-CDS)	16
1.3.4 Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS)	16
1.4 Nicht krankheitsspezifische Skalen	16
1.4.1 The Schwab and England Activities of Daily Living Scale (SEADL).....	17
1.4.2 Unified Parkinson`s Disease Rating Scale Part III (UPDRS III).....	17
1.4.3 The Frontal Assessment Battery (FAB).....	17
1.4.4 The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	18
1.4.5 Non-Motor Symptom Scale (NMSS)	18
1.5 Kritik an der PSPRS	18
1.6 Zielsetzung	19

2	Materialien und Methoden	20
2.1	Entwicklung und Modifizierung der PSPRS	20
2.1.1	Ethik	21
2.1.2	Evaluation klinischer Meilensteine	22
2.1.3	Eliminierung von Elementen anhand statistischer Analysen	23
2.2	Fallzahlkalkulationen	27
2.2.1	Fallzahlkalkulation für die mPSPRS und die PSPRS	27
2.2.2	Konfirmatorische Fallzahlkalkulation für die mPSPRS und die PSPRS	27
2.3	Klinimetrische Analysen	27
2.3.1	Klassische Testtheorie (KTT)	27
2.3.2	Probabilistische Testtheorie (PTT)	28
2.4	Patientenumfrage zur Einschätzung klinischer Meilensteine	29
3	Ergebnisse	31
3.1	Entwicklung und Modifizierung der PSPRS	31
3.1.1	Ergebnisse der Expertenbefragung	31
3.1.2	Ergebnisse der Eliminierung mittels Fallzahlkalkulation	31
3.1.3	Überblick über die Modifizierungen der PSPRS	32
3.2	Analyse der mPSPRS	33
3.2.1	Klinimetrische Eigenschaften der mPSPRS	37
3.2.2	Patientenbefragung zu klinisch relevanten Meilensteinen	54
4	Diskussion	59
4.1	Herausforderungen bei der Erfassung klinisch relevanter Meilensteine	60
4.2	Neukalibrierung und Gruppierung der Antwortkategorien	61
4.3	Erfassung von Testelementen mit guter Veränderungssensitivität	61
4.4	Konfirmatorische Fallzahlkalkulation anhand einer unabhängigen Kohorte	64
4.5	Klinimetrische Analysen anhand der klassischen Testtheorie	64
4.6	Klinimetrische Analyse anhand der probabilistischen Testtheorie	66
4.7	Limitationen der Studie	68
4.7.1	Unzureichende Untersuchung der Eigenschaften der mPSPRS bei vPSP	68
4.7.2	Unvollständige Erfassung des Symptompektrums der PSP bei der mPSPRS	69
4.7.3	Explorative Meilenstein-Bewertung durch Patienten	69
4.8	Einordnung in den bisherigen Forschungsstand	70
4.9	Möglicher Anwendungsbereich der mPSPRS	71
4.10	Ausblick	72
5	Zusammenfassung	73

Abbildungsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	v
Literaturverzeichnis	vii
Anhang	xvii

Abkürzungsverzeichnis

CBS	Kortikobasale Degeneration
cML	konditionale Maximum-Likelihood-Schätzung
DLK	Demenz mit Lewy Körperchen
Engl.	Englisch
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Scale questionnaire
FAB	The Frontal Assessment Battery
FDA	U. S. Food and Drug Administration
HRQL – Assessment	Health-Related Quality of Life Assessment
ICC	Interklassen-Korrelationskoeffizient
PTT	Probabilistische Testtheorie
KTT	Klassische Testtheorie
L-DOPA	Levodopa
MAPT	Mikrotubuli-assoziiertes Tau Protein
MDS	Movement Disorder Society
MDS-PSP Kriterien	Kriterien der Movement Disorder Society für die Progressive Supranukleären Blickparese
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
mPSPRS	Modifizierte Rating Skala der Progressiven Supranukleären Blickparese
MSA	Multisystematrophie
NINDS-SPSP	National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Society
NFTs	Neurofibrilläre Bündel
NMSS	Non-Motor Symptom Scale
NNIPPS	Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes
Pkt.	Punkte
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
PSP-CDS	PSP-Clinical Deficits Scale
PSP-CBS	PSP mit prädominantem kortikobasalem Syndrom
PSP-F	PSP mit prädominanter frontaler Präsentation

PSP-OM	PSP mit prädominanter okulomotorischer Dysfunktion
PSP-P	PSP mit Parkinsonismus
PSP-PGF	PSP mit progredientem Gangfreezing
PSP-PI	PSP mit prädominanter posturaler Instabilität
PSP-RS	PSP mit Richardson Syndrom
PSP-SL	PSP mit prädominanter Sprach- und Sprechstörung
PSPRS	Rating Skala der Progressiven Supranukleären Blickparese
PSP-QoL	PSP-Quality of Life Scale
PROMs	Patient-reported Outcome Messinstrumente
R	Repeat (Wiederholung)
SD	Standardabweichung
SEADL	The Schwab and England Activities of Daily Living Scale
UPDRS III	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale Part III
vPSP	Klinische PSP Varianten
1-PL-Modell	Ein-Parameter-Logistisches-Modell

Abstract

Hintergrund: Die Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS) ist ein validiertes Instrument zur Messung des Krankheitsverlaufes von Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese (PSP). Postuliert wurde, dass nicht alle Elemente der PSPRS relevante Meilensteine für Patienten wie Lebensqualität, Funktionalität des täglichen Lebens und Mortalität abbilden. Veränderungen der Gesamtpunktzahl gehen somit nicht gleichbedeutend mit klinisch relevanter Veränderung des Patientenstatus einher.

Zielsetzung: Entwicklung einer modifizierten, kondensierten Version der PSPRS zur Messung klinisch relevanter Meilensteine der PSP-Erkrankung.

Methoden: Sechzehn Experten der Movement Disorder Society evaluierten die Testelemente der PSPRS in Bezug auf die Lebensqualität, Funktionalität und Mortalität des Patienten. Die Antwortkategorien der Testelemente wurden von Experten individuell in Hinblick auf die Abbildung klinisch relevanter Meilensteine mit „kein Meilenstein“ (0 Punkte), „moderater Meilenstein“ (1 Punkt) oder „schwerer Meilenstein“ (2 Punkte) bewertet. Eliminiert wurden Testelemente, die keinen schweren Meilenstein abbilden konnten. Die Antwortkategorien wurden entsprechend der durchschnittlichen Meilensteinbewertung nach zuvor festgelegten Cut-Offs in ein einheitliches Punktesystem rekali­briert. Zusätzlich wurden Testelemente eliminiert, die wenig Veränderungssensitivität in einem Zeitraum von 12 Monaten zeigten. Dafür wurden longitudinale Daten von 86 Patienten mit der klinischen Diagnose einer PSP verwendet.

Ergebnisse: Die mPSPRS enthält 14 Testelemente. Das Antwortformat der Elemente besteht aus jeweils drei Antwortkategorien, für die 0 bis 2 Punkte vergeben werden können. Die ausgewählten Testelemente bilden relevante Krankheitsmeilensteine ab. Das Instrument kann sensitiv Veränderung in einem Zeitraum von 6 und 12 Monaten messen. Eine Fallzahl von nur 41 PSP-Patienten pro Studienarm scheint ausreichend, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wenn die mPSPRS als Progressionsmaß verwendet wird.

Schlussfolgerung: Die mPSPRS ist eine verkürzte Version der PSPRS, deren Fokus auf patientenrelevanten Meilensteinen liegt. Während die Vollversion der PSPRS für die umfassende Beschreibung des klinischen Status und der Progression von PSP-Patienten

bevorzugt werden kann, ist die mPSPRS darauf ausgerichtet, klinisch bedeutsame Krankheitsmeilensteine mit guter Veränderungssensitivität zu messen. Die mPSPRS kann sich daher als hilfreich für Querschnitts- und Längsschnittanalysen in der klinischen Versorgung und Forschung erweisen.

1 Thematische Einführung

Folgende Arbeit hatte zum Ziel, die Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS) (Golbe and Ohman-Strickland 2007) durch Modifikation auf eine Auswahl an Testelementen zu reduzieren, die relevante Krankheitsmeilensteine für PSP-Patienten abbilden. Die englischen Eigenbegriffe der PSPRS wurden in der folgenden Dissertationsschrift teilweise beibehalten. Die mPSPRS wurde im Movement Disorder Society Journal veröffentlicht (Grötsch, Respondek et al. 2021).

1.1 Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)

Zum ersten Mal wurde 1964 die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) von Steele, Richardson und Olszewski als fortschreitende Erkrankung des Gehirns beschrieben (Richardson, Steele et al. 1963, Steele, Richardson et al. 1964).

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine sporadisch auftretende, neurodegenerative Erkrankung, die mit Aggregation von 4-Repeat Tau in Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten einhergeht (Rösler, Tayanian Marvian et al. 2019). Die PSP wird zu den atypischen Parkinsonsyndromen gezählt (Hacke 2016) und beinhaltet ein breites Spektrum an klinischen Syndromen mit Verhaltens-, Sprach- und Bewegungsstörungen (Williams and Lees 2009). Klinisch wird zwischen dem klassischen Richardson-Syndrom (PSP-RS) nach seinem Erstbeschreiber (Richardson, Steele et al. 1963) und den klinischen PSP Varianten (vPSP) (Respondek, Stamelou et al. 2014) unterschieden. Diese werden anhand der Movement Disorder Society Kriterien für PSP (MDS-PSP Kriterien) klassifiziert (Höglinger, Respondek et al. 2017).

1.1.1 Epidemiologie

Die PSP ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung mit einer altersangepassten Prävalenz von 6,4 /100.000 Einwohner (Schrag, Ben-Shlomo et al. 1999). In Japan und dem UK wurden in den letzten Jahren deutlich höhere Prävalenzen beobachtet (Nath, Ben-Shlomo

et al. 2001, Takigawa, Kitayama et al. 2016). Eine Übersicht über ausgewählte Prävalenzen zwischen 1988 und 2016 ist in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Prävalenzen der PSP-Erkrankung

Autor	Jahr	Gebiet	PSP Kriterien	Rohe Prävalenz (pro 100 000)	Angepasste Prävalenz (pro 100 000)
Golbe et al.	1988	New Jersey, USA	Beobachtung von Patienten	1,4	-
Schrag et al.	1999	London und Kent, UK	NINDS-SPSP	4,9	6,4
Nath et al.	2001	UK, Community Study	NINDS-SPSP	6,5	5,0
Osaki et al.	2011	Kochi, Japan	-	18,0	-
Takigawa et al.	2016	Yonago, Japan	NINDS-SPSP (RS), included PSP subtypes	17,9	17,3

Legende: Die Tabelle zeigt einige ermittelte Prävalenzen der PSP-Erkrankung von 1988 bis 2016. NINDS-SPSP Kriterien, National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for PSP. Die NINDS-SPSP Kriterien (Litvan, Agid et al. 1996) waren vor den MDS-PSP Kriterien (Höglinger, Respondek et al. 2017) die gültigen Diagnosekriterien und schlossen Patienten mit einem Richardson-Syndrom (PSP-RS) ein;

Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 63 Jahre (Litvan, Mangone et al. 1996, Nath, Ben-Shlomo et al. 2001). Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen (Golbe, Davis et al. 1988, Williams, de Silva et al. 2005). Die PSP ist eine schnell fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung, die innerhalb weniger Jahre (durchschnittliche Erkrankungsdauer 6,9 – 8,7 Jahre) zum Tode führt (Respondek, Stamelou et al. 2014, Coyle-Gilchrist, Dick et al. 2016). Die häufigste Todesursache sind Aspirationspneumonien, die aufgrund der fortschreitenden Dysphagie bei PSP-Patienten auftreten (Litvan, Mangone et al. 1996, Levin, Kurz et al. 2016).

1.1.2 Pathologie

Die PSP zählt zu den frontotemporalen Lobärdegenerationen und wird neuropathologisch zu den primären Tauopathien gezählt (Rösler, Tayanian Marvian et al. 2019).

Tauopathien entstehen durch intra- und transzelluläre Ablagerungen abnorm phosphorylierter Tauproteine (Cowan and Mudher 2013, Levin, Kurz et al. 2016). Die Veränderung der

Proteinstruktur und die damit verbundene Fehlfaltung und Aggregation führt zu Zelldegeneration und Ausbreitung der abnormen Proteine in anatomisch nahen Gehirnareale (Lim and Yue 2015).

Physiologisch reguliert das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau (MAPT) den Transport in Axonen und trägt wesentlich zur Stabilisierung von Mikrotubuli in Axonen bei (Lee, Goedert et al. 2001). Das *MAPT*-Gen auf Chromosom 17q21 kodiert für das Tau Protein und über alternatives Spleißen können sechs verschiedene Isoformen hergestellt werden (Lee, Goedert et al. 2001). Dabei entstehen 3R- und 4R-Isoformen. Das R steht für den englischen Begriff „Repeat“ und beschreibt die Anzahl der Wiederholungen des Exons 10 (Rösler, Tayaranian Marvian et al. 2019). Die Bestandteile der Tauaggregate dienen der Einteilung in 3R Tau, 4R Tau, und Mischformen mit 3R/4R Tau (Rösler, Tayaranian Marvian et al. 2019).

Post mortem sind in erkrankten Gehirnarealen von PSP-Patienten vor allem 4R Tau Aggregate nachweisbar (Rösler, Tayaranian Marvian et al. 2019). Diese 4R Tau Aggregate sind in Astrozyten (sogenannte „tufted astrocytes“), neurofibrillären Bündeln (NFTs) und Neuropilfäden in typischer Verteilung in den Basalganglien und im Hirnstamm zu finden (Hauw, Daniel et al. 1994). Auch in Oligodendrozyten sind Aggregate, die zum großen Teil aus 4R Tau bestehen, (sogenannte „coiled bodies“) nachweisbar (Ferrer, López-González et al. 2014, Kovacs 2015). In den Basalganglien sind als weitere Pathologien Atrophien im Nucleus subthalamicus, Akkumulationen von Pigmenten und Sphäroiden (kugelförmige Aggregate) im Globus Pallidus und der Substantia Nigra zu finden (Kovacs 2015). Zudem zeigen sich im Kleinhirn Degenerationen des Nucleus dentatus (Kovacs 2015).

Die PSP wird somit der Gruppe der 4R Tauopathien zugeordnet (Rösler, Tayaranian Marvian et al. 2019). In **Abbildung 1-1** ist die Gruppe der primären Tauopathien dargestellt.

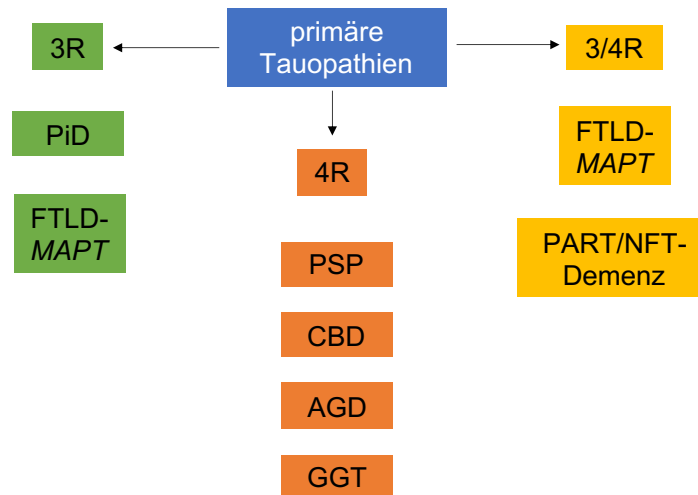


Abbildung 1-1: Die Grafik stellt die Gruppe der primären Tauopathien dar. Die Abbildung wurde in Anlehnung an Rösler, Tayanian Marvian et al. (2019) erstellt. **3R:** PiD, Pick Krankheit; FTLN-MAPT, taupositive frontotemporale Lobärdegeneration; **4R:** PSP, Progressive Supranukleäre Blickparese; CBD, kortikobasale Degeneration; AGD, Silberkörnchenkrankheit (argyrophilic grain disease); GGT globuläre gliale Tauopathie, **3/4R:** FTLN-MAPT, taupositive frontotemporale Lobärdegeneration; PART/NFT-Demenz, primäre altersbedingte Tauopathie / neurofibrilläre Tangle-dominante Altersdemenz;

1.1.3 Ätiopathogenese

Die PSP wird als sporadische Erkrankung gesehen (Höglinger, Respondek et al. 2017). Die Ursache der PSP ist noch unklar, jedoch konnten in den letzten Jahren einige Faktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko für eine Erkrankung mit PSP einhergehen.

Als **Umweltfaktoren** waren ein geringeres Bildungsniveau und das Trinken von Brunnenwasser mit einem höheren Risiko für PSP verbunden (Litvan, Lees et al. 2016). Ebenfalls der Gebrauch von Schusswaffen und traumatische Hirnverletzungen waren mit einem erhöhten Risiko für PSP assoziiert (Kelley, Checkoway et al. 2018).

Beim Verzehr von tropischen Früchten, die einen hohen Anteil an **Annonacin**, einem mitochondrialen Komplex-I Inhibitor, enthalten, wurde ein vermehrtes Auftreten atypischer Parkinsonsyndrome in der Karibik (Guadeloupe) beobachtet, unter anderem PSP (Caparros-Lefebvre, Sergeant et al. 2002, Escobar-Khondiker, Höllerhage et al. 2007, Lannuzel, Ruberg et al. 2008).

Verschiedene **Mutationen des MAPT-Gens** wurden bei Patienten mit PSP beschrieben (Rohrer, Paviour et al. 2011, Ogaki, Li et al. 2013). Der Haplotyp H1 geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von PSP einher (Baker, Litvan et al. 1999, Höglinger, Respondek et al. 2017).

Ebenso konnte gezeigt werden, dass **oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion** und **metabolische Veränderungen** im Kleinhirn eine Rolle bei der Entstehung von PSP spielen (Swerdlow, Golbe et al. 2000, Park, Albers et al. 2001, Cantuti-Castelvetri, Keller-McGandy et al. 2002).

1.1.4 Atypische Parkinsonsyndrome

Die PSP wird klinisch zum Formenkreis der atypischen Parkinsonsyndrome gezählt. Diese haben neben spezifischen Symptomen, die Präsentation von typischen Parkinsonsymptomen gemeinsam. Zu diesen zählen die Bradykinese, der Tremor, der Rigor und die posturale Instabilität (Hacke 2016). Im Gegensatz zum idiopathischen Parkinsonsyndrom ist häufig ein früher dementieller Beginn und ein geringes Ansprechen auf Levodopa (L-DOPA) bei den atypischen Parkinsonsyndromen zu finden (Levin, Kurz et al. 2016). Zu dieser Gruppe zählen die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), die Multisystematrophie (MSA), die Kortikobasale Degeneration (CBS) und die Demenz mit Lewy Körperchen (DLK) (Levin, Kurz et al. 2016). Die atypischen Parkinsonsyndrome unterscheiden sich in ihrer zugrundeliegenden Ätiologie. Die PSP und CBS zählen zu den primären Tauopathien, die durch Ablagerung des Tau-Proteins definiert sind (Levin, Kurz et al. 2016). Die DLK und die MSA zählen zu den Synucleinopathien, die durch Ablagerung des alpha-Synucleins definiert sind (Levin, Kurz et al. 2016). Je nach Lokalisation der Proteinablagerung im Gehirn unterscheidet sich die klinische Symptomatik der atypischen Parkinsonsyndrome (Levin, Kurz et al. 2016).

1.1.5 Klinisches Spektrum der PSP

Das klinische Syndrom der PSP umfasst neben dem klassischen Richardson-Syndrom (PSP-RS) ein weites Spektrum an Syndromen, die in unter dem Begriff klinische PSP Varianten („variant PSP syndromes“, vPSP) zusammengefasst werden (Respondek, Stamelou et al. 2014, Respondek, Kurz et al. 2017).

Die wichtigsten Symptome der PSP-Erkrankung sind in **Abbildung 1-2** dargestellt. Sie unterscheiden sich in ihrer Spezifität für einzelne PSP-Syndrome (Respondek, Kurz et al. 2017).

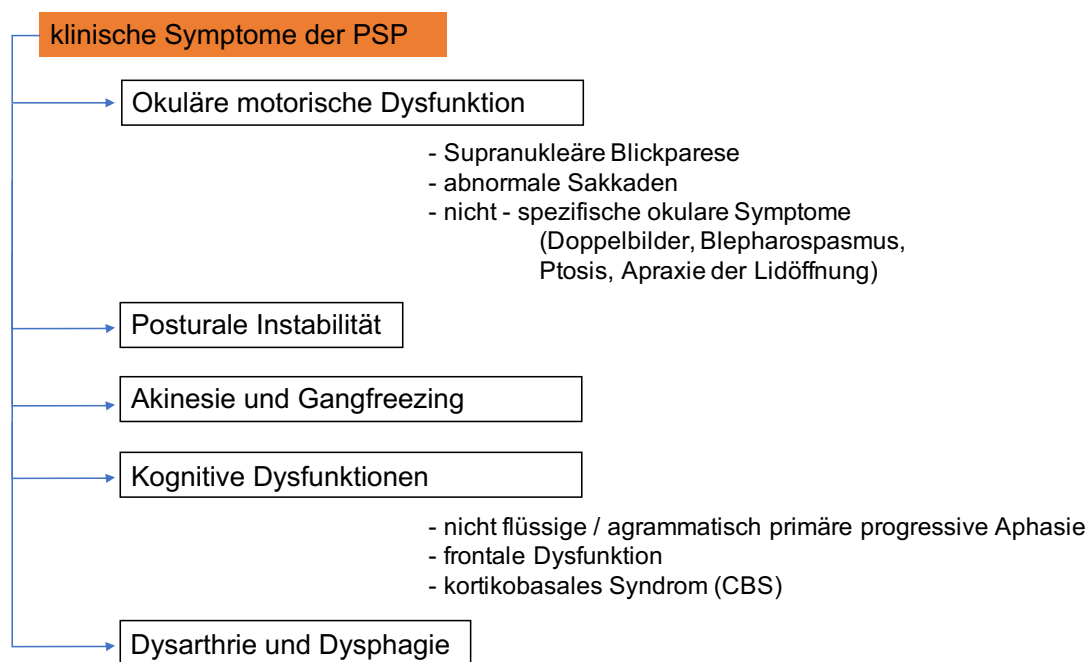


Abbildung 1-2: Klinische Symptomatik der PSP (Respondek, Kurz et al. 2017).

PSP Richardson-Syndrom (PSP-RS)

Das klassische Richardson-Syndrom (PSP-RS) wurde 1963 erstmals anhand von acht Patienten beschrieben (Richardson, Steele et al. 1963). Die supranukleäre vertikale Blickparese, die Dysarthrie, die Dystonie und Rigidity des Nacken und Rumpfes und zerebelläre sowie pyramidale Symptome wurden beim PSP-RS beschrieben (Steele, Richardson et al. 1964). Aktuell zählen zu den klassischen Hauptsymptomen des PSP-RS eine frühe posturale Instabilität, verlangsamte vertikale Sakkaden, die vertikale supranukleäre Blickparese, die namensgebend für die Erkrankung war, sowie frontale Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen, pseudobulbäre Symptome, wie Dysphagie und eine hypokinetisch spastische Dysarthrie, axial prädominanter Parkinsonismus und ein geringes Ansprechen auf L-DOPA (Respondek, Stamelou et al. 2014, Levin, Kurz et al. 2016). Zu den frühen okularen Symptomen zählen ebenso nicht-spezifische okuläre Symptome, wie Verschwommensehen, Doppelbilder und Lidapraxie (Respondek, Kurz et al. 2017). Der Krankheitsverlauf der PSP-RS schreitet schneller voran als bei anderen PSP-Syndromen, wie dem PSP mit Parkinsonismus (PSP-P) oder dem PSP mit progredientem Gangfreezing (PSP-PGF) (Shoeibi, Litvan et al. 2019). In einer multizentrischen retrospektiven Studie wurden nur 24 % der Autopsie bestätigten PSP-Patienten innerhalb der ersten zwei Krankheitsjahre dem PSP-RS zugeordnet (Respondek, Stamelou et al. 2014).

Klinische PSP Varianten (vPSP)

Bei einem weitaus größeren Teil der PSP-Patienten ist der Beginn durch Symptome gekennzeichnet, die nicht dem Richardson-Syndrom entsprechen, und daher als klinische PSP Varianten (vPSP) bezeichnet werden (Respondek, Stamelou et al. 2014). Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln sich aber auch bei den vPSP die spezifischen Hauptsymptome des PSP-RS: die supranukleäre Blickparese und die posturale Instabilität (Respondek, Kurz et al. 2017). Um in Zukunft krankheitsmodifizierende Therapien einsetzen zu können, ist eine frühe Diagnose der PSP und der vPSP unerlässlich. Folgende Syndrome können neben dem PSP-RS anhand der MDS-PSP Kriterien (Höglinger, Respondek et al. 2017) diagnostiziert werden:

Die **PSP mit Parkinsonismus (PSP-P)** ist mit bis zu 35 % das zweithäufigste Syndrom (Respondek, Stamelou et al. 2014). Es wurde von Williams, de Silva et al. (2005) erstmals beschrieben. Klinisch manifestiert sich die PSP-P durch ein Parkinson-Syndrom, das durch asymmetrischen Beginn, Tremor und moderatem Ansprechen auf L-DOPA gekennzeichnet ist (Williams, de Silva et al. 2005). Der Krankheitsverlauf des PSP-P ist im Vergleich zum PSP-RS deutlich langsamer (Shoeibi, Litvan et al. 2019).

Die **PSP mit progredientem Gangfreezing (PSP-PGF)** manifestiert sich primär durch Gang- oder Sprechfreezing, das eine L-DOPA Resistenz ausweist (Compta, Valldeoriola et al. 2007, Williams, Holton et al. 2007). Unter Gang- oder Sprechfreezing werden kurze, plötzlich auftretende Gang- oder Sprechblockaden verstanden (Levin, Kurz et al. 2016).

Beim **PSP mit prädominanter frontaler Präsentation (PSP-F)** stehen Verhaltensveränderungen, wie Agitation, Irritabilität, Persönlichkeitsveränderungen und frontotemporale Demenz im Vordergrund (Litvan, Mangone et al. 1996, Donker Kaat, Boon et al. 2007, Han, Kim et al. 2010, Hassan, Parisi et al. 2012).

Die **PSP mit prädominanter okulomotorischer Dysfunktion (PSP-OM)** präsentiert sich durch abnorme Sakkaden, supranukleärer Blickparese und nicht-spezifisch okuläre Symptome (Respondek, Stamelou et al. 2014, Respondek, Kurz et al. 2017).

Die **PSP mit prädominantem kortikobasalem Syndrom (PSP-CBS)** manifestiert sich durch kortikale Symptome, wie orobukkale Apraxie oder Gliedmaßenapraxie, kortikal sensorische Defizite und Alien-Limb-Phänome in Verbindung mit extrapyramidalen Symptomen wie Rigidity, Akinesie und Myoklonien der Extremitäten (Tsuboi, Josephs et al. 2005, Josephs, Petersen et al. 2006, Ling, de Silva et al. 2014, Höglinger, Respondek et al. 2017).

Die **PSP mit prädominanter posturaler Instabilität (PSP-PI)** ist durch frühe posturale Instabilität und Stürze gekennzeichnet, während Blickparesen bzw. verlangsamte Sakkaden fehlen (Respondek, Stamelou et al. 2014).

Die **PSP mit prädominanter Sprach- und Sprechstörung (PSP-SL)** präsentiert sich mit einer nicht-flüssig progredienten Aphasie und / oder Sprechapraxie (Höglinger, Respondek et al. 2017).

1.1.6 Klinische Meilensteine der PSP-Erkrankung

Klinische Meilensteine einer Erkrankung stellen wichtige Schritte in der Entwicklung des natürlichen Krankheitsverlaufs dar. Sie haben Auswirkungen auf die Lebensqualität, Funktionalität bei Aktivitäten des täglichen Lebens und Mortalität des Patienten. Es existiert kein einheitlicher Konsens in der Definition klinischer Meilensteine. In bisherigen Studien wurden oft retrospektiv Krankheitsakten und medizinische Daten ausgewertet, um klinische Meilensteine von PSP-Patienten zu definieren (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Lee and Koh 2012, Wiblin, Durcan et al. 2019).

O'Sullivan, Massey et al. (2008) definierten 7 Meilensteine für Patienten mit PSP: häufige Stürze („frequent falling“ 82 %), kognitive Einschränkungen („cognitive disability“ 52 %), Sprachstörungen („unintelligible speech“ 38 %), schwere Schluckstörung („severe dysphagia“ 33 %), Rollstuhlpflichtigkeit („dependence of wheelchair for mobility“ 46 %), Verwendung von Urinkatheter („urinary catheters“ 26 %) und die Notwendigkeit einer stationären oder pflegerischen Versorgung („residential or nursing home care“ 26 %).

Lee and Koh (2012) beschrieben 5 klinische Meilensteine: häufige Stürze („frequent falling“ 71 %), Schluckstörung („dysphagia“ 43 %), Sprechstörung („dysarthria“ 36 %), Urininkontinenz („urinary incontinence“ 21 %) und Rollstuhlpflichtigkeit („dependence on wheelchair for mobility“ 7 %).

Wiblin, Durcan et al. (2019) definierten folgende Meilensteine: Stürze („falls“ 92 %), Sprechstörung („speech“ 75 %), akute Krankenhauseinweisungen („acute admissions“ 54 %), Katheter („catheter“ 17 %), Rollstuhlpflichtigkeit („wheelchair“ 50 %) und Schluckstörungen („swallowing“ 50 %).

Als erster klinischer Meilenstein bei PSP-Patienten wurden häufige und frühe Stürze beschrieben (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Wiblin, Durcan et al. 2019). Diese traten im Median 18,5 Monate vor Diagnosestellung auf (Wiblin, Durcan et al. 2019).

1.1.7 Meilensteine zur Prognoseabschätzung der PSP-Patienten

Golbe, Ohman-Strickland et al. (2020) entwickelten ein Messinstrument zur prognostischen Abschätzung des Krankheitsverlaufes der PSP. Die Abschätzung der Prognose erfolgt anhand von 13 Meilensteinen. Das Messinstrument wurde vor allem für das PSP-RS entwickelt. Die Meilensteine wurden aus einzelnen Antwortkategorien und teilweise kombinierten Testelementen der PSPRS entwickelt (Golbe, Ohman-Strickland et al. 2020). Zusätzlich wurde als Meilenstein „Tod“ in das Messinstrument mitaufgenommen. In **Tabelle 2** sind die 13 Meilensteine dargestellt, die zur Prognoseabschätzung verwendet werden.

Tabelle 2: Die 13 Krankheitsmeilensteine als prognostische Referenz für PSP-Patienten

Meilensteine	Definition und Punkteverteilung
0. Stadium 0 (= 0 Punkte)	Die Definition der Stadien 0 bis 5 bezieht sich auf die Kombination folgender PSPRS Testelemente:
1. Stadium 1 (= 1 - 4 Punkte)	- Dysphagie flüssiger Nahrung (4 Punkte)
2. Stadium 2 (= 5 - 8 Punkte)	- Dysphagie fester Nahrung (4 Punkte)
3. Stadium 3 (= 9 - 12 Punkte)	- Gang (4 Punkte)
4. Stadium 4 (= 13 - 15 Punkte)	- Zurückgehen zum Stuhl (4 Punkte)
5. Stadium 5 (= 16 Punkte)	
6. Schwere Dysphagie bei flüssiger Nahrung	> 2 Punkte
7. Schwere Dysphagie bei fester Nahrung	> 2 Punkte
8. Schwere Dysarthrie	> 2 Punkte (fast alle Wörter unverständlich)
9. Schwere Blickparese	> 8 Punkte (Aufwärts-, Abwärts- und Seitwärtsblick)
10. Schwere Bradykinese	> 3 Punkte (benötigt Hilfe beim Aufstehen)
11. Schwere posturale Instabilität	> 2 Punkte (Gehhilfe erforderlich)
12. Kognitive Einschränkungen	> 4 Punkte (moderate Desorientierung und Bradyphrenie)
13. Tod	Bericht durch die Angehörigen

Legende: Die Tabelle zeigt die 13 Krankheitsmeilensteine, die Golbe, Ohman-Strickland et al. (2020) zur Abschätzung der Prognose von PSP-Patienten definiert haben. Die Punktevergabe für die Meilensteine entsprechen der Bewertung der PSPRS Antwortkategorien. Tabelle angelehnt an Golbe, Ohman-Strickland et al. (2020).

Die definierten Meilensteine sind folgende: Stadium 0 bis 5 (Kombination aus mehreren Elementen), schwere Dysphagie flüssiger Nahrung, schwere Dysphagie fester Nahrung, schwere Dysarthrie, schwere Blickparese, schwere Bradykinese, schwere posturale Instabilität, kognitive Einschränkungen, Tod (Golbe, Ohman-Strickland et al. 2020). Das Tool zur Prognoseabschätzung (in Jahren) ist in der Publikation von Golbe, Ohman-Strickland et al. (2020) veröffentlicht.

1.1.8 Diagnosestellung der PSP

Zur aktuellen Diagnosestellung der PSP werden die Kriterien der Movement Disorder Society für PSP (MDS-PSP Kriterien) angewandt (Höglinger, Respondek et al. 2017).

Vor den MDS-PSP Kriterien wurden die Kriterien des National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for PSP (NINDS-SPSP) zur Diagnosestellung der PSP verwendet (Litvan, Agid et al. 1996). Die klinische Diagnose einer „probable PSP“ konnte nach dem Auftreten einer vertikalen supranukleären Blickparese und bei posturaler Instabilität und Stürzen innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn gestellt werden (Litvan, Agid et al. 1996). Die klinische Diagnose einer „possible PSP“ konnte gestellt werden, wenn eine supranukleäre Blickparese oder die Kombination von posturaler Instabilität und Stürzen innerhalb eines Jahres nach Krankheitsbeginn sowie langsame vertikalen Sakkaden auftraten (Litvan, Agid et al. 1996). Die NINDS-SPSP Kriterien haben eine exzellente Spezifität für die „probable PSP“ (Josephs and Dickson 2003, Osaki, Ben-Shlomo et al. 2004), jedoch ist die Sensitivität für andere PSP-Syndrome gering (Respondek, Roeber et al. 2013, Respondek, Stamelou et al. 2014). Aus diesem Grund wurden neue Diagnostikkriterien entwickelt (Höglinger, Respondek et al. 2017).

Die neuen MDS-PSP Diagnosekriterien schließen neben den Domänen okulomotorische Dysfunktion und posturale Instabilität, auch Akinesie (Gangfreezing, Parkinsonismus) und kognitive Dysfunktionen (Sprachdysfunktionen, frontale Präsentation, Verhaltensveränderungen) mit ein, um neben dem PSP-RS auch das breite Spektrum der vPSP Syndrome früh erfassen zu können (Höglinger, Respondek et al. 2017). Die MDS-PSP Kriterien weisen eine höhere Sensitivität als die NINDS-SPSP Kriterien auf (Ali, Martin et al. 2019).

Die definitive Diagnose einer PSP kann erst post mortem mithilfe morphologischer, biochemischer und genetischer Analysen gestellt werden (Litvan, Agid et al. 1996, Litvan, Haw et al. 1996, Dickson 1999, Höglinger, Melhem et al. 2011).

1.1.9 Therapie und Behandlungsmöglichkeiten

Aktuell stehen für die Behandlung der PSP nur symptomatische und multidisziplinäre Ansätze zur Verfügung. Zur Verbesserung der Akinese und des Rigors kann L-DOPA eingesetzt werden (Levin, Kurz et al. 2016). Insbesondere bei der Behandlung des PSP-P ist in den ersten 2 bis 3 Jahren mit einem moderaten Ansprechen zu rechnen (Williams, de Silva et al. 2005, Stamelou and Höglinger 2016). Zusätzlich kann Amantadin zu einer Verbesserung der akinetisch-rigiden Symptomatik führen (Levin, Kurz et al. 2016). Auch der Einsatz von Coenzym Q10 kann milde Verbesserungen der motorischen und neuropsychologischen Symptomatik erzielen (Levin, Kurz et al. 2016). Physikalisch multidisziplinäre, motorisch-kognitive Therapien können ebenfalls das klinische Outcome der PSP-Patienten verbessern (Clerici, Ferrazzoli et al. 2017).

Zurzeit werden neue krankheitsmodifizierende Therapieansätze für die PSP und andere Tauopathien erforscht (Rösler, Costa et al. 2020). Ansatzpunkte sind die Modulation und Inhibierung der post-translationalen Modifikation des Tau-Proteins (Phosphorylierung und Acetylierung) (Ferrer, Barrachina et al. 2002), Mikrotubuli stabilisierende Agentien (Magen, Ostritsky et al. 2014) oder Tau-Immuntherapien (Asuni, Boutajangout et al. 2007, Bi, Ittner et al. 2011, Selenica, Davtayan et al. 2014). Auch im Bereich der Antisense-Nukleotid Therapien sind neue Studien mit dem Antisense-Oligonukleotid NIO752 geplant (NCT04539041). Bisherige Studien mit krankheitsmodifizierendem Ansatz konnten keine Wirksamkeit in den klinischen Endpunkten zeigen. Dazu gehören die TAUROS-Studie mit dem GSK-3 Inhibitor (Glykogensynthase-Kinase 3), Tideglusib (Tolosa, Litvan et al. 2014), eine Studie mit dem Mikrotubuli stabilisierende Neuropeptid Davunetide (Boxer, Lang et al. 2014), sowie die Tau-Antikörperstudien ARISE (Höglinger, Litvan et al. 2021) und PASSPORT (NCT03068468).

1.2 Messinstrumente für klinische Studien

Neben der Diagnostik von Erkrankungen spielt die Messung des Krankheitsverlaufs eine wichtige Rolle für die Forschung und den klinischen Alltag. Vor allem für klinische Studien werden Messmethoden zur Erprobung neuer Medikamente und Therapien benötigt, um die Effizienz und Wirksamkeit neuer Therapien zu bestimmen. Dazu werden Biomarker, bildgebende Verfahren oder Messinstrumente wie Skalen herangezogen.

Derzeit können zur Messung des Krankheitsverlaufes der PSP Bewertungsskalen und die MRT-Volumetrie, ein bildgebendes Verfahren (Höglinger, Schöpe et al. 2017), als primäre und sekundäre Endpunkte in klinische Studien eingesetzt werden. Mit der MRT-Volumetrie kann die jährliche prozentuale Volumenänderung des dritten Ventrikels, des Mittelhirns und

Frontallappens von PSP-Patienten sensitiv gemessen werden (Höglinger, Schöpe et al. 2017). Es gibt zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit noch keinen Biomarker der als dynamisches Messinstrument für neue gezielte Therapien (Target Therapie) eingesetzt werden kann (Boxer, Yu et al. 2017). Aus diesem Grund werden häufig Bewertungsskalen, wie zum Beispiel die PSPRS, verwendet (Boxer, Lang et al. 2014, Tolosa, Litvan et al. 2014).

1.2.1 Anwendung von Bewertungsskalen bei klinischen Studien

Bewertungsskalen (engl.: „rating scale“) finden breite Anwendung in der Klinik und in der Forschung. Diese standardisierten Instrumente sind für die Datenerhebung unerlässlich. Sie bestehen im Allgemeinen aus mehreren Testelementen, Aufgaben oder Fragen (engl.: „item“), die unterschiedliche Antwortformate (zum Beispiel offene oder geschlossene Fragen) und Bewertungssysteme aufweisen.

In der Medizin werden spezifische Skalen eingesetzt, um den Istzustand einer Erkrankung zu messen und den Verlauf des Krankheitsprogresses standardisiert zu dokumentieren. Zudem dient die erreichte Gesamtpunktzahl der Einschätzung des Krankheitsstadiums des Patienten. In der Forschung können Bewertungsskalen als Messinstrumente zur Bestimmung von primären und sekundären Endpunkten verwendet werden, um Unterschiede zwischen Placebo- und Interventionsgruppe zu detektieren.

Die Verwendung von Skalen als Erfolgsmessung für klinische Studien wird auch kritisch betrachtet. Für Phase-II- und Phase-III-Studien werden exakte Messmethoden benötigt, um die klinische Sicherheit und Wirksamkeit der Medikamente für Patienten zu erfassen. Bewertungsskalen erlauben Vergleiche von Gruppen, zum Beispiel in Bezug auf die Veränderung einer Krankheitsprogression innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens, lassen jedoch keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Effizienz beim Individuum zu (McHorney and Tarlov 1995). Darüber hinaus kann die Beurteilung der Validität, die Bewertung welche Inhalte das Messinstrumentes misst, Probleme bereiten. (Hobart, Cano et al. 2007)

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt für klinische Studien Bewertungsskalen, deren Fokus patientenorientiert ist und deren Messungen reliabel und valide sind (United States Food and Drug Administration 2006). Die Patient-reported Outcome Messinstrumente (PROMs) sollen den Therapieerfolg aus Sichtweise des Patienten messen, ohne Evaluation oder Input von Angehörigen oder Ärzten (United States Food and Drug Administration 2006). Dadurch soll die Messbarkeit der Behandlungseffekte, die nur vom Patienten berichtet werden können, verbessert werden und ein besseres Verständnis für die Perspektive des Patienten erreicht werden (United States Food and Drug Administration

2006). Die Europäische Arzneimittel-Agentur („European Medicines Agency“, EMA), sowie weitere Institutionen, empfehlen die Nutzung von Instrumenten zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität („Health-Related Quality of Life“, HRQL), die die Perspektive des Patienten in Vordergrund rückt (Radoschewski 2000, European Medicines Agency 2006).

Neben der Evaluation der Bewertungsskalen in Bezug auf Reliabilität, Validität und dem Patientenfokus, sollte eine Änderungssensitivität, eine Veränderung der Krankheitsprogression über die Zeit, messbar sein (Stamelou, Schöpe et al. 2016). Nicht unerheblich für die Bedeutung der Bewertungsskalen in der Forschung und im klinischen Alltag sind darüber hinaus die klinische Praktikabilität und der Zeitaufwand, die zur Erhebung der Bewertungsskalen notwendig sind (Lim, Lim et al. 2020, Respondek, Piot et al. 2020).

Bei der Anwendung von Bewertungsskalen bei PSP-Patienten sind Skalen zu unterscheiden, die spezifisch für die PSP entwickelt wurden und solche, die eine breite Anwendung bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern finden.

1.3 Krankheitsspezifische Skalen für PSP

Zu den spezifisch für die PSP entwickelten Skalen gehören die Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS) (Golbe and Ohman-Strickland 2007), die PSP-Quality of Life Scale (PSP-QoL) (Schrag, Selai et al. 2006), die PSP-Clinical Deficits Scale (PSP-CDS) (Piot, Schweyer et al. 2020) und die Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS) (Payan, Viallet et al. 2011). In der klinischen Forschung ist bisher vor allem die PSPRS (Stamelou, Schöpe et al. 2016) etabliert. Sie kommt unter anderem als primärer Endpunkt für die oben genannten krankheitsmodifizierenden Therapiestudien zum Einsatz. Die Evaluation der PSPRS zeigt, dass die Bewertungsskala geeignet ist, Veränderung über die Zeit signifikant zu messen (Stamelou, Schöpe et al. 2016).

1.3.1 Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS)

Die PSPRS wurde anhand longitudinaler Daten von PSP-Patienten im Zeitraum zwischen 1994 bis 2005 entwickelt (Golbe and Ohman-Strickland 2007).

Die PSPRS besteht aus 28 Testelementen, die in folgende 6 Kategorien gruppiert sind: Evaluierung der täglichen Aktivitäten („daily activities (by history)“), geistige Fähigkeiten („mentation exam“), Sprache und Schlucken („bulbar exam“), Augenbewegungen („ocular motor exam“), Gliedmaßen („limb exam“) und Gang und Körperstamm („gait exam“) (Golbe and Ohman-Strickland 2007).

Das Antwortformat der PSPRS besteht aus drei oder fünf vorformulierten Antworten pro Testelement. Die Abstufungen der Antwortkategorien ergeben sich aus der jeweiligen Beeinträchtigung des PSP-Patienten. Sechs Testelemente werden mit einem Bewertungssystem von 0 bis 2 Punkten bewertet und 22 Testelemente mit einem Bewertungssystem von 0 bis 4 Punkten. Insgesamt können maximal 100 Punkte vergeben werden. Für die Kategorie „daily activities (by history)“ können 24 Punkte vergeben werden, für die Kategorie „mentation exam“ 16 Punkte, für die Kategorie „bulbar exam“ 8 Punkte, für die Kategorie „ocular motor exam“ 16 Punkte, für die Kategorie „limb exam“ 16 Punkte und für die Kategorie „gait exam“ insgesamt 20 Punkte. Je höher die erreichte Gesamtpunktzahl, desto schwerer die Beeinträchtigung des Patienten. Die ersten zwei Kategorien („daily activities (by history)“ und „mentation exam“) werden in Bezug auf mögliche Einschränkungen der täglichen Aktivitäten anamnestisch von Experten evaluiert. Die weiteren motorischen Kategorien werden in der klinisch-neurologischen Untersuchung von Experten erfasst und bewertet. Um eine korrekte Anwendung der PSPRS zu gewährleisten, wurden Instruktionen zur Erhebung der einzelnen Testelemente für Experten verfasst. (Golbe and Ohman-Strickland 2007)

Die PSPRS wurde als ein Instrument zur Messung der Progression des natürlichen Krankheitsverlaufes der PSP und zur Bestimmung der Prognose der PSP-Erkrankung für den klinischen Alltag entwickelt. Golbe and Ohman-Strickland (2007) inkludieren auch weniger häufig auftretende Symptome, wie Tremor oder Dystonie, um möglichst alle Bereiche der Erkrankung abzudecken, die im Krankheitsverlauf auftreten können. Symptome und Einschränkungen, von denen Patienten häufig betroffen sind, wie Gang- und Gleichgewichtsstörungen oder okulomotorische Dysfunktionen, werden durch mehrere Testelemente abgebildet. (Golbe and Ohman-Strickland 2007)

In der Originalarbeit wurden einige klinimetrische Eigenschaften der Skala analysiert. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) der Interrater-Reliabilität betrug 0,86 (CI: 0,65-0,98). Die Testelemente wurden mithilfe einer Faktorenanalyse mit Varimax Rotation auf 5 Faktoren geladen. Die Inhaltsvalidität konnte aufgrund eines fehlenden Goldstandards nicht untersucht werden. Für die kriterienbezogene Validität wurde die Krankheitsprogression anhand einer Kaplan-Meier-Kurve analysiert. In der Originalarbeit konnte bei der Beobachtung des natürlichen Krankheitsverlaufes eine Progressionsrate von 8,7 (SD \pm 10,9) Punkten pro Jahr berechnet werden. (Golbe and Ohman-Strickland 2007)

Die ersten sieben Testelemente der Kategorie tägliche Aktivitäten werden durch Befragung der Patienten und Angehörigen erfasst (Golbe and Ohman-Strickland 2007). Die Selbsteinschätzung des Patienten geht somit direkt in die Bewertung der Alltagsaktivitäten mit

ein. Die weiteren Elemente werden durch Experten bewertet, wobei teilweise ein Training für die korrekte Erhebung notwendig ist, um eine sichere Evaluation und Standardisierung sicherzustellen (Hall, Forjaz et al. 2015). Die motorischen Kategorien der PSPRS wurden von Hall, Stebbins et al. (2015) mithilfe von Videotaps validiert. Durch die Entfernung der Elemente Dystonie der Gliedmaßen, Tremor und Dysphagie konnte die interne Konsistenz der motorischen Skala verbessert werden (Hall, Stebbins et al. 2015).

Die PSPRS wurde primär nicht als Messinstrument für Studien entwickelt, fand jedoch breite Anwendung in verschiedenen interventionellen Studien zur Messung primärer oder sekundärer Endpunkte (NCT03068468, Stamelou, Reuss et al. 2008, Boxer, Lang et al. 2014, Tolosa, Litvan et al. 2014, Höglinger, Respondek et al. 2017, Höglinger, Litvan et al. 2021). Eine Fallzahl von 49 PSP-Patienten pro Studienarm war in der TAUROS Studie (Tolosa, Litvan et al. 2014) mit der PSPRS als Progressionsmaßstab ausreichend, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren (Stamelou, Schöpe et al. 2016). Aufgrund dessen wird die PSPRS zur Messung der Krankheitsprogression für klinische Studien empfohlen (Stamelou, Schöpe et al. 2016). Wenngleich die PSPRS als Messinstrument empfohlen wird (Hall, Forjaz et al. 2015), bietet sie dennoch Verbesserungspotential, das in dieser Arbeit aufgezeigt werden soll. Die vollständige PSPRS ist im Anhang dargestellt.

1.3.2 PSP-Quality of Life Scale (PSP-QoL)

Die PSP-QoL besteht aus 45 Testelementen, die in zwei Gruppen unterteilt werden: physikalische Fähigkeiten (22 Testelemente) und geistige Fähigkeiten (23 Testelemente). Das Ziel der Skala ist eine Evaluierung der Lebensqualität der PSP-Patienten. Die PSP-QoL kann selbstständig vom Patienten oder Angehörigen bearbeitet werden und benötigt durchschnittlich 30 Minuten. (Schrag, Selai et al. 2006)

Die Skala fand bisher nur in wenigen Studien als Patient-reported Outcome Messinstrument Anwendung (Hall, Forjaz et al. 2015).

In einem kleinen Datensatz mit insgesamt 15 Patienten konnte eine Korrelation zwischen der PSP-QoL und der PSPRS gezeigt werden (Higginbotham, Johnson et al. 2016). In der Validierung der italienischen Version der PSP-QoL konnte eine moderate Korrelation mit Messinstrumenten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) wie dem European Quality of Life questionnaire (EQ-5D) und zwischen weiteren Skalen, der PSPRS, der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und der Schwab und England Scale (SEADL) gezeigt werden

(Picillo, Cuoco et al. 2019). In der Arbeit von Piot, Schweyer et al. (2020) korrelierte die PSP-Clinical Deficits Scale (PSP-CDS) mit der PSPRS und der PSP-QoL.

1.3.3 PSP-Clinical Deficits Scale (PSP-CDS)

Die PSP-CDS besteht aus 7 Kategorien: Akinesie und Rigidität, Bradyphrenie, Kommunikation, Dysphagie, Augenbewegungen, Geschicklichkeit, Gang und Balance. Als Antwortformat können für jede Kategorie folgende Abstufungen gewählt werden: kein (0 Punkte), mildes (1 Punkt), moderates (2 Punkte) oder schweres Defizit (3 Punkte). (Piot, Schweyer et al. 2020)

Eine Fallzahl von 65 Patienten pro Studienarm scheint ausreichend zu sein, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wenn die PSP-CDS als Progressionsmaß verwendet wird (Piot, Schweyer et al. 2020).

1.3.4 Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS)

Die NNIPPS wurde entwickelt, um die Krankheitschwere und Progression der Patienten mit PSP und MSA zu analysieren (Payan, Viallet et al. 2011). Ein Expertengremium wählte 83 Testelemente aus verschiedenen Skalen, beispielsweise der PSPRS (Golbe and Ohman-Strickland 2007) und der Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn, Elton et al. 1987), aus. Der Zeitaufwand für die Erhebung der Skala beträgt zwischen 30 und 45 Minuten (Hall, Forjaz et al. 2015).

Die NNIPPS-Diagnosekriterien wurden in der Therapiestudie mit Riluzole angewendet und zeigen eine gute Validität der diagnostischen Wahrscheinlichkeit für die PSP und MSA und gegenüber der histopathologischen Untersuchung (Bensimon, Ludolph et al. 2009).

1.4 Nicht krankheitsspezifische Skalen

In der klinischen Forschung werden für die Erfassung der Krankheitsprogression der PSP auch nicht krankheitsspezifische Skalen angewendet. Von den folgenden Skalen wurden die SEADL (Schwab and England 1969), die Unified Parkinsons Disease Rating Scale Part III (UPDRS Part III) (Fahn, Elton et al. 1987) und die Frontal Assessment Battery (FAB) (Dubois, Slachevsky et al. 2000) als Messinstrumente in klinischen Studien verwendet.

1.4.1 The Schwab and England Activities of Daily Living Scale (SEADL)

Die SEADL besteht aus nur einem Element und evaluiert die funktionale Abhängigkeit im Alltag (Schwab and England 1969). Für deren Evaluation können Abstufungen zwischen 100 % (komplett unabhängige Alltagsfunktion) und 0 % (komplette Abhängigkeit in allen Alltagsfunktionen, bettlägerig) vergeben werden (Schwab and England 1969). Die Skala wurde primär zur Beurteilung der Alltagsaktivitäten von Patienten mit einer idiopathischen Parkinson-Erkrankung entwickelt (Schwab and England 1969), findet heute jedoch Anwendung bei mehreren neurologischen Erkrankungen (z.B. PSP, MSA, Parkinson-Erkrankung).

In verschiedenen klinischen Studien mit PSP-Patienten wurde die SEADL zur Bewertung täglicher Aktivitäten verwendet (Stamelou, Reuss et al. 2008, Boxer, Lang et al. 2014, Tolosa, Litvan et al. 2014). Eine Fallzahl von 60 Patienten pro Studienarm scheint ausreichend zu sein, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wenn die SEADL als Progressionsmaß verwendet wird (Stamelou, Schöpe et al. 2016).

1.4.2 Unified Parkinson`s Disease Rating Scale Part III (UPDRS III)

Die UPDRS Part III besteht aus 14 Testelementen und evaluiert die motorischen Defizite der Parkinsonerkrankung (Fahn, Elton et al. 1987), wird aber auch als Bewertungsskala für die PSP verwendet (Cubo, Stebbins et al. 2000, Kroonenberg, Oort et al. 2006). Die Nutzung der UPDRS Part III wird zwar empfohlen, jedoch sind einige spezifische motorische Beeinträchtigungen der PSP nur unzureichend enthalten, wie okulomotorische und bulbäre Dysfunktionen (Hall, Forjaz et al. 2015).

1.4.3 The Frontal Assessment Battery (FAB)

Die FAB enthält sechs Domänen und evaluiert frontale Funktionen, wie Konzeptualisierung, geistige Flexibilität, Bewegungsplanung, Störempfindlichkeit, Inhibitionskontrolle und Autonomie (Dubois, Slachevsky et al. 2000). Die FAB findet Anwendung in Studien für PSP-Patienten (Whitwell, Xu et al. 2012) und wird auch für die Erfassung des Krankheitsverlaufes bei PSP-Patienten empfohlen (Hall, Forjaz et al. 2015).

Mit der FAB als Progressionsmarker konnte bisher jedoch keine signifikante Veränderung innerhalb eines Jahres gemessen werden (Stamelou, Schöpe et al. 2016).

1.4.4 The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Das MoCA besteht aus 11 Testelementen und evaluiert kognitive Dysfunktionen (Nasreddine, Phillips et al. 2005). Das Assessment wird bei verschiedensten Erkrankungen angewendet und dient im klinischen Alltag als Instrument zur Einschätzung kognitiver Dysfunktionen.

In einer Studie in der PSP-Patienten eingeschlossen wurden, zeigt sich eine positive Korrelation zwischen dem MoCA und der PSP-CDS (Piot, Schweyer et al. 2020).

1.4.5 Non-Motor Symptom Scale (NMSS)

Die NMSS beinhaltet 30 Testelemente und evaluiert nicht-motorische Symptome in 9 Domänen der Parkinsonerkrankung (Chaudhuri, Martinez-Martin et al. 2007). Die NMSS korreliert mit der PSPRS und kann ebenso bei PSP-Patienten angewendet werden (Chaithra, Prasad et al. 2020).

1.5 Kritik an der PSPRS

Die Evaluation der PSPRS hat gezeigt, dass der Einsatz der Skala als Endpunkt in Interventionsstudien ein sensibles Maß für die Progression der Erkrankung ist (Stamelou, Schöpe et al. 2016). In einigen Bereichen gibt es jedoch Verbesserungspotential:

- Einige Testelemente erfassen keine klinisch relevanten Aspekte der Erkrankung, oder klinisch wichtige Meilensteine in Bezug auf Lebensqualität, Morbidität und Mortalität für Patienten.
- Die Testelemente unterscheiden sich teilweise deutlich in ihrer Eignung, eine klinische Progression der Erkrankung sensitiv über die Zeit zu messen.
- Einige Bereiche der Erkrankung werden von mehreren Testelementen gleichzeitig abgebildet, da die ursprüngliche Entwicklung der PSPRS unter anderem die besondere Gewichtung bestimmter Symptome zum Ziel hatte (Golbe and Ohman-Strickland 2007). So sind in der PSPRS beispielsweise willkürliche Augenbewegungen dreifach enthalten (Augenbewegung nach oben, Augenbewegung nach unten und Augenbewegungen nach rechts und links).
- Die Testelemente haben ein unterschiedliches Bewertungssystem. Es existieren zwei Antwortformate mit entweder 3 oder 5 Antwortmöglichkeiten, für die maximal 2 oder 4 Punkte vergeben werden können. Dadurch erhalten die Testelemente eine unterschiedliche Gewichtung in der Gesamtevaluation der Skala.

- Die Erhebung der 28 Testelemente der PSPRS erfordert viel Zeit, was in bestimmten Settings eine Herausforderung darstellt. Im Durchschnitt benötigt die Erhebung der PSPRS 13,6 +/- 3,5 Minuten (Piot, Schweyer et al. 2020).

Das Verbesserungspotential der PSPRS wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist eine strukturierte Modifikation der PSPRS, die klinisch bedeutsame Meilensteine für PSP-Patienten abbilden soll, mit der als Progressionsmaß sensitiv Veränderungen gemessen werden können und die zeitsparend einzusetzen ist.

2 Materialien und Methoden

Die verwendeten Methoden und Materialien für die Entwicklung der mPSPRS wurden in verkürzter Version im Movement Disorder Society Journal veröffentlicht (Grötsch, Respondek et al. 2021).

2.1 Entwicklung und Modifizierung der PSPRS

Für die Entwicklung der modifizierten Skala wurde ein Stufenprotokoll erarbeitet:

1. Evaluation klinischer Meilensteine durch Experten der Movement Disorder Society aus Europa.
2. Einteilung der Testelemente in Meilensteine anhand der Expertenbewertung.
3. Entfernung von Testelementen, die nach Expertenevaluation keine klinischen Meilensteine darstellen.
4. Kalibrierung der Antwortmöglichkeiten und Erarbeitung eines einheitlichen Bewertungssystems für die jeweiligen Testelemente.
5. Fallzahlkalkulation der eingeschlossenen Testelemente mit Patientendaten der TAUROS Studie (Tolosa, Litvan et al. 2014).
6. Entfernung von Testelementen, die keine oder nur eine geringe Krankheitsprogression messen.
7. Entfernung von Testelementen, die redundante Bereiche beispielsweise ähnliche Symptome und Aspekte abdecken.
8. Evaluation der modifizierten Skala anhand eines unabhängigen Datensatzes der DescribePSP und ProPSP Registerstudien.
9. Analyse der klinimetrischen Eigenschaften der mPSPRS.
10. Evaluation klinischer Meilensteine aus Sicht von PSP-Patienten.

2.1.1 Ethik

Daten der TAUROS Studie

In die statistischen Berechnungen wurden Patientendaten der TAUROS Studie (Tolosa, Litvan et al. 2014) eingeschlossen. Die Patienten der TAUROS Studie gaben ihr Einverständnis zur Wiederverwendung ihrer Daten im Rahmen der vorliegenden Studie. Die TAUROS Studie wurde zwischen Dezember 2009 und November 2011 in 24 Zentren in Deutschland, Spanien, Großbritannien und den USA durchgeführt und von den lokalen Ethikkomitees genehmigt (Tolosa, Litvan et al. 2014). (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Daten der DescribePSP und ProPSP Kohorten

Für unabhängige Vergleichs-Kalkulationen wurden Patienten der DescribePSP und ProPSP Kohorten (Respondek and Höglinger 2021) eingeschlossen. Die DescribePSP ist eine klinische Registerstudie, die vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (<https://www.dzne.de/forschung/studien/klinische-studien/describe/describe-psy>) durchgeführt wird. Ziel der multizentrischen, longitudinalen Studie ist die Aufzeichnung des natürlichen Krankheitsverlaufes der PSP durch die longitudinale Kollektion von klinischen Daten, Bildgebungsdaten und Biomaterialien, um die Entstehung der Erkrankung besser zu erforschen und die Differential- und Frühdiagnostik zu verbessern (Höglinger and Hoffmann 2016, Respondek and Höglinger 2021). Die ProPSP Studie ist eine klinische Registerstudie, die von der Arbeitsgruppe Atypische Parkinson Syndrome der Deutschen Parkinson Gesellschaft (<https://www.parkinson-gesellschaft.de/die-dpg/arbeitsgruppen/10-parkinson-forschung/10-arbeitsgruppe-atypische-parkinson-syndrome-psy-cbd-msa.html>) geleitet wird. Das Ziel der ProPSP Studie ist, wie das der DescribePSP Studie, die Aufzeichnung des natürlichen Krankheitsverlaufes der PSP durch die longitudinale Kollektion von klinischen Daten, Bildgebungsdaten und Biomaterialien zur Erforschung der PSP (Respondek and Höglinger 2021). Die Patienten beider Registerstudien gaben ihre Zustimmung zur Nutzung ihrer Daten in pseudonymisierter Form für Forschungszwecke, wie im Rahmen der vorliegenden Studie. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

2.1.2 Evaluation klinischer Meilensteine

Expertenbefragung zu klinisch relevanten Krankheitsmeilensteinen

Für die Identifikation klinisch relevanter Krankheitsmeilensteine wurde zunächst folgende Forschungsfrage formuliert: Welche Elemente der PSPRS sind für den Alltag, die Lebensqualität und die Mortalität von PSP-Patienten klinisch relevant? Insgesamt wurden sechzehn PSP-Experten der International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS, <https://www.movementdisorders.org>) der europäischen Sektion gebeten, die 28 Testelemente der PSPRS anhand ihrer klinischen Expertise zu bewerten. Jedes Element wurde mit Hilfe von folgenden Kriterien bewertet:

- Einschränkung der Lebensqualität
- Funktionalität bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- Mortalität (Auswirkung auf das Überleben des Patienten)

Die Experten wurden gebeten, für jede Antwortkategorie jedes einzelnen PSPRS Elements in Bezug auf die Erfüllung der oben genannten Kriterien 0 bis 2 Punkte zu vergeben. Die Bewertung erfolgte nicht anhand der einzelnen Kriterien, sondern in Zusammenschau aller drei genannten Kriterien. Die Punkte sollten wie folgt vergeben werden: kein Meilenstein= 0 Punkte, moderater Meilenstein= 1 Punkt, schwerer Meilenstein= 2 Punkte. Im Anschluss wurden die Mittelwerte der Gesamtanzahl an vergebenen Punkten pro Antwortkategorie der Testelemente berechnet. Anhand des erreichten Mittelwertes wurde ein Meilenstein für die PSPRS Antwortkategorien jedes Testelements ermittelt. Dies erfolgte nach folgenden, zuvor festgelegter Grenzen:

- Mittelwert 0 bis 0,5 Punkte = kein Meilenstein (Grad 0),
 - Mittelwert > 0,5 bis 1,5 Punkte = moderater Meilenstein (Grad 1),
 - Mittelwert > 1,5 bis 2,0 Punkte = schwerer Meilenstein (Grad 2).
- (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Die Meilensteingrenzen sind in **Abbildung 2-1** dargestellt.

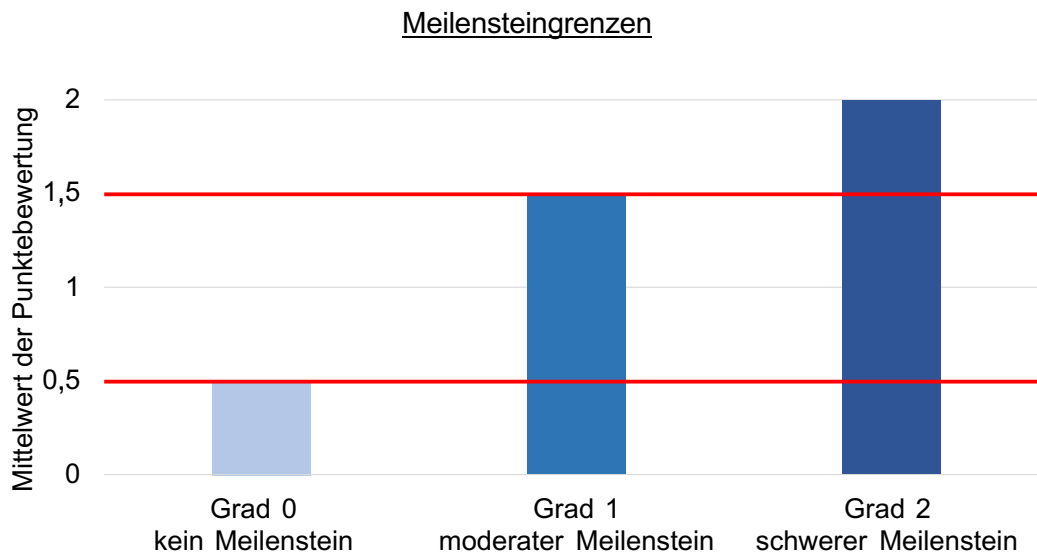


Abbildung 2-1: Definierte Meilensteingrenzen Grad 0 bis Grad 2. Die roten Linien markieren die Grenze zwischen kein, moderatem und schwerem Meilenstein.

Eliminierung von Testelementen basierend auf Meilensteinen

PSPRS Elemente, die nach Auswertung der Expertenbefragung in keiner Antwortkategorie die Grenze für einen schweren Meilenstein ($> 1,5$ Punkte) erreichten, wurden entfernt. Dieses Vorgehen hat zum Ziel, nur Elemente der PSPRS abzubilden, die von den Experten als klinisch relevante Meilensteine bewertet wurden. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Rekalibrierung der Antwortkategorien

Die PSPRS beinhaltet als Antwortformat sowohl 3 Antwortkategorien, für die 0 bis 2 Punkte vergeben werden können, als auch 5 Antwortkategorien, für die 0 bis 4 Punkte vergeben werden können. Dadurch werden die Testelemente der PSPRS unterschiedlich gewichtet. Zur Korrektur wurde bei allen Elementen die 5 Antwortkategorien aufweisen, diese auf 3 Antwortkategorien dezimiert. Dies erfolgte anhand der Meilenstein-Bewertung der Experten: alle Antwortkategorien, die innerhalb derselben festgelegten Meilensteingrenzen lagen, wurden kombiniert. Die zusammengefassten Antwortkategorien innerhalb eines Meilensteins wurden mit oder verbunden. Dadurch wurden inhaltlich keine Veränderungen vorgenommen. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

2.1.3 Eliminierung von Elementen anhand statistischer Analysen

Studienpopulation

Daten von 148 Studienteilnehmer der TAUROS Studie (Tolosa, Litvan et al. 2014) standen für die statistische Auswertung zur Verfügung. Bei den Studienteilnehmer wurde die klinische

Diagnose einer „possible PSP“ oder „probable PSP“ anhand der NINDS-SPSP Kriterien gestellt (Litvan, Agid et al. 1996). In der TAUROS Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Behandlungsgruppe (GSK-3 Inhibitor Tideglusib, Noscira SA, Madrid, Spain) festgestellt werden (Tolosa, Litvan et al. 2014). Aus diesem Grund wurden Patientendaten beider Gruppen in die Analysen eingeschlossen. Ausgewertet wurden Patientendaten, bei denen eine Eingangsuntersuchung sowie eine Folgeuntersuchung nach 26 oder 52 Wochen gemäß Studienprotokoll vorgenommen worden war (Tolosa, Litvan et al. 2014). (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Eliminierung von Testelementen anhand einer Fallzahlkalkulation

Die Fallzahlkalkulationen wurden nach Vorlage von Stamelou, Schöpe et al. (2016) durchgeführt. Zuerst wurde die Mittelwertdifferenz aller Testelemente zwischen der Eingangs- und Folgeuntersuchung nach 26 und 52 Wochen errechnet. Die Schätzung der standardisierten Effektstärke (d) erfolgte durch die Mittelwertdifferenz ($\mu_{\Delta Y}$) und Standardabweichung ($\sigma_{\Delta Y}$).

$$d = \frac{\mu_{\Delta Y} * p}{\sigma_{\Delta Y}}$$

Formelerklärung: d , standardisierte Effektstärke; Y , Punktezahl der Skala; $\mu_{\Delta Y}$, Mittelwert von ΔY ; $\sigma_{\Delta Y}$, Standardabweichung von ΔY ; p , erwartete klinisch relevante Verbesserung in Prozent, ab der ein Therapieunterschied gezeigt werden kann (z.B. 50 %).

Zur Detektion einer 50 %-, 40 %-, 30 %-, 25 %- und 20 %-Veränderung der Krankheitsprogression nach 26 und 52 Wochen wurden Fallzahlen pro Gruppe berechnet (R package version 1.1-2, Champely, Ekstrom et al. 2017). Zur Berechnung der Fallzahlen pro Gruppe wurde der zweiseitige t-Test und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dafür wurde ein Signifikanzniveau von 5 % und eine Power von 80 % bestimmt. Die Fallzahlen des zweiseitigen t-Tests wurden anhand der standardisierten Effektstärken ermittelt. Die errechneten Fallzahlen des zweiseitigen t-Tests wurden zur Schätzung der Fallzahlen des Mann-Whitney-U-Tests durch die asymptotische relative Effizienz von 0,864 geteilt (Lehmann and D'Abbrera 1975). Für den Mittelwert und die standardisierte Effektstärke wurden mit der Bootstrap-Technik Konfidenzintervalle berechnet, um das wahre Konfidenzintervall besser einschätzen zu können (Gerlanc and Kirby 2015, Canty and Ripley 2021). Die Fallzahlen wurden jeweils pro Gruppe (Behandlungs- oder Placebogruppe) berechnet. (Stamelou, Schöpe et al. 2016, Grötsch, Respondek et al. 2021)

Die Fallzahlkalkulation wurde mit den 21 Testelementen, die zuvor als klinisch relevante Meilensteine bewertet wurden, durchgeführt. Die rekalierten Antwortkategorien wurden für

die Fallzahlkalkulation umkodiert, wie in **Abbildung 2-2** dargestellt. Die Umkodierung erfolgte anhand der ermittelten Meilensteine der Expertenbewertung. Jedes Testelement ging dadurch mit vergleichbarer Gewichtung in die Fallzahlkalkulation ein. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Testelement: „gait“					
PSPRS	→	Ø Experten	→	mPSPRS	
0	→	0,00	→	0	Kein Meilenstein
1	→	0,25	→	0	
2	→	0,94	→	1	Moderater Meilenstein
3	→	1,88	→	2	Schwerer Meilenstein
4	→	2,00	→	2	
Testelement: „sitting down“					
PSPRS	→	Ø Experten	→	mPSPRS	
0	→	0,00	→	0	Kein Meilenstein
1	→	0,19	→	0	
2	→	0,81	→	1	Moderater Meilenstein
3	→	1,44	→	1	
4	→	1,94	→	2	Schwerer Meilenstein

Abbildung 2-2: Die Grafik zeigt am Beispiel der Testelemente „gait“ und „sitting down“ das Umkodieren der Antwortkategorien. Die einzelnen Kategorien (0 – 4 Punkte) wurden je nach Bewertung der Experten in die Meilensteinwerte umkodiert (0 – 2 Punkte). Die Beschriftung der Spalten beschreibt die Antwortkategorien der PSPRS, die Mittelwerte der Experten (Ø) der Meilensteinbewertung und die Antwortkategorien der mPSPRS.

Eliminierung von Elementen der PSPRS, die eine Veränderung der Krankheitsprogression nicht sensitiv messen

Testelemente, die sehr hohe Fallzahlen benötigten, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wurden von der Skala entfernt. Ebenfalls solche, deren berechnete standardisierte Effektstärke sehr schwach war. Postuliert wurde, dass diese eine Veränderung der Krankheitsprogression innerhalb von 52 Wochen nicht suffizient messen können. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Für die standardisierte Effektstärke wurde eine Grenze von $> 0,25$ bestimmt. Testelemente mit einer geringeren standardisierten Effektstärke wurden eliminiert. Die Grenze für die

standardisierte Effektstärke wurde pragmatisch post-hoc festgelegt, um möglichst viele Elemente der PSPRS mit breitem Spektrum in die Skala aufzunehmen und gleichzeitig diejenigen auszuschließen, die eine Veränderung der Krankheitsprogression weniger suffizient messen. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Eliminierung redundanter Testelementen

Ziel der Modifizierung war ebenso die Vermeidung von Redundanz. Bei redundanten Testelementen wurde jeweils das Element ausgewählt, welches bei einem Vergleich der Meilensteinbewertung und der Fallzahlkalkulation besser abschnitt. Kriterien dafür waren die Stärke der standardisierten Effektstärke, die Anzahl der kalkulierten Fallzahlen und die Bewertung der Experten. Das redundante Testelement, das von den Experten niedriger bewertet wurde und eine Veränderung der Krankheitsprogression schlechter messen konnte, wurde eliminiert. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Stufenprotokoll der Modifizierung

Die einzelnen Teilschritte sind zum besseren Verständnis in der **Abbildung 2-3** anhand des Testelements „gait“ dargestellt.

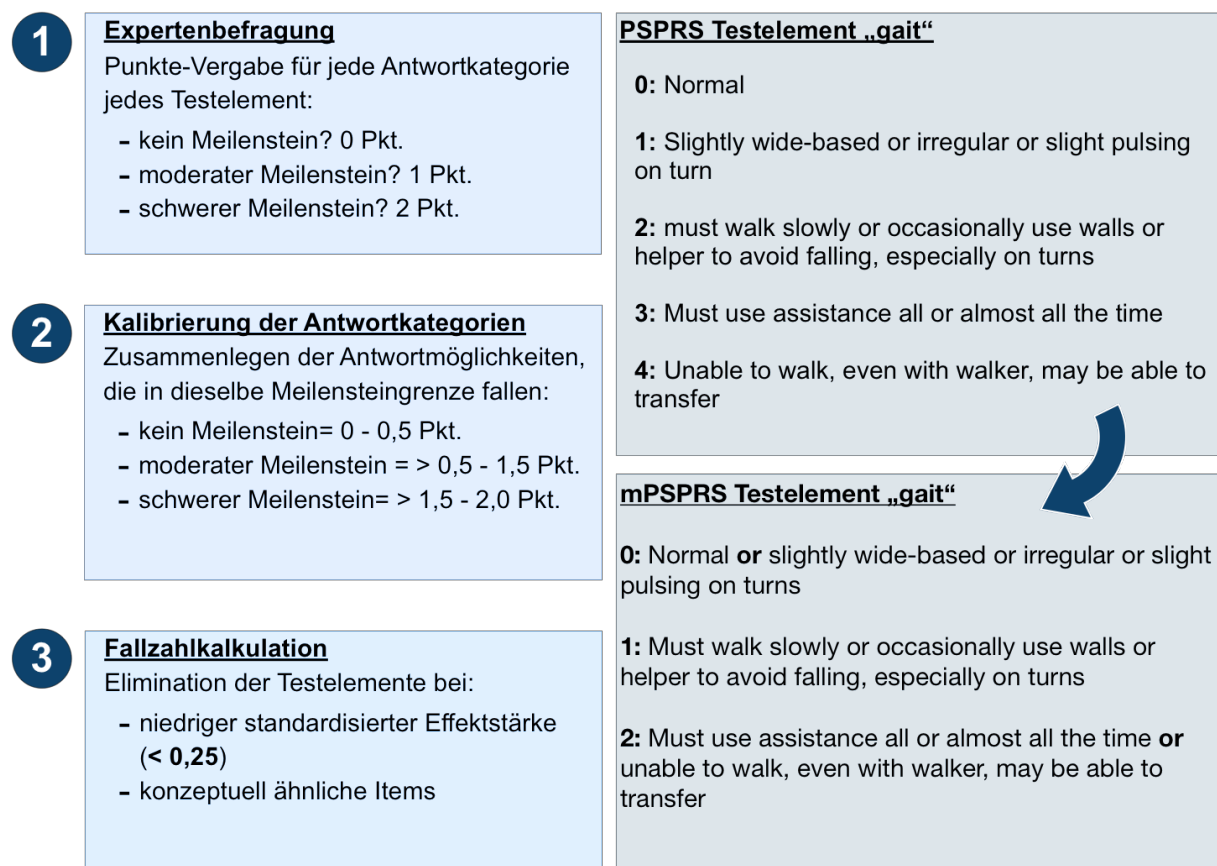


Abbildung 2-3: Stufenprotokoll der Modifikation der PSPRS anhand des Elements „gait“. Die Abkürzung Pkt. steht für Punkte. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

2.2 Fallzahlkalkulationen

2.2.1 Fallzahlkalkulation für die mPSPRS und die PSPRS

Die 14 final ausgewählten Testelemente der mPSPRS und die 28 Testelemente der PSPRS wurden mit einer Fallzahlkalkulation anhand von TAUROS Daten analysiert und ausgewertet. Um die Sensitivität bei der Messung der Veränderung der Krankheitsprogression (Veränderungssensitivität) innerhalb eines Jahres zu analysieren, wurden 86 PSP-Patienten der TAUROS Studie mit jeweils einer Eingangsuntersuchung und einer Folgeuntersuchung nach 52 Wochen eingeschlossen. Um die Veränderungssensitivität innerhalb eines halben Jahres zu analysieren, wurden 113 PSP-Patienten der TAUROS Studie mit jeweils einer Eingangsuntersuchung und einer Folgeuntersuchung nach 26 Wochen eingeschlossen. Die Korrelation der PSPRS und der mPSPRS wurde mithilfe des Pearson-Koeffizienten berechnet und über das Modell der linearen Regression dargestellt. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

2.2.2 Konfirmatorische Fallzahlkalkulation für die mPSPRS und die PSPRS

Anhand zwei unabhängiger Patientenkohorten der deutschen multizentrischen Registerstudien DescribePSP und ProPSP wurde eine konfirmatorische Fallzahlkalkulation durchgeführt. Beide Registerstudien schließen Patienten mit PSP ein, deren Diagnose anhand der MDS-PSP Kriterien gestellt wird (Höglinger, Respondek et al. 2017). Es wurden 45 Patienten mit einer wahrscheinlichen oder möglichen PSP Diagnose der DescribePSP und ProPSP eingeschlossen, um die Sensitivität bei der Messung der Veränderung der Krankheitsprogression in einem Zeitraum zwischen 36 und 60 Wochen zu berechnen. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

2.3 Klinimetrische Analysen

Die klinimetrischen Eigenschaften der mPSPRS und der PSPRS wurden mit der klassischen Testtheorie (KTT) und der probabilistischen Testtheorie (PTT, auch Item-Response-Theorie) berechnet. Die verwendeten Methoden der KTT der mPSPRS wurden veröffentlicht (Grötsch, Respondek et al. 2021).

2.3.1 Klassische Testtheorie (KTT)

Zur Analyse der mPSPRS wurden Cronbachs Alpha, Testhalbierungs-Reliabilität, Boden- und Deckeneffekte berechnet. Zur weiteren Untersuchung der Testelemente (engl.: „item

analysis“) wurden die prozentualen Schwierigkeitsindizes und die Trennschärfen berechnet (Döring, Bortz et al. 2016). Zudem wurde eine Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation zur Analyse der Faktorenstruktur durchgeführt (Bühner 2011). Für die statistischen Berechnungen der Parameter der KTT wurden die R-Pakete „psych“ (Revelle 2020) und „bootES“ (Canty and Ripley 2021) des Programmes *R* (R-Core-Team 2021) verwendet. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

2.3.2 Probabilistische Testtheorie (PTT)

Neben der klassischen Testtheorie wurde die mPSPRS anhand der PTT analysiert.

Testmodelle der PTT untersuchen Antwortmuster von Testelementen. Das bedeutendste Modell der PTT, das Rasch-Modell, geht davon aus, dass die Antwort eines Testelements von der Personenfähigkeit einer Person (Personenparameter) und der Schwierigkeit eines Testelements (Itemparameter) abhängt. Dies wird als Ein-Parameter-Logistisches-Modell (1-PL-Modell) bezeichnet. Dabei liegen beide Parameter derselben Einheit (latente Dimension) zugrunde. (Bühner 2011)

Die latente Dimension kann bei der mPSPRS als Schwere der PSP-Erkrankung interpretiert werden. Die Schwierigkeit der Testelemente ist bei der mPSPRS abhängig von der Beeinträchtigung des Patienten durch die Erkrankung.

Die PTT beinhaltet verschiedene mathematische Modelle, für die jeweils unterschiedliche Voraussetzungen gelten (Döring, Bortz et al. 2016). Für die Analyse der mPSPRS wurde das Partial-Credit-Modell (PCM) (Masters 1982) verwendet. Das PCM kann bei Tests angewandt werden, die aus mindestens ordinalskalierten Testelemente bestehen und ein mehrstufiges, geordnetes Antwortformat aufweisen (Döring, Bortz et al. 2016). Ein geordnetes Antwortformat bedeutet, dass mit einer höheren Antwortkategorie auch eine höhere Personenfähigkeit einhergeht (Bühner 2011). Das PCM ist, wie das Rasch-Modell, ein 1-PL-Modell (Bühner 2011). Für die statistischen Berechnungen wurde das Programm *eRm* verwendet (Mair, Hatzinger et al. 2020). Zur Schätzung der Parameter wurde die konditionale (engl.: „conditional“) Maximum-Likelihood-Schätzung (cML) verwendet, welche in *eRm* implementiert ist (Mair, Hatzinger et al. 2020). Zudem wurde das Packet *corrplot* verwendet (Wei and Simko 2021). Für die Modellprüfung wurde der Anderson-Likelihood-Ratio Test (Andersen 1973), der Waldtest (Wald 1943), der Martin-Löf Test (Martin-Löf, Sundberg et al. 1973) und eine Korrelationsmatrix erstellt.

2.4 Patientenumfrage zur Einschätzung klinischer Meilensteine

Im Anschluss an die Modifikation der PSPRS wurde eine Patientenumfrage mit PSP-Patienten an der Medizinischen Hochschule Hannover in Deutschland durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Einschätzung der Experten mit der Einschätzung der Patienten hinsichtlich der PSPRS Elemente übereinstimmt. Die Patienten sollten analog zum Vorgehen der Experten bewerten, welche Elemente der PSPRS klinisch relevant für den Alltag, die Lebensqualität und Mortalität sind. Damit die Patienten den PSPRS Fragebogen selbstständig bearbeiten konnten, wurde die PSPRS ins Deutsche übersetzt und die Sprache vereinfacht. Der Fragebogen ist im **Anhang D** dargestellt. Die Patienten konnten den PSPRS Fragebogen ohne Hilfe eines Mediziners oder Angehörigen beantworten. Die Umfrage wurde anonym durchgeführt. Die Patienten konnten Angaben zu Geschlecht, Erkrankungsdauer und PSP-Syndrom machen. Ebenso wurde erfasst, ob sie den Fragebogen allein oder mit Hilfe ausgefüllt haben. Die Patienten konnten jedes Element der PSPRS in Zusammenschau der Kriterien Einschränkung der Lebensqualität, Funktionalität von Aktivitäten des täglichen Lebens und Mortalität bewerten. Sie wurden gebeten bei jeder Antwortkategorie anzugeben, ob diese für sie kein, einen moderaten oder einen schweren Meilenstein darstellt. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

3 Ergebnisse

Die hier vorgestellten Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Grötsch, Respondek et al. 2021). Nicht veröffentlicht wurden die Ergebnisse der Raschanalyse der probabilistischen Testtheorie.

3.1 Entwicklung und Modifizierung der PSPRS

3.1.1 Ergebnisse der Expertenbefragung

Nach der Expertenbefragung wurde für jede Antwortkategorie der Testelemente der Mittelwert der Expertenbewertungen gebildet. Dabei erreichten 7 Testelemente der PSPRS nur einen Mittelwert von $\leq 1,5$ Punkten für die höchste Antwortkategorie und konnten somit die zuvor festgelegte Grenze eines schweren Meilensteines nicht erreichen ($> 1,5$ Punkte). Folgende 7 Testelemente der PSPRS wurden eliminiert: „irritability“, „sleep difficulty“, „grasping / imitative / utilizing behavior“, „voluntary left and right command movement“, „finger tapping“, „toe tapping“ und „postural kinetic or rest tremor“. Von den Experten wurden 21 Testelemente als klinisch relevant bewertet und erreichten die zuvor festgelegte Grenze eines schweren Meilensteines ($> 1,5$ Punkte). Die Antwortkategorien der 21 Elemente, die einen schweren Meilenstein erreichten, wurden rekali­briert. Die Antwortkategorien, die in dieselben Meilensteingrenzen fielen, wurden zusammengefasst und mit **oder** verbunden. Von den Antwortkategorien, die in dieselbe Meilensteingrenze fielen, wurde der Mittelwert berechnet. Die Ergebnisse der Expertenbefragung sind im Anhang in **Tabelle A-7** zu finden. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

3.1.2 Ergebnisse der Eliminierung mittels Fallzahlkalkulation

Fallzahlkalkulation anhand der TAUROS Daten

Für die Analyse der Power- und Effektgrößen der 21 rekali­brierten PSPRS Testelemente standen Daten von 148 Patienten der TAUROS Studie des Placebo- und Behandlungsarmes zur Verfügung (Tolosa, Litvan et al. 2014). Insgesamt wurden 11 Patienten als Dropouts aufgrund von Vorerkrankungen oder schwerwiegenden Erkrankungen und 51 Patienten als

Lost-to-follow-up aus der Studie nach TAUROS Studienprotokoll ausgeschlossen. Nach Ausschluss dieser Patienten flossen Daten von 86 PSP-Patienten mit einer Eingangs- und Folgeuntersuchung nach 52 Wochen in unsere Analyse ein (37 Frauen, 43 %; 49 Männer, 57 %). Das Alter der Patienten bei Beginn der PSP-Erkrankung lag im Durchschnitt bei $64,8 \pm 7,1$ Jahren und bei Einschluss in die Studie bei $67,8 \pm 6,8$ Jahren. Die Erkrankungsdauer der Patienten bei Einschluss in die Studie lag im Durchschnitt bei $3,0 \pm 2,6$ Jahren. Um einen Therapieeffekt von 50 %, 40 %, 30 %, 25 % und 20 % festzustellen, wurde die Sensitivität einer Veränderung der Krankheitsprogression nach 26 und 52 Wochen analysiert. Die in der Fallzahlkalkulation kalkulierte standardisierte Effektstärke der 21 rekalierten Testelemente variierte stark zwischen 0,182 („apraxia of hand movements“) und 0,800 („arising from a chair“). Die 6 Testelemente, deren standardisierte Effektstärke unterhalb einer festgelegten Schwelle von $< 0,25$ lag, wurden von der PSPRS entfernt: „withdrawal“, „disorientation“, „bradyphrenia“, „limb rigidity“, „limb dystonia“ und „apraxia of hand movement“. Das Element „voluntary upward saccades“ wurde von der Skala entfernt, da es einen funktional ähnlichen Bereich wie das Element „voluntary downward saccades“ abdeckt. Das Element „Voluntary upward saccades“ erhielt in der Expertenbewertung weniger Punkte als „voluntary downward saccades.“ In der Fallzahlkalkulation zeigte „voluntary upward saccades“ eine schwächere standardisierte Effektstärke und benötigte höhere Fallzahlen, um eine Veränderung der Krankheitsprogression nach 52 Wochen zu messen. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

3.1.3 Überblick über die Modifizierungen der PSPRS

Insgesamt wurden 14 Testelemente der PSPRS eliminiert:

- 7 Testelemente aufgrund der Expertenbewertung
- 6 Testelemente aufgrund der Analyse der Fallzahlkalkulation
- 1 Testelement aufgrund von Redundanz.

Die mPSPRS beinhaltet 14 Testelemente mit rekalierten Antwortkategorien für die zwischen 0 (kein Meilenstein), 1 (moderater Meilenstein) und 2 (schwerer Meilenstein) Punkte vergeben werden können. Maximal können 28 Punkte vergeben werden. Von den insgesamt 6 Kategorien der PSPRS wurden in der mPSPRS 5 Kategorien „daily activities (by history)“, „mentation“, „bulbar“, „ocular motor“ und „gait / midline exam“ beibehalten. Die Elemente der Kategorie „limb exam“ wurden aufgrund der Expertenbewertung („finger tapping“, „toe tapping“, „postural kinetic or rest tremor“) oder der Fallzahlkalkulation („limb rigidity“, „limb dystonia“, „apraxia of hand movement“) von der Skala eliminiert, weshalb die Kategorie

aufgelöst wurde. Im Anhang in **Tabelle A-8** sind die Auswertungen der Expertenbewertung und berechneten Fallzahlen pro Gruppe (Behandlungs- und Kontrollgruppe) für einen zweiseitigen t-Test und Mann-Whitney-U-Test der mPSPRS dargestellt. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

3.2 Analyse der mPSPRS

Ergebnisse der Fallzahlkalkulation nach einer Beobachtungszeit von 52 Wochen

Die Fallzahlkalkulation der mPSPRS der ausgewählten 14 Testelemente und rekalierten Antwortkategorien wurde mit der Fallzahlkalkulation der PSPRS innerhalb einer Beobachtungszeit nach 52 Wochen verglichen. Eingeschlossen wurden dafür 86 Patienten der TAUROS Patientenkohorte, die eine Eingangs- und Folgeuntersuchung nach 52 Wochen vorweisen konnten. Die Gesamtpunktzahl der PSPRS nahm bei den eingeschlossenen PSP-Patienten um 11,1 (SD \pm 8,5) Punkte pro Jahr (52 Wochen) zu, dies entspricht 11,1 %. Die Gesamtpunktzahl der mPSPRS erhöhte sich bei den eingeschlossenen Patienten um 4,8 (SD \pm 3,5) Punkte pro Jahr (52 Wochen), dies entspricht 17,1 %. Die berechneten Fallzahlen der Fallzahlkalkulation der PSPRS und der mPSPRS sind vergleichbar. Eine Fallzahl von nur 41 PSP-Patienten pro Studienarm scheint ausreichend zu sein, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wenn die mPSPRS als Progressionsmaß verwendet wird. Eine Fallzahl von 38 PSP-Patienten pro Studienarm scheint ausreichend zu sein, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wenn die PSPRS als Progressionsmaß verwendet wird. Mit der Bootstrap-Technik wurden für die PSPRS und mPSPRS Konfidenzintervalle kalkuliert (R = 5000). Die Ergebnisse der Fallzahlkalkulation der PSPRS und mPSPRS nach 52 Wochen sind im Anhang in **Tabelle A-9** und in **Tabelle A-10** dargestellt. Die Gesamtpunktzahl der mPSPRS und der PSPRS der Eingangs- und Folgeuntersuchung nach 52 Wochen korrelieren signifikant (R = 0,91), siehe **Abbildung 3-1**.

Lineare Regression der Eingangs- und Folgeuntersuchung

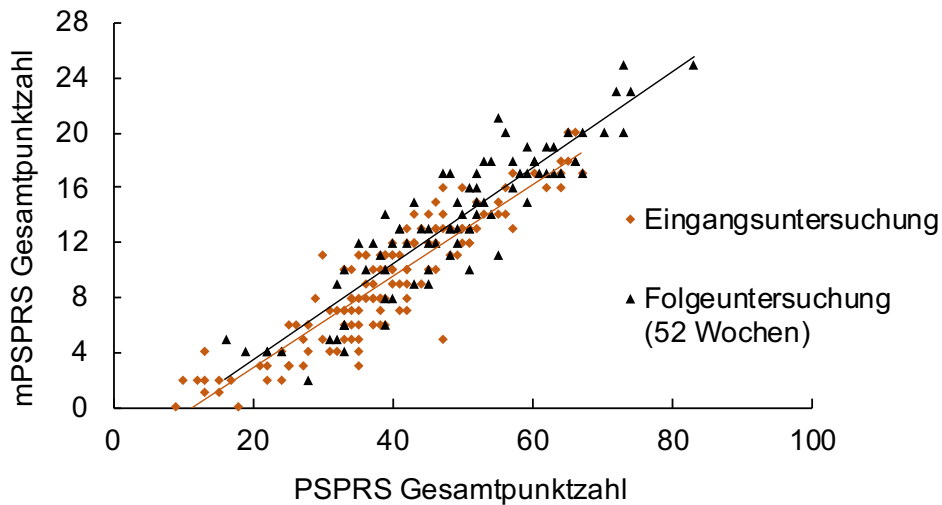


Abbildung 3-1: Lineare Regression der PSPRS Gesamtpunktzahl aufgetragen gegen die mPSPRS Gesamtpunktzahl der Eingangs- und Folgeuntersuchung nach 52 Wochen. Pearson-Korrelation der Eingangsuntersuchung: $N = 137$, $R = 0,91$, $P < 0,0001$; Pearson-Korrelation der Folgeuntersuchung nach 52 Wochen: $N = 86$, $R = 0,91$, $P < 0,0001$. Die Grafik wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Die Differenzen der Gesamtpunktzahl der mPSPRS und PSPRS nach 52 Wochen korrelieren signifikant ($R = 0,83$), siehe **Abbildung 3-2**. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Lineare Regression der jährlichen Veränderung des Gesamtpunktzahl

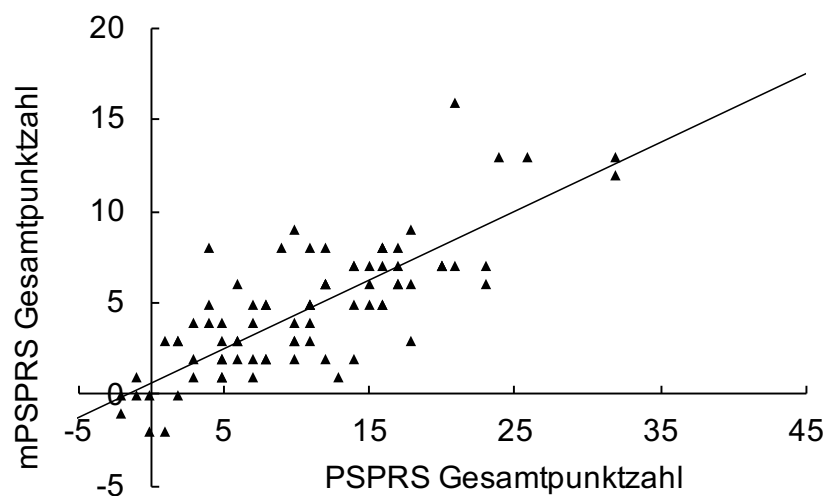


Abbildung 3-2: Die Differenz der Gesamtpunktzahl der mPSPRS und der PSPRS nach 52 Wochen, entspricht der jährlichen Veränderung der Gesamtpunktzahl. Pearson-Korrelation: $N = 86$, $R = 0,83$, $P < 0,0001$. Die Grafik wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Ergebnisse der Fallzahlkalkulation nach einer Beobachtungszeit von 26 Wochen

Es standen ebenso Daten von 113 PSP-Patienten der TAUROS Patientenkohorte mit einer Folgeuntersuchung nach 26 Wochen zur Verfügung. Anhand dieser Patientendaten wurde überprüft, ob eine Veränderung der Krankheitsprogression auch innerhalb eines halben Jahres gemessen werden kann. Die Gesamtpunktzahl der PSPSR änderte sich nach einem halben Jahr um 5,6 (SD \pm 7,1) Punkte, dies entspricht 5,6 %. Die Gesamtpunktzahl der mPSPRS nahm nach einem halben Jahr um 2,2 (SD \pm 3,0) Punkte zu, entspricht 7,9 %. Eine Fallzahl von 103 PSP-Patienten pro Studienarm scheint ausreichend zu sein, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wenn die PSPRS als Progressionsmaß verwendet wird. Eine Fallzahl von 118 PSP-Patienten pro Studienarm scheint ausreichend zu sein, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wenn die mPSPRS als Progressionsmaß verwendet wird. Die Ergebnisse der Fallzahlkalkulation der PSPRS und mPSPRS nach 26 Wochen sind im Anhang in **Tabelle A-11** und **Tabelle A-12** dargestellt. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Konfirmatorische Fallzahlkalkulation mit Daten der DescribePSP und ProPSP Studien

In die konfirmatorische Fallzahlkalkulation wurden 45 Patienten aus zwei unabhängigen Kohorten, der DescribePSP und der ProPSP Registerstudie, eingeschlossen. Die demographischen Daten der Patienten der TAUROS Studie im Vergleich zur DescribePSP und ProPSP Registerstudien sind in **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3: Demographische Daten der TAUROS, DescribePSP und ProPSP Patientenkohorte

Patienten Kohorte	Geschlecht	Alter am Erkrankungsbeginn (+/-SD)	Alter bei der Eingangsuntersuchung (+/-SD)	Erkrankungsdauer bei der Eingangsuntersuchung (+/-SD)
TAUROS (86 Patienten)	57 % männlich 43 % weiblich	64,8 (7,1)	67,8 (6,8)	3,0 (2,6) [#]
DescribePSP und ProPSP (45 Patienten)	62 % männlich 38 % weiblich	69,2 (7,3)	70,8 (6,5)	1,7 (2,1) [#]

Legende: SD, Standardabweichung; [#] zweiseitiger t-Test (P < 0,01). Tabelle angelehnt an Grötsch, Respondek et al. (2021).

Die Erkrankungsdauer bei Studieneinschluss in den DescribePSP und ProPSP Kohorten war kürzer als in der TAUROS Kohorte. Ebenso waren die PSP-Patienten in der TAUROS Kohorte bei Erkrankungsbeginn jünger. In **Abbildung 3-3** ist die Verteilung der PSP-Syndrome in der TAUROS Studie und in der DescribePSP und der ProPSP Patientenkohorte graphisch dargestellt.

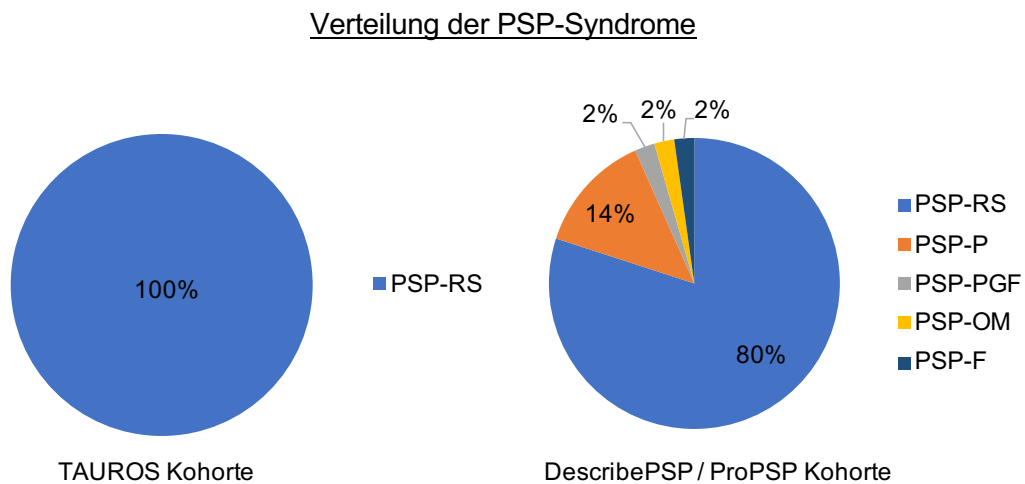


Abbildung 3-3: Verteilung der PSP-Syndrome der PSP-Erkrankung in Prozent der TAUROS und DescribePSP / ProPSP Kohorte. PSP-RS, PSP Richardson-Syndrom; PSP-P, PSP mit Parkinsonismus; PSP-OM, PSP mit prädominanter okulomotorischer Dysfunktion; PSP-F, PSP mit prädominanter frontaler Präsentation; PSP-PGF, PSP mit progredientem Gangfreezing (Höglinger, Respondek et al. 2017).

Es wurden Patienten mit verschiedenen klinischen PSP-Syndromen in die konfirmatorische Fallzahlkalkulation eingeschlossen. Insgesamt wurden 45 Patienten, die eine Eingangs- und Folgeuntersuchung innerhalb eines Zeitraumes von 36 bis 60 Wochen (9 - 15 Monaten) vorweisen konnten, eingeschlossen. Die Gesamtpunktzahl der PSPSR nahm innerhalb von 36 - 60 Wochen (9 - 15 Monaten) um 12,9 (SD \pm 8,8) Punkte zu, dies entspricht 13 %. Die Gesamtpunktzahl der mPSPRS nahm nach einem Jahr um 4,7 (SD \pm 4,1) Punkte zu, dies entspricht 17 %. Eine Fallzahl von 31 PSP-Patienten pro Studienarm (Behandlungs- oder Placebogruppe) scheint ausreichend zu sein, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs innerhalb 36 bis 60 Wochen (9 - 15 Monate) in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wenn die PSPSR als Progressionsmaß verwendet wird. Eine Fallzahl von 50 PSP-Patienten pro Studienarm scheint ausreichend zu sein, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs innerhalb 36 bis 60 Wochen (9 - 15 Monate) in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren, wenn die mPSPRS als Progressionsmaß verwendet wird.

Die standardisierten Effektstärken der mPSPRS, der DescribePSP und ProPSP Kohorten korrelieren positiv, aber nicht signifikant mit den standardisierten Effektstärken der TAUROS Kohorte ($R = 0,54$, $N = 14$, $P > 0,05$), siehe **Abbildung 3-4**.

Lineare Korrelation der standardisierten Effektstärken

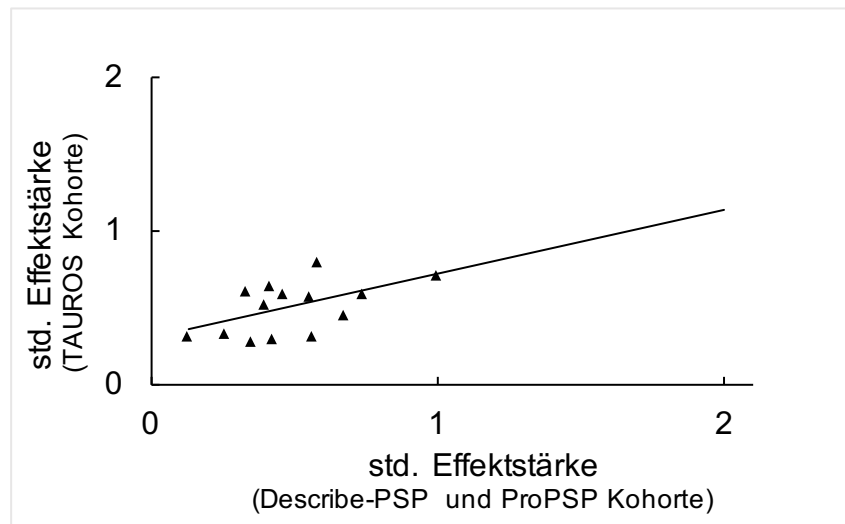


Abbildung 3-4: Korrelation der standardisierten Effektstärken der DescribePSP und ProPSP Kohorte und der TAUROS Kohorte. Std, standardisiert; $R = 0,54$, $N = 14$, $P = 0,8$.

Die **Tabelle A-13** der Ergebnisse der konfirmatorischen Fallzahlkalkulation der DescribePSP und ProPSP Kohorten ist im Anhang zu finden. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

3.2.1 Klinimetrische Eigenschaften der mPSPRS

Die klinimetrischen Eigenschaften der mPSPRS wurden anhand der Eingangs- und Folgeuntersuchungen der TAUROS Kohorte nach 52 Wochen berechnet. Die Ergebnisse der KTT der mPSPRS wurden veröffentlicht (Grötsch, Respondek et al. 2021).

Ergebnisse der KTT

Reliabilität der mPSPRS

Zunächst wurde die Reliabilität mit der Testhalbierungs-Methode (Split-Half-Reliabilität) berechnet, da die Analyse einzelner Kategorien aufgrund der Anzahl der Testelemente nicht möglich war. Die Kategorie „mentation“ enthält nur 1 Testelement. Die mPSPRS wurde in zwei gleich große Gruppen geteilt und die Testelemente mit ungerader Nummerierung (Element 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) und gerader Nummerierung (Element 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) wurden untereinander korreliert (Bühner 2011). Die Testhalbierungskoeffizienten wurden mittels der

Spearman-Brown-Prophecy-Formula korrigiert (Spearman 1910, Döring, Bortz et al. 2016). Der korrigierte Testhalbierungskoeffizient der Gruppe mit den ungeraden Nummerierungen beträgt 0,73. Der korrigierte Testhalbierungskoeffizient der Gruppe mit den geraden Nummerierungen 0,80. Für die interne Konsistenz wurde Cronbachs Alpha berechnet. Das Cronbachs Alpha der 14 Testelemente der mPSPRS ist mit 0,78 akzeptabel (Bühner 2011, Grötsch, Respondek et al. 2021). Die Ergebnisse der beiden Methoden sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Tabelle 4: Reliabilität der mPSPRS

Kategorie	Testelemente	Testhalbierung	Cronbachs Alpha
HISTORY	Dysphagia for solids	0,56	0,77
	Using knife and fork	0,59	0,76
	Falls	0,50	0,76
	Urinary incontinence	0,69	0,79
MENTAL	Emotional incontinence	0,60	0,78
BULBAR	Dysarthria	0,62	0,76
	Dysphagia	0,57	0,77
OCULAR	Voluntary downward saccades	0,64	0,77
	Eyelid dysfunction	0,59	0,77
GAIT	Neck rigidity or dystonia	0,66	0,77
	Arising from Chair	0,47	0,75
	Gait	0,56	0,73
	Postural stability	0,43	0,73
	Sitting down	0,59	0,74
TOTAL			0,78
	Korrigierter Testhalbierungskoeffizient (ungerade Nummerierung)	0,73	
	Korrigierter Testhalbierungskoeffizient (gerade Nummerierung)	0,80	

Legende: Die Tabelle zeigt die Testhalbierungs-Reliabilität (Gruppenbildung mittels ungerader und gerader Nummerierung) und die interne Konsistenz aller 14 Testelemente. Die ungeraden Elemente und das Gesamtergebnis der internen Konsistenz aller 14 Elemente sind fett markiert.

Decken- und Bodeneffekte der mPSPRS und PSPRS

Die Decken- und Bodeneffekte (engl.: ceiling effect, floor effect) wurden für die PSPRS und die mPSPRS berechnet und sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Tabelle 5: Decken- und Bodeneffekt der PSPRS und mPSPRS

Bewertungsskala	% von Min	% von Max	% von Min	% von Max
	Eingangs- untersuchung (N)	Eingangs- untersuchung (N)	Folge- untersuchung (N)	Folge- untersuchung (N)
PSPRS				
Total score	1(1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Bulbar score	3 (4)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Gait score	2 (3)	1 (2)	1 (1)	3 (3)
History score	1 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Limb score	1 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Mentation score	16 (22)	1 (1)	9 (8)	2 (2)
Ocular score	1 (2)	3 (4)	1 (1)	2 (2)
mPSPRS				
Total score	1 (2)	1 (2)	1 (1)	2 (2)
Bulbar score	37 (51)	3 (4)	17 (15)	14 (12)
Gait score	15 (21)	4 (5)	5 (4)	5 (4)
History score	1 (2)	1 (2)	8 (7)	2 (2)
Mentation score	97 (133)	1 (1)	88 (76)	1 (1)
Ocular score	30 (41)	13 (18)	13 (11)	2 (2)

Legende: Die Werte entsprechen der Anzahl an Patienten in Prozent, die in der Eingangs- und Folgeuntersuchung nach 52 Wochen das Minimum (MIN) oder Maximum (MAX) der Punkte in den Kategorien „bulbar“, „gait“, „history“, „limb“, „mentation“ und „ocular“ erreicht haben. (N) ist die Anzahl der Patienten. Ein Boden- oder Deckeneffekt wird als signifikant betrachtet, wenn > 15 % der Patienten das Minimum oder Maximum erreichen (Terwee, Bot et al. 2007). Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Für die Eingangsuntersuchung der PSPRS und der mPSPRS wurden 137 Patienten der TAUROS Patientenkohorte eingeschlossen. In der Eingangsuntersuchung der PSPRS ist ein Bodeneffekt in der Kategorie „mentation“ erkennbar. In der Eingangsuntersuchung der

mPSPRS ist ein Bodeneffekt in den Kategorien „bulbar“, „gait“, „mentation“ und „ocular“ erkennbar (Grötsch, Respondek et al. 2021). Für die Folgeuntersuchung nach 52 Wochen der PSPRS und der mPSPRS wurden 86 Patienten der TAUROS Patientenkohorte eingeschlossen. In der Folgeuntersuchung der mPSPRS ist ein Bodeneffekt in den Kategorien „bulbar“ und „mentation“ erkennbar. In der PSPRS ist in der Folgeuntersuchung kein Bodeneffekt nachweisbar. Es konnte kein Deckeneffekt gezeigt werden.

Schwierigkeiten der mPSPRS Testelemente

Zur weiteren Analyse der Testelemente wurde zunächst deren Schwierigkeit berechnet. Die Schwierigkeit (engl.: „item difficulty“), oft eingesetzt bei Analysen von Leistungs- und Niveautests, bestimmt wesentlich die Verteilung der Testwerte (Döring, Bortz et al. 2016). Je schwieriger ein Testelement, desto geringer die Zustimmungrate und je leichter ein Testelement zu beantworten ist, desto größer die Zustimmungrate (Döring, Bortz et al. 2016). Bei der Bewertungsskala (engl.: „rating scale“) spiegelt die Zustimmungrate bzw. die Auswahl der Antwortmöglichkeiten die Merkmalsausprägung einer Testperson wieder (Döring, Bortz et al. 2016). Bei der mPSPRS vergibt der Anwender je nach Beeinträchtigung des Patienten Punkte für ein Testelement.

Für die Bestimmung der Schwierigkeit der Testelemente der mPSPRS wurde für jedes Element die Summe der Bewertungen gebildet und durch die Anzahl der Patienten geteilt (Bühner 2011). Aus dem Mittelwert wird bei Bewertungsskalen der prozentuale Schwierigkeitsindex ermittelt (Döring, Bortz et al. 2016). Testelemente mit einem sehr hohen prozentualen Schwierigkeitsindex (80 % - 100 %) oder einem sehr niedrigen prozentualen Schwierigkeitsindex (0 % - 20 %) sind wenig informativ, da sie entweder extrem viel oder wenig Zustimmung erhalten und daher weniger der Differenzierung dienen (Döring, Bortz et al. 2016). Testelemente mit Schwierigkeitsindizes zwischen 0,2 und 0,8 sind zu bevorzugen (Döring, Bortz et al. 2016). Des weiteren ist eine breite Schwierigkeitsstreuung der Testelemente zu präferieren (Döring, Bortz et al. 2016).

In der folgenden **Abbildung 3-5** sind die prozentualen Schwierigkeitsindizes der 14 Testelemente der mPSPRS dargestellt.

Prozentuale Schwierigkeitsindizes der 14 Testelemente der mPSPRS

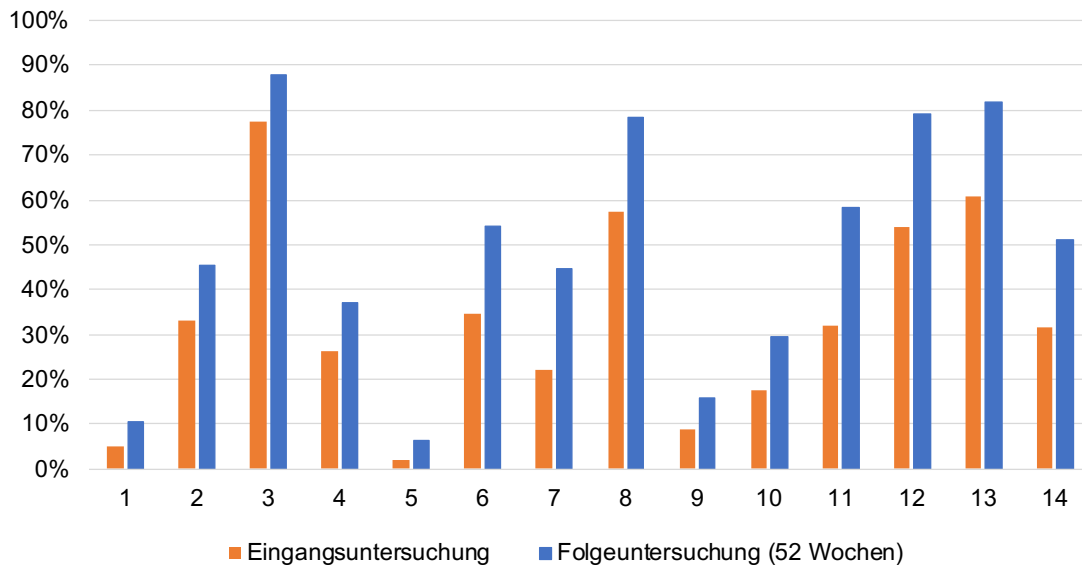


Abbildung 3-5: Die Grafik zeigt den prozentualen Schwierigkeitsindex der 14 Testelemente der mPSPRS der TAUROS Kohorte berechnet anhand von Eingangs- und Folgeuntersuchung nach 52 Wochen. Element 1 = „dysphagia for solids“, Element 2 = „using knife/ fork/ buttoning clothes“, Element 3 = „falls“, Element 4 = „urinary incontinence“, Element 5 = „emotional incontinence“, Element 6 = dysarthria, Element 7 = „dysphagia“, Element 8 = „voluntary downward saccades“, Element 9 = „eyelid dysfunction“, Element 10 = „neck rigidity or dystonia“, Element 11 = „arising from chair“, Element 12 = „gait“, Element 13 = „postural stability“, Element 14 = „sitting down“.

Bei Testelementen der mPSPRS die einen hohen prozentualen Schwierigkeitsindex aufweisen haben ein Großteil der Patienten die höchste Antwortkategorie erhalten. Bei einem niedrigen prozentualen Schwierigkeitsindex, haben nur wenige Patienten Punkte für das Testelement der mPSPRS erhalten. Die Testelemente „falls“ (Element 3) und „postural stability“ (Element 13) erreichen sehr hohe prozentuale Schwierigkeitsindizes (> 80 %). Dies bedeutet, dass die Testelemente eine niedrige Schwierigkeit aufweisen. Die Testelemente „dysphagia for solids“ (Element 1) und „emotional incontinence“ (Element 5) und „eyelid dysfunction“ (Element 9) erreichen niedrige prozentuale Schwierigkeitsindizes (< 20 %). Dies bedeutet, dass die Testelemente eine hohe Schwierigkeit aufweisen. Der durchschnittliche prozentuale Schwierigkeitsindex der mPSPRS Testelemente liegt bei 41 %.

Trennschärfe der mPSPRS Testelemente

Anschließend wurde die Trennschärfe der Testelemente der PSPRS und mPSPRS analysiert. Die Trennschärfe berechnet sich aus der Korrelation des betreffenden Testelements mit der gesamten Skala, auch Item-to-Total-Korrelation genannt (Bühner 2011). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6: Trennschärfe der mPSPRS Testelemente

Kategorie	Testelemente	Korrigierte Item-to-Total-Korrelation	
		PSPRS	mPSPRS
HISTORY	Withdrawal	0,438	
	Irritability	-0,015	
	Dysphagia for solids	0,405	0,270
	Using knife and fork	0,661	0,486
	Falls	0,375	0,383
	Urinary incontinence	0,258	0,189
	Sleep difficulty	0,080	
MENTAL	Disorientation	0,402	
	Bradyphrenia	0,604	
	Emotional incontinence	0,241	0,094
	Grasping/imitative/utilizing behavior	0,343	
BULBAR	Dysarthria	0,561	0,449
	Dysphagia	0,441	0,282
OCULAR	Voluntary upward saccades	0,385	
	Voluntary downward saccades	0,524	0,327
	Voluntary left and right saccades	0,360	
	Eyelid dysfunction	0,352	0,217
LIMB	Limb rigidity	0,346	
	Limb dystonia	0,408	
	Finger Tapping	0,436	
	Toe Tapping	0,471	
	Apraxia of hand movement	0,283	
	Postural kinetic or rest tremor	-0,047	
GAIT	Neck rigidity or dystonia	0,429	0,253
	Arising from Chair	0,581	0,510

Kategorie	Testelemente	Korrigierte Item-to-Total-Korrelation	
		PSPRS	mPSPRS
	Gait	0,633	0,687
	Postural stability	0,639	0,662
	Sitting down	0,645	0,641

Legende: Testelemente mit Werten von $> 0,5$ repräsentieren die Gesamtskala am besten (Bühner 2011) und sind fett markiert. Die Werte geben die Pearson-Korrelation der Testelemente mit der Gesamtskala an. Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Die Testelemente, die eine hohe Trennschärfe ($> 0,5$) aufweisen, vertreten die Gesamtskala am besten (Bühner 2011). Folgende Testelemente der mPSPRS weisen eine hohe Trennschärfe auf: „arising from chair“ (Element 11), „gait“ (Element 12), „postural stability“ (Element 13) und „sitting down“ (Element 14). Testelemente mit einer Trennschärfe $< 0,30$ weisen eine niedrige Trennschärfe auf (Bühner 2011). Die geringste Trennschärfe weist das Element 5 „emotional incontinence“ auf. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Faktorenanalyse

Eine Hauptkomponentenanalyse der exploratorischen Faktorenanalyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob der mPSPRS, im Vergleich zur PSPRS, eine unterschiedliche Faktorenstruktur zugrunde liegt. Ein Screeplot wurde verwendet, um die Faktoren zu extrahieren (Bühner 2011). Die Testelemente wurden auf insgesamt 4 Faktoren geladen. Als Rotationsmethode wurde die orthogonale Varimax-Rotation gewählt (Bühner 2011). Bortz (2005) empfiehlt für die Interpretation der Faktorenstruktur bei mehr als 10 Variablen Ladungen von $\geq 0,40$. Alle Testelemente der mPSPRS laden mit $\geq 0,40$ auf die 4 Faktoren.

- **Faktor 1** entspricht exakt der Kategorie „gait exam“. In dieser Subskala korrelieren die Testelemente am besten untereinander.
- **Faktor 2** lädt Element 5, „emotional incontinence“ der Kategorie „mentation“ und Element 4, „urinary incontinence“, der Kategorie „daily activities (by history)“.
- **Faktor 3** lädt die Testelemente der Kategorie „ocular exam“: Element 8 „voluntary downward saccades“, Element 9 „eyelid dysfunction“ und zusätzlich Element 2 „using knife and fork, buttoning clothes, washing hands“ der Kategorie „daily activities (by history)“.

- **Faktor 4** lädt Element 1 „dysphagia for solids“ und Element 3 „falls“ der Kategorie „daily activities (by history)“ und Element 6 „dysarthria“ und Element 7 „dysphagia“ der Kategorie „bulbar exam“.

Die 14 Testelemente der mPSPRS erklären anhand einer Hauptkomponentenanalyse 56 % der Skalenvarianz unter Verwendung der Varimax-Rotation zur Diskriminanzvalidität. Zum Vergleich, die durchgeführte Hauptkomponentenanalyse der PSPRS erklärt 46 % der Skalenvarianz. Die Tabelle der Hauptkomponentenanalyse der PSPRS und mPSPRS ist im Anhang dargestellt (**Tabelle B-14**). (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Ergebnisse der PTT

In die Raschanalyse flossen Daten der TAUROS Studie (Tolosa, Litvan et al. 2014) ein. Insgesamt wurden 137 Eingangs- und 86 Folgeuntersuchungen eingeschlossen. Das Partial-Credit-Modell (PCM) für mehrstufige, ordinalskalierte Antwortkategorien wurde angewandt, um die 14 Testelemente der mPSPRS zu analysieren und um zu sehen, welchen Einfluss die Modifikationen auf die Eigenschaften des Messinstrumentes haben. Für die Analyse wurden die rekalierten Antwortkategorien der 14 ausgewählten mPSPRS Testelemente verwendet.

Parameterschätzung der mPSPRS Testelemente

Zuerst wurde eine Schätzung der Itemparameter durchgeführt. Dafür wurden die Testelemente nach der Summe-Null-Normierung genormt (Koller, Alexandrowicz et al. 2012). Die Schätzung der Itemparameter zeigt, dass das Element 5 „emotional incontinence“ das schwierigste Testelement ist, gefolgt von Element 9 „eyelid dysfunction“. Als nächstes wurden die Personenparameter geschätzt. Der Output zeigt, dass Personenfähigkeiten bis zu einer Gesamtpunktzahl von 25 geschätzt werden konnten. Dies bedeutet, dass in den eingeschlossenen Patientendaten maximal eine Gesamtpunktzahl von 25 erreicht wurde. Die maximale Gesamtpunktzahl der mPSPRS liegt bei 28 Punkte.

Die grafische Darstellung der Personenparameter und Itemparameter erfolgt anhand der Personen- und Itemparameter Grafik (engl.: „person-item-map“). Oberhalb der Grafik werden die Personenparameter dargestellt und im unteren Teil werden die Testelemente entlang derselben latenten Dimension angeführt (Bühner 2011). Zusätzlich sind in der Personen- und Itemparameter Grafik die Schwellenwerte der Antwortkategorien angegeben. Eine Schwelle bezeichnet den Schnittpunkt zweier Kurven, der dann entsteht, wenn die Wahrscheinlichkeit eine der beiden Antwortkategorien zu wählen bei 50 % liegt (Bühner 2011). Die Reihenfolge der Schwellenwerte sollte dieselbe sein, wie die Reihenfolge der Antwortkategorien des Tests

(Bühner 2011). Ist die Wahrscheinlichkeit die niedrigere oder höhere Antwortkategorie zu wählen immer höher, als die Wahrscheinlichkeit die mittlere Antwortkategorie zu wählen, liegen ungeordnete Antwortkategorien vor (Bühner 2011). Dies kann anhand der kategoriencharakteristischen Kurven der Testelemente grafisch beurteilt werden (Döring, Bortz et al. 2016). Dabei entsprechen die Schnittpunkte der Kurven jeweils den Schwellenwerten (Döring, Bortz et al. 2016).

In **Abbildung 3-6** ist die Personen- und Itemparameter Grafik dargestellt. Die Testelemente sind aufgrund ihrer Schwierigkeit gereiht. In der Grafik sind zudem die Schwellenwerte der Antwortkategorien eingezeichnet. Da das Antwortformat der mPSPRS 3 Abstufungen vorgibt, entstehen 2 Schwellenwerte.

Die Grafik zeigt, dass die Verteilung der Personen symmetrisch ist. Der höchste Gipfel der Personenverteilung liegt in der Mitte. Dies bedeutet, dass ein Großteil der eingeschlossenen Personen einen mittleren Personenscore aufweist. Zudem ist erkennbar, dass auch Personen mit einem sehr niedrigen und sehr hohen Personenscore abgebildet sind. Die Verteilung der Testelemente der mPSPRS zeigt eine breite Verteilung der Schwierigkeiten. Eine leichte Verschiebung in Richtung höhere Schwierigkeit ist jedoch erkennbar. Ebenfalls zeigt sich, dass das Element 3 „falls“ aus der Reihe fällt und größtenteils nur Personen mit leichter Beeinträchtigung umfasst. Zudem liegen bei einigen Testelementen die Schwellenwerte nahe beieinander und erfassen somit ein weniger breites Spektrum an Beeinträchtigungen. Das Element 5 „emotional incontinence“ weist die größte Schwierigkeit auf.

Drei Testelemente (Element 1 „dysphagie for solids“, Element 4 urinary incontinence“ und Element 8 „voluntary downward saccades“) weisen eine ungeordnete Reihenfolge der Antwortkategorien auf. Zur weiteren Untersuchung dieser Problematik wurden die kategoriencharakteristischen Kurven (ICC-Plot) der drei Testelemente dargestellt.

Personen- und Itemparameter Grafik (mPSPRS)

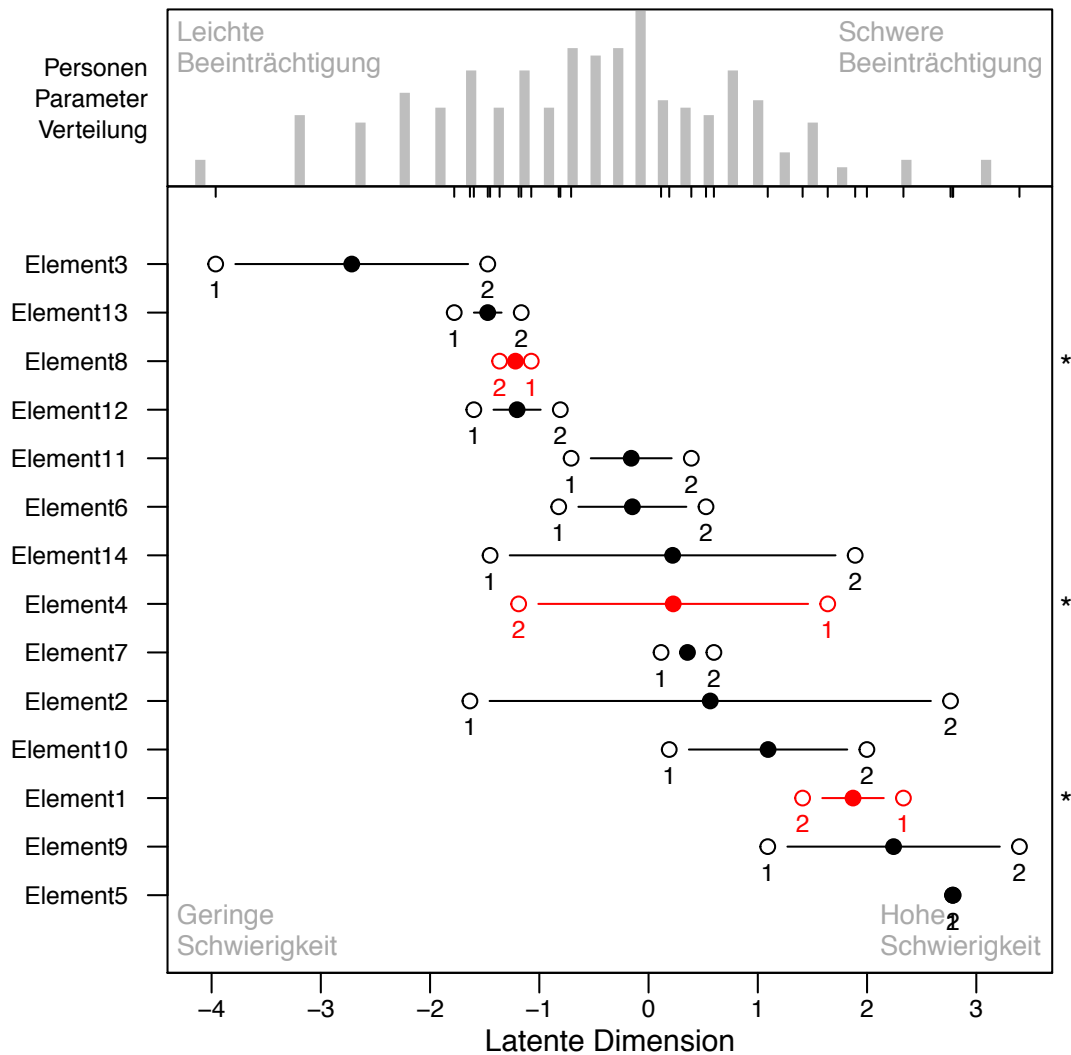


Abbildung 3-6: Die Personen- und Itemparameter Grafik der mPSPRS bildet die Personenparameter und die Itemparameter entlang derselben latenten Dimension ab. Die Personenparameter sind im oberen Teil der Grafik dargestellt und deren Verteilung zwischen leichter und schwerer Beeinträchtigung. Die Testelemente sind nach ihren Schwierigkeiten von links (geringe Schwierigkeit) nach rechts (hohe Schwierigkeit) geordnet. Die vollen Kreise markieren die Orte der Schwierigkeiten der Testelemente. Die leeren Kreise markieren die Schwellenwerte der angrenzenden Kategorie. Die Sterne und roten Linien markieren Testelemente, bei denen die Schwellenwerte ungeordnet sind (Element 1 „dysphagia for solids“ Element 4 „urinary incontinence“ und Element 8 „voluntary downward saccades“). Element 1 = „dysphagia for solids“, Element 2 = „using knife and fork“, Element 3 = „falls“, Element 4 = „urinary incontinence“, Element 5 = „emotional incontinence“, Element 6 = „dysarthria“, Element 7 = „dysphagia“, Element 8 = „voluntary downward saccades“, Element 9 = „eyelid dysfunction“, Element 10 = „neck rigidity or dystonia“, Element 11 = „arising from chair“, Element 12 = „gait“, Element 13 = „postural stability“, Element 14 = „sitting down“.

Die **Abbildung 3-7** stellt die kategoriencharakteristische Kurve (ICC-Plot) des Elements 1 „dysphagia for solids“ dar.

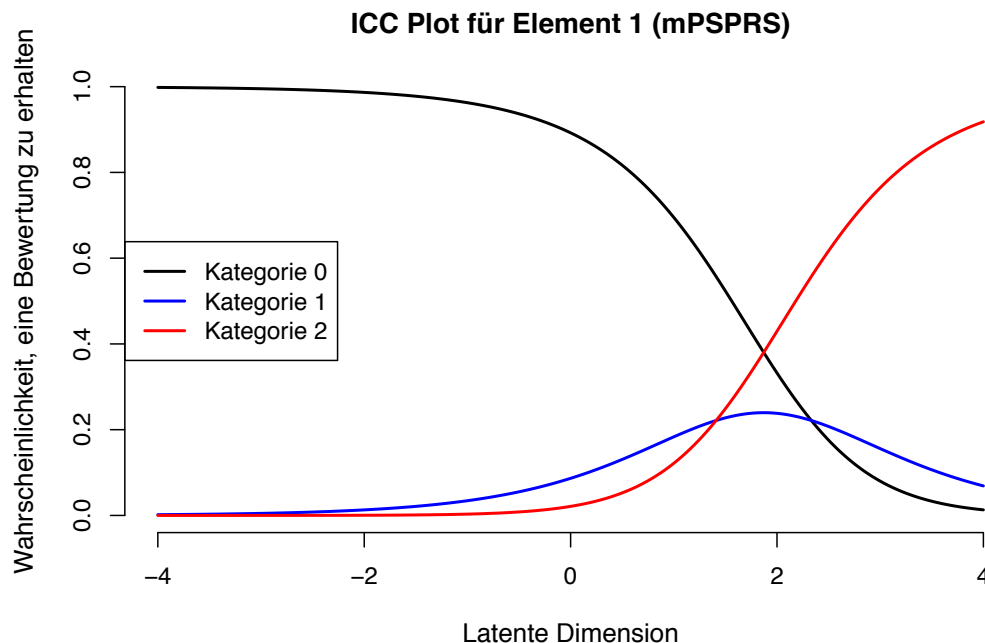


Abbildung 3-7: Die Grafik zeigt den ICC-Plot für die Antwortkategorien (0, 1 und 2) des Elements 1 „dysphagia for solids“ (Schluckstörung fester Nahrung). Auf der x-Achse ist die latente Dimension eingetragen und auf der y-Achse die Wahrscheinlichkeit für die Auswahl der Kategorie. Die Abkürzung ICC-Plot steht für Item-Charakteristik-Kurve. Antwortkategorie 0 = Normal; keine Schwierigkeiten beim Schlucken von Nahrung jeglicher Beschaffenheit oder feste Nahrung muss in kleine Stücke geschnitten werden. Antwortkategorie 1 = Benötigt weiche Nahrung. Antwortkategorie 2 = Benötigt pürierte oder flüssige Nahrung oder nur künstliche Nahrungsaufnahme über eine Sonde möglich.

Durch die kategoriencharakteristische Kurve ist erkennbar, dass die ungeordnete Reihenfolge der Antwortkategorien der Personen- und Itemparameter Grafik des Elements 1 „dysphagia for solids“ auf eine Überauswahl der Antwortkategorie 0 oder 2 zurückzuführen ist. Die Wahrscheinlichkeit die Antwortkategorie 1 zu wählen ist immer kleiner und liegt unter den Schwellenwerten der Kategorien 0 und 2. Das Testelement scheint Patienten mit moderater Beeinträchtigung nicht gut zu differenzieren. Zudem ist eine Rechtsverschiebung erkennbar. Diese kann darauf zurückzuführen sein, dass Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung eher Antwortkategorie 0 zugeordnet werden und erst Patienten mit schwerer Beeinträchtigung den Antwortkategorien 1 oder 2 zugeordnet werden. Das Testelement weist eine hohe Schwierigkeit auf.

Die **Abbildung 3-8** stellt die kategoriencharakteristische Kurve (ICC-Plot) des Elements 4 „urinary incontinence“ dar.

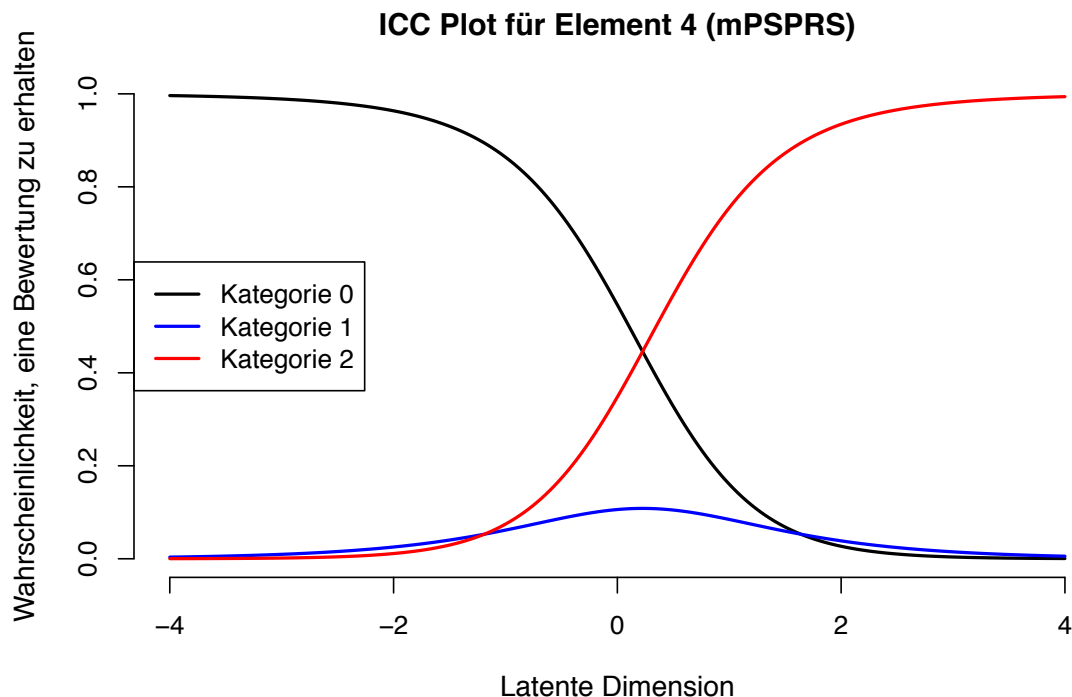


Abbildung 3-8: Die Grafik zeigt den ICC-Plot für die Antwortkategorien 0, 1 und 2 des Elements 4 „urinary incontinence“ (Urininkontinenz). Auf der x-Achse ist die latente Dimension eingetragen und auf der y-Achse die Wahrscheinlichkeit der Auswahl einer Kategorie. Die Abkürzung ICC-Plot steht für Item-Charakteristik-Kurve. Antwortkategorie 0 = Kleine oder nur wenige Tropfen täglich, oder tägliche einige Tropfen, die in der Kleidung verbleiben. Antwortkategorie 1 = Während des Schlafes größere Mengen an Harnverlust, tagsüber keine Einlagen erforderlich. Antwortkategorie 2 = Während des Tages größere Mengen an Harnverlust, tagsüber Einlagen erforderlich oder Einlage oder Katheter Tag und Nacht erforderlich.

Die kategoriencharakteristische Kurve des Elements 4 „urinary incontinence“ zeigt: Die ungeordneten Antwortkategorien der Personen- und Itemparameter Grafik sind darauf zurückzuführen, dass Patienten entweder mit der Antwortkategorie 0 oder 2 bewertet wurden. Die Wahrscheinlichkeit, dass Kategorie 1 von den Ratern gewählt wurde, ist immer geringer, als die Wahrscheinlichkeit die anderen Antwortkategorien zu wählen. Das Testelement erfasst Personen mit mittlerer Personenfähigkeit.

Die **Abbildung 3-9** stellt die kategoriencharakteristische Kurve (ICC-Plot) des Elements 8 „voluntary downward saccades“ dar.

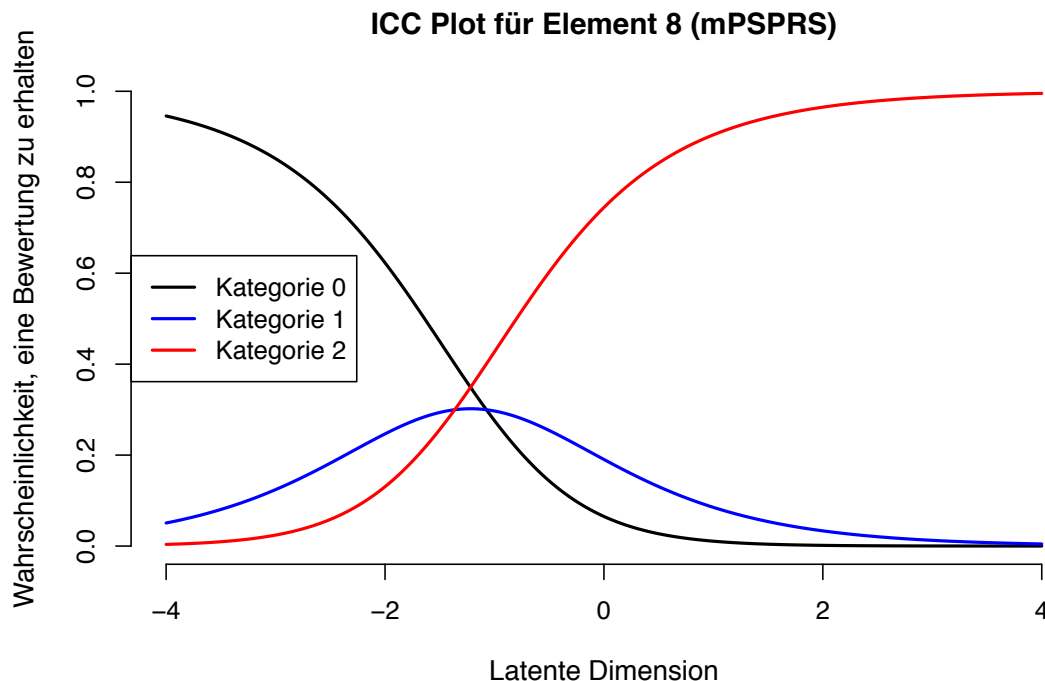


Abbildung 3-9: Die Grafik zeigt den ICC-Plot für die Antwortkategorien 0, 1 und 2 des Elements 8 „voluntary downward saccades“ (Augenbewegungsstörung beim Blick nach unten). Auf der x-Achse ist die latente Dimension eingetragen und auf der y-Achse die Wahrscheinlichkeit, dass die Kategorien gewählt werden. Die Abkürzung ICC-Plot steht für Item-Charakteristik-Kurve. Antwortkategorie 0 = Augenbewegung weder langsam noch eingeschränkt (86 – 100 % des Bewegungsumfangs) *oder* langsam *oder* leicht eingeschränkt (86 – 100 %) *oder* sehr eingeschränkt (51 – 85 % des Bewegungsumfangs). Antwortkategorie 1 = 16 – 50 % der normalen Amplitude. Antwortkategorie 2 = ≤15 % der Amplitude.

Der kategoriencharakteristischen Kurve des Elements 8 „voluntary downward saccades“ ist zu entnehmen, dass eine Überauswahl der Kategorie 2 und 0 für die ungeordneten Antwortkategorien der Personen- und Itemparameter Grafik verantwortlich ist. Die Antwortkategorie 1 scheint Patienten mit moderater Einschränkung kaum zu differenzieren. Insgesamt ist eine Linksverschiebung erkennbar. Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung erhielten größtenteils für die Bewertung des Testelements „voluntary downward saccades“ Antwortkategorie 2.

Item-Fit-Analyse

Nach der Schätzung der Modellparameter wurde eine Item-Fit-Analyse durchgeführt. Diese soll ermittelt, wie gut das Antwortformat der mPSPRS Testelement geeignet ist, das entsprechende Konstrukt zu erfassen. Zunächst wurden dafür Infit- und Outfit-Statistiken der Testelemente berechnet, die zeigen, dass die Antwortkategorien für die Messung geeignet sind. Nur die Antwortkategorien von Element 4 "urinary incontinence" (Outfit Mean Square Error: 2,5) und Element 5 „emotional incontinence“ (Outfit Mean Square Error: 3,1) weisen eine hohe Varianz auf. Eine Verzerrung bzw. Störung des Messsystems kann bei Werten von $> 2,0$ des quadratischen Mittelwerts (engl.: „mean square“) angenommen werden (Wright and Linacre 1994).

Zur weiteren Analyse wurde eine standardisierte Infit-t-Statistik berechnet, die untersucht, ob die Antworten der Testelemente sich signifikant von den erwarteten Antwortwerten unterscheiden (Bühner 2011). Die Interpretation erfolgt anhand einer Grafik, bei der die t-Statistikgrenzen (Z-Standardisierung) in Bezug zur latenten Dimension angegeben werden. Es wird überprüft, in welchem Bereich der t-Statistikgrenzen sich die Antwortkategorien der Testelemente befinden (Bühner 2011, Wang, Guedj et al. 2017). Dabei werden Antwortkategorien von Testelementen, die positive Werte von $> 2,0$ in der t-Statistik aufweisen, als Item-Underfit bezeichnet. Die Antworten sind zufälliger als das Modell dies berechnet (Bühner 2011). Sie verzerren das Messsystem und können die Qualität der Messung verschlechtern (Green and Frantom 2002). Antwortkategorien von Testelementen, die negative Werte $< -2,0$ in der t-Statistik aufweisen, zeigen, dass die Daten zu vorhersehbar sind (Bühner 2011). Dies wird als Item-Overfit bezeichnet (Bühner 2011). Die Qualität der Messung kann dadurch besser erscheinen als sie tatsächlich ist (Green and Frantom 2002).

Die Grafik der Infit-t-Statistik der Antwortkategorien der mPSPRS Testelemente ist in **Abbildung 3-10** dargestellt. Sie zeigt die t-Statistikgrenzen der Antwortkategorien 1 und 2 in Abhängigkeit zur latenten Dimension.

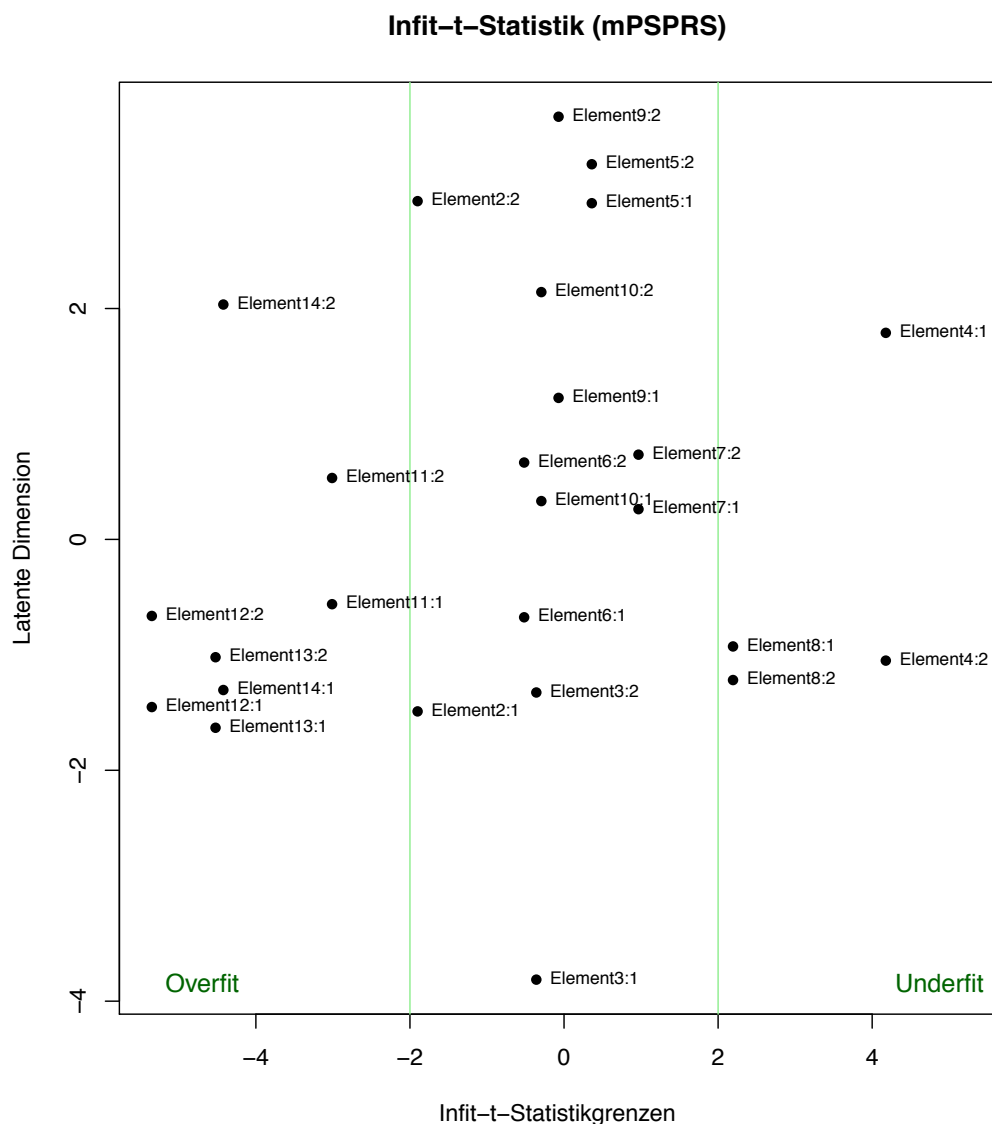


Abbildung 3-10: Infit-t-Statistik der Antwortkategorien der mPSPRS Testelemente. Auf der x-Achse sind die t-Statistikgrenzen eingezeichnet. Auf der y-Achse ist die latente Dimension aufgetragen. Antwortkategorien von Testelementen, die aus den Grenzen (-2 und 2) fallen, werden als „overfit“ ($< -2,0$) oder „underfit“ ($> 2,0$) definiert. Die Grenzen sind durch grüne Linien markiert. Element 1 = „dysphagia for solids“, Element 2 = „using knife and fork“, Element 3 = „falls“, Element 4 = „urinary incontinence“, Element 5 = „emotional incontinence“, Element 6 = „dysarthria“, Element 7 = „dysphagia“, Element 8 = „voluntary downward saccades“, Element 9 = „eyelid dysfunction“, Element 10 = „neck rigidity or dystonia“, Element 11 = „arising from chair“, Element 12 = „gait“, Element 13 = „postural stability“, Element 14 = „sitting down“.

Ein Großteil der mPSPRS Testelemente ist im Bereich der t-Statistikgrenzen zwischen $> -2,0$ und $< 2,0$ vorzufinden.

Für die Antwortkategorien 1 und 2 des Elements 4 „urinary incontinence“ und des Elements 8 „voluntary downward saccades“ wurden hohe positive Werte ($> 2,0$) der standardisierten t-Statistik ermittelt (Item-Underfit). Dies kann auf ein Verschlechtern bzw. Verzerrern des Messsystems hinweisen.

Für die Antwortkategorien der Testelemente der Kategorie „gait exam“ (Element 11 „neck rigidity or dystonia“, Element 12 „arising from chair“, Element 13 „postural stability“, Element 14 „sitting down“) wurden signifikante negative Werte der standardisierten t-Statistik ($< -2,0$) berechnet, was darauf hinweist, dass die Antwortkategorien zu vorhersehbar sind (Item-Overfit).

Modellprüfung der Raschanalyse

Zudem wurde überprüft, ob die Annahmen des verwendeten Raschmodells auf die verwendeten Daten zutreffen. Dabei wurde die lokale stochastische Unabhängigkeit, die Subgruppeninvarianz und die Homogenität der Testelemente untersucht (Koller, Alexandrowicz et al. 2012).

Zuerst wurde die Subgruppeninvarianz anhand des Anderson-Likelihood-Ratio-Tests (Andersen 1973) berechnet und dann auf Testelementebene der Waldtest (Wald 1943) angewandt (Koller, Alexandrowicz et al. 2012). Dabei wurde das Geschlecht als Teilungskriterium verwendet. Das Ergebnis ist signifikant. Bei Überprüfung auf Testelementebene mittels Waldtest zeigt sich die Antwortkategorie 2 des Elements 4 „urinary incontinence“ auffällig. Es scheint für die Gruppe der Männer schwerer zu beantworten zu sein. Ebenso sind Element 6 „dysarthria“ und das Element 8 „voluntary downward saccades“ auffällig. Diese Testelemente sind für die Gruppe der Frauen scheinbar schwerer zu beantworten. Ebenso zeigt der Likelihood-Ratio-Test beim Teilungskriterium Alter (Gruppe 1: ≤ 68 Jahre, Gruppe 2: > 68 Jahre) ein signifikantes Ergebnis. Der Waldtest identifiziert das Element 3 „falls“ und das Element 10 „neck rigidity or dystonia“ als auffällig. Ein signifikantes Ergebnis deutet darauf hin, dass die Gruppen Unterschiede aufweisen (Koller, Alexandrowicz et al. 2012). Das berechnete Alpha wurde jeweils nach Bonferroni korrigiert (Koller, Alexandrowicz et al. 2012).

Zur Bestimmung der Homogenität der Testelemente wurde der Martin-Löf-Test (Martin-Löf, Sundberg et al. 1973) durchgeführt (Koller, Alexandrowicz et al. 2012). Der Martin-Löf-Test wurde zweimal durchgeführt. Zuerst wurden 2 Subskalen anhand des Median (1 Gruppe: schwere Testelemente, 2 Gruppe: leichtere Testelemente) gebildet und dann 2 Subskalen anhand ungerader und gerader Testelemente (Koller, Alexandrowicz et al. 2012). Die

Ergebnisse sind nicht signifikant. Ein signifikantes Ergebnis deutet darauf hin, dass die Testelemente nicht das Gleiche messen (Koller, Alexandrowicz et al. 2012).

Zur Prüfung der lokalen stochastischen Unabhängigkeit wurde eine Korrelationsmatrix der Testelemente erstellt (**Abbildung 3-11**).

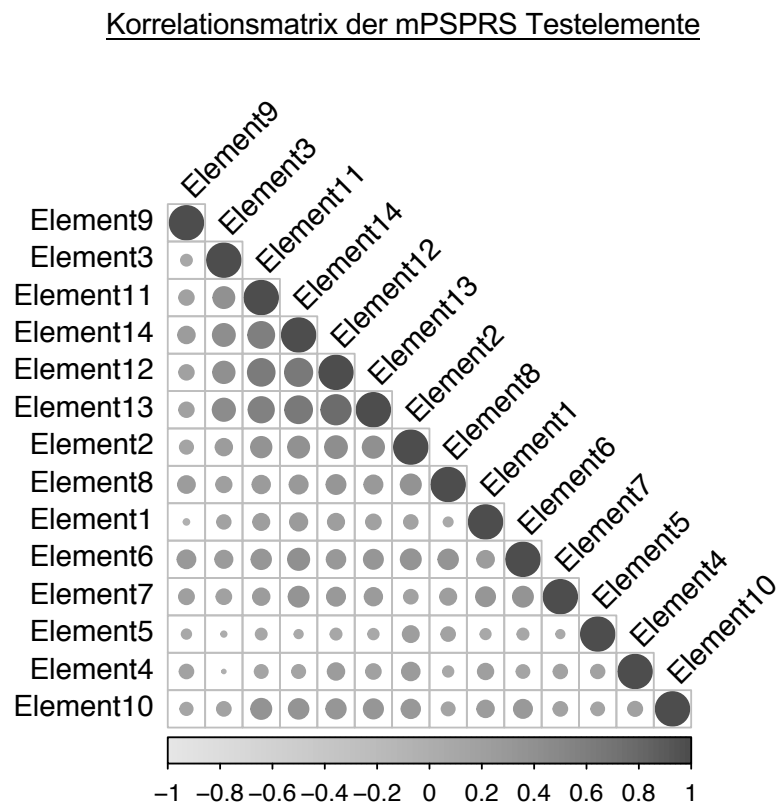


Abbildung 3-11: Die Grafik stellt die Inter-Itemkorrelationen nach Pearson dar. Die Stärke der Korrelationen ist anhand der Größe und Färbung der Kreise dargestellt. Element 1 = „dysphagia for solids“, Element 2 = „using knife and fork“, Element 3 = „falls“, Element 4 = „urinary incontinence“, Element 5 = „emotional incontinence“, Element 6 = „dysarthria“, Element 7 = „dysphagia“, Element 8 = „voluntary downward saccades“, Element 9 = „eyelid dysfunction“, Element 10 = „neck rigidity or dystonia“, Element 11 = „arising from chair“, Element 12 = „gait“, Element 13 = „postural stability“, Element 14 = „sitting down“.

Diese zeigt, dass die Elemente „arising from chair“, „gait“, „postural stability“ und „sitting down“ stark positiv untereinander korrelieren. Die Annahme der lokalen stochastischen Unabhängigkeit ist somit verletzt.

3.2.2 Patientenbefragung zu klinisch relevanten Meilensteinen

Im Anschluss an die Fallzahlkalkulationen und die klinimetrischen Auswertungen der mPSPRS wurde eine anonyme Patientenbefragung durchgeführt. An der anonymen Patientenbefragung nahmen insgesamt 9 PSP-Patienten teil. Die Angaben zu Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer und PSP-Phänotyp wurden, um die Anonymität der Patienten zu wahren, nicht überprüft. Die folgende **Abbildung 3-12** zeigt die demographischen Daten der anonymen Patientenbefragung.

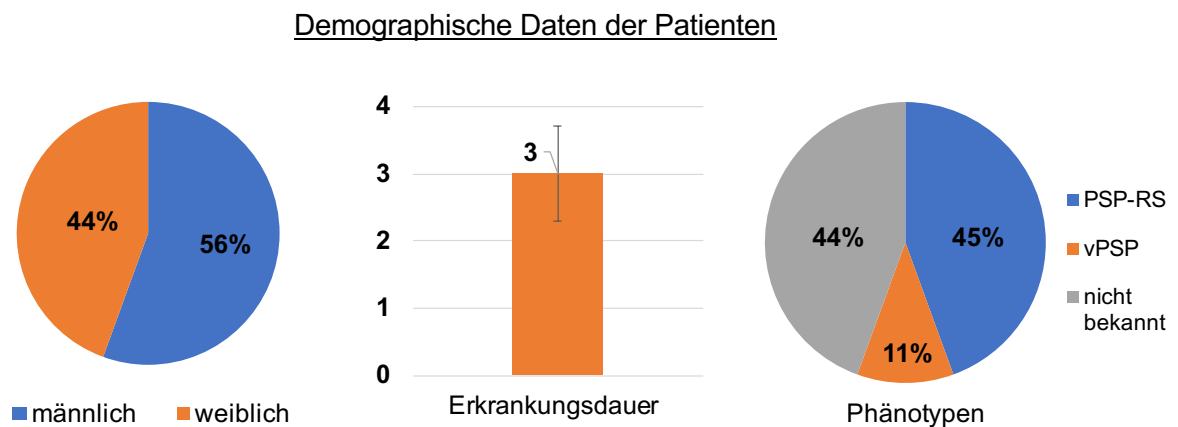


Abbildung 3-12: Geschlechterverteilung und PSP Syndromen der anonymen Patientenbefragung in Prozent. Die Erkrankungsdauer ist in Jahren dargestellt (Standardabweichung $\pm 0,71$). PSP-RS, PSP Richardson-Syndrom; vPSP, klinische PSP Varianten.

Die Mittelwerte der höchsten Antwortkategorie aller 28 Testelemente der PSPRS der Expertenbewertungen im Vergleich zu den Patientenbewertungen sind in folgender **Abbildung 3-13** dargestellt. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Meilensteinbewertungen der PSPRS Testelemente

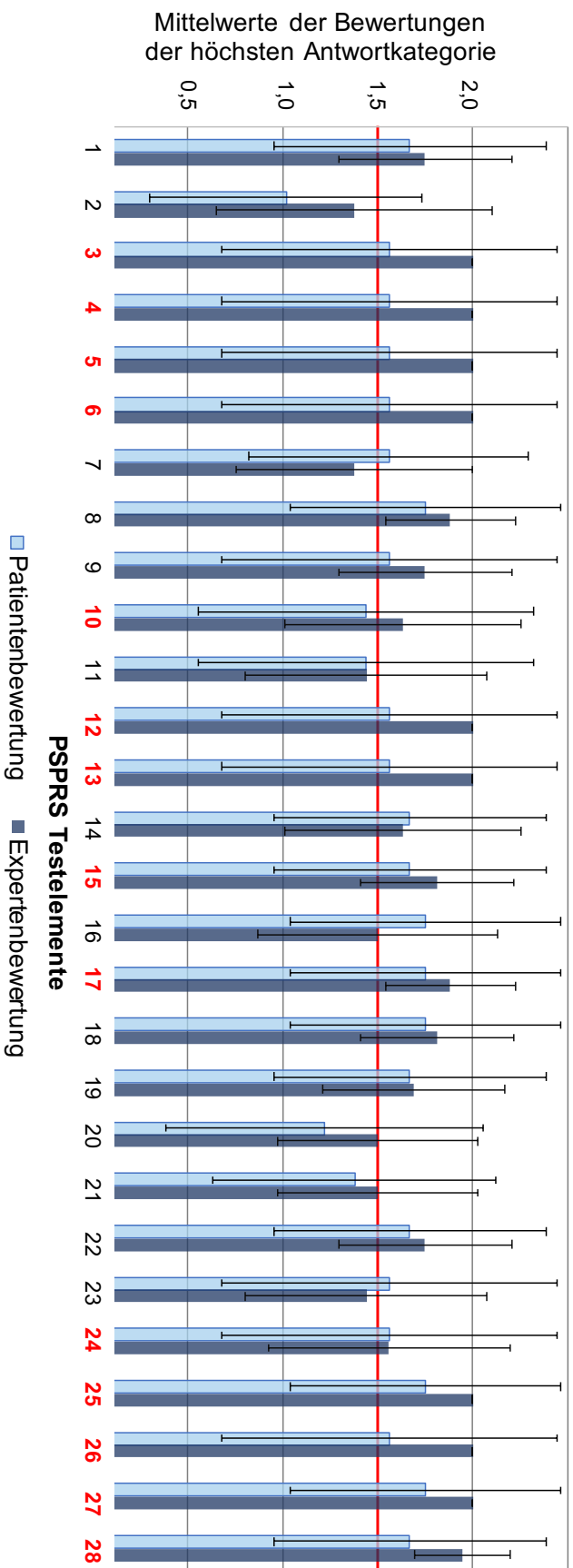


Abbildung 3-13: Die Mittelwerte der Experten- und Patientenbewertungen für die höchste Antwortkategorie sind pro Element (\pm Standardabweichung) aufgetragen. Die rote Linie ($> 1,5$) zeichnet die Meilensteingrenze für einen schweren Meilenstein ein. Nummerierung der 28 PSPRS Testelemente (Elemente der mPSPRS sind rot markiert): 1 = „withdrawal“, 2 = „irritability“, 3 = „dysphagia for solids“, 4 = „using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face“, 5 = „falls“, 6 = „urinary incontinence“, 7 = „sleep difficulty“, 8 = „disorientation“, 9 = „bradyphrenia“, 10 = „emotional incontinence“, 11 = „grasping/ imitative/ utilizing behavior“, 12 = „dysarthria“, 13 = „dysphagia“, 14 = „voluntary upward saccades“, 15 = „voluntary downward saccades“, 16 = „voluntary left and right saccades“, 17 = „eyelid dysfunction“, 18 = „limb rigidity“, 19 = „limb dystonia“, 20 = „finger tapping“, 21 = „toe tapping“, 22 = „apraxia of hand movement“, 23 = „tremor in any part“, 24 = „neck rigidity or dystonia“, 25 = „arising from chair“, 26 = „gait“, 27 = „postural stability“, 28 = „sitting down“. Der Graf wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) bereits veröffentlicht.

Die Patientenbewertungen korrelierten signifikant mit den Expertenbewertungen (Pearson-Korrelation $R = 0,85$, $P < 0,00001$), wie im Streudiagramm in **Abbildung 3-14** dargestellt.

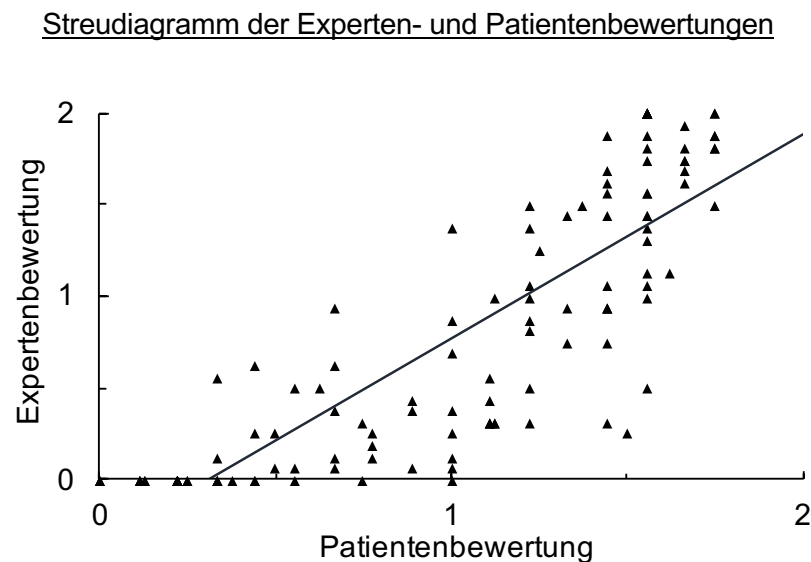


Abbildung 3-14: Lineare Korrelation der Patienten- und Expertenbewertungen. Pearson-Korrelation: $R = 0,85$, $N = 128$, $P < 0,00001$).

Die Bewertungen der Meilensteine der Patienten- und Experten stimmten in allen außer 4 Testelementen überein (Testelemente mit einem Mittelwert von $> 1,5$ = schwere Meilensteine). Die 4 Testelemente, in denen die Bewertung der Meilensteine nicht übereinstimmte, waren:

- „Emotional incontinence“ (aus Sicht der Patienten **kein** Meilenstein $1,44 \pm 0,88$ SD, aus Sicht der Experten ein schwerer Meilenstein, $1,63 \pm 0,62$ SD)
- „Sleep difficulty“ (aus Sicht der Patienten ein **schwerer** Meilenstein, $1,56 \pm 0,73$ SD, aus Sicht der Experten kein schwerer Meilenstein, $1,38 \pm 0,62$ SD)
- „Voluntary left and right saccades“ (aus Sicht der Patienten ein **schwerer** Meilenstein $1,75 \pm 0,71$ SD, aus Sicht der Experten kein schwerer Meilenstein, $1,50 \pm 0,63$ SD)
- „Tremor in any part“ (aus Sicht der Patienten ein **schwerer** Meilenstein $1,56 \pm 0,88$ SD, aus Sicht der Experten kein schwerer Meilenstein, $1,44 \pm 0,63$ SD).

Die höchsten Antwortkategorien der Testelemente der mPSPRS (außer einem) wurden von den Patienten als schwere Meilensteine bewertet. Nur das Element „emotional incontinence“ wurde von den Patienten leicht niedriger mit $1,44 \pm 0,88$ Punkten bewertet und erreichte nicht die festgelegte Schwelle für einen schweren Meilenstein von $> 1,5$ Punkten. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Der vereinfachte Fragebogen der PSPRS in leicht verständlicher Sprache ist im Anhang D Fragebogen für Patienten mit PSP dargestellt.

4 Diskussion

Die PSPRS ist ein in der Klinik und Forschung etabliertes und vielgenutztes Messinstrument für PSP-Patienten, das ermöglicht, den Krankheitsprogress der PSP-Patienten zu erfassen und zu dokumentieren. Luft nach oben gibt es jedoch weiterhin. Durch stufenweise Optimierung ist es gelungen, zentralen Kritikpunkte der PSPRS zu adressieren und zu verbessern. Der Fokus der Modifikation der PSPRS lag zuallererst auf der Bewertung krankheitsrelevanter Meilensteine von PSP-Patienten. Ein breit aufgestelltes Expertengremium aus ganz Europa bewertete die Testelemente der PSPRS in Bezug auf Mortalität, Lebensqualität und Funktionalität für PSP-Patienten. Nachfolgend wurden problematische Testelemente, die nur unzureichend eine Veränderung der Krankheitsprogression erfassten, mittels Fallzahlkalkulation identifiziert und ausgeschlossen. Die PSPRS wurde auf 14 Testelemente reduziert, die suffizient eine Veränderung der Krankheitsprogression messen und außerdem patientenorientierte Funktionen und Bereiche der PSP-Erkrankung abdecken. Die Bewertungsskala wurde auf ein einheitliches System vereinfacht. Es können zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 2 Punkte (schwere Beeinträchtigung) pro Element vergeben werden. Maximal sind 28 Gesamtpunkte in den 5 Kategorien, „history“, „mentation“, „bulbar score“, „ocular score“ und „gait“ zu vergeben. Je mehr Punkte ein PSP-Patient erhält, desto fortgeschrittener und schwerer die Erkrankung. Mögliche Anwendungsbereiche der mPSPRS sind neben dem Einsatz in der Klinik Querschnitts- oder longitudinale Studiensettings. Laut den durchgeführten Berechnungen ist mit der mPSPRS als Progressionsmaß eine Fallzahl von nur 41 PSP-Patienten pro Studienarm ausreichend, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei 5 % Signifikanzniveau zu identifizieren. Zusätzlich kann durch die Verkürzung und Vereinfachung deutlich Zeit bei der Erhebung eingespart werden, ein spürbarer Vorteil für Patienten und Anwender. Die mPSPRS ist also keine neue Skala, sondern eine vielversprechende Weiterentwicklung der etablierten PSPRS, die mutmaßlich einen wertvollen Beitrag für die Forschung und Klinik leisten wird. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Nachfolgend werden die Definition von klinisch relevanten Meilensteinen und die Modifikation der PSPRS durch Expertenbefragung und Fallzahlkalkulationen erläutert und diskutiert.

Anschließend werden die statistischen Analysen der klinimetrischen Eigenschaften, Anwendungsbereiche und mögliche Limitationen der mPSPRS besprochen.

4.1 Herausforderungen bei der Erfassung klinisch relevanter Meilensteine

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt patientenorientierte Outcome-Messinstrumente zur Entwicklung von Bewertungsskalen (United States Food and Drug Administration 2006). Es gibt derzeit jedoch keinen Konsens über die Entwicklung und Definition von patientenorientierten Outcome-Messinstrumenten. Die Relevanz und Bedeutung funktionelle Einschränkungen zu objektivieren und messbar zu machen stellt dabei eine besondere Herausforderung dar.

In dieser Arbeit wurden zur Einschätzung des patientenorientierten Outcomes klinisch relevante Meilensteine von PSP-Patienten in Bezug auf Mortalität, Einschränkung der Lebensqualität und Funktionalität bei Aktivitäten des täglichen Lebens definiert. Die Bewertung erfolgte in erster Linie durch Experten, die langjährige Erfahrungen auf dem Gebiet der atypischen Parkinsonerkrankungen vorweisen konnten. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Wie bereits in Grötsch, Respondek et al. (2021) diskutiert, begründet sich dieses Vorgehen dadurch, dass die subjektive Wahrnehmung von Symptomen, insbesondere bei Erkrankungen des Gehirns, beeinträchtigt sein kann. Bei Patienten mit Morbus Alzheimer wurde diese Beeinträchtigung, die Anosognosie, mehrfach untersucht (Bonney, Almeida et al. 2007, Orfei, Varsi et al. 2010). Die Anosognosie beschreibt die Unfähigkeit betroffener Patienten, die eigene Krankheit und deren Symptome zu erkennen und zu verstehen (Karnath 2012). Das Phänomen der fehlenden Krankheitseinsicht wurde auch bei Patienten mit PSP beschrieben (O'Keefe, Murray et al. 2007). Es ist somit eine Herausforderung, Quellen zur objektiven Bewertung der Erfahrungen und Wahrnehmungen des Patienten zu definieren. Die primäre Bewertung der PSPRS Testelemente in Hinblick auf ihre Repräsentation von klinisch relevanten Meilensteinen durch Experten mit langjähriger Expertise im Gebiet der atypischen Parkinsonsyndrome ist dazu eine bewährte Vorgehensweise. Einige Testelemente der PSPRS bilden aus Sicht der Experten keine relevanten Meilensteine ab. Dazu gehören die Testelemente „irritability“, „sleep difficulty“, „grasping / imitative / utilizing behavior“, „voluntary left and right command movement“, „finger tapping“, „toe tapping“ und „postural kinetic or rest tremor“. Diese wurden folglich eliminiert.

Eine im Anschluss an die Entwicklung der mPSPRS durchgeführte exploratorische Befragung von PSP-Patienten zur Relevanz der PSPRS Testelemente in Bezug auf Einschränkung der

Lebensqualität, Funktionalität bei Aktivitäten des täglichen Lebens und Mortalität zeigt eine Übereinstimmung in vielen Bereichen der Bewertungen von Experten und Patienten. Nur das Testelement „emotional incontinence“ wurde von den Patienten als weniger relevant bewertet. Es lag knapp unter der in der Arbeit für die mPSPRS definierten Grenze eines schweren Meilensteines. Die übrigen, in die mPSPRS eingeschlossenen Testelemente, wurden von den Patienten als schwere Meilensteine bewertet. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Eine größer angelegte Patientenbefragung zu klinisch relevanten Meilensteinen ist in Planung.

4.2 Neukalibrierung und Gruppierung der Antwortkategorien

Die Antwortkategorien der PSPRS wurden im Rahmen der Modifikation neu kalibriert. Bei der PSPRS werden die Testelemente mit 0 - 2 oder 0 - 4 Punkten bewertet (Golbe and Ohman-Strickland 2007). Dies hat zur Folge, dass bestimmte Testelemente der PSPRS stärker gewichtet werden. Um die Bedeutung und Schwere der einzelnen Aspekte der Krankheit für die Patienten besser erfassen zu können, wurde bei der mPSPRS das Punktesystem vereinheitlicht, so dass alle Testelemente mit 0 – 2 Punkten bewertet werden können. Dabei entsprechen die Punkte jeweils der Schwere des durch die Antwortkategorie wiedergespiegelten Meilensteines (0 = kein Meilenstein, 1 = moderater Meilenstein, 2 = schwerer Meilenstein). Dadurch erhalten alle Testelemente dasselbe Antwortformat und erreichen eine homogene Gewichtung. Durch die Vereinheitlichung wird die Bewertung für den Anwender vereinfacht und verkürzt. Antwortkategorien, die durch die Expertenbewertung in dieselbe Meilensteingrenze fallen, wurden zusammengefasst und verbunden. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

4.3 Erfassung von Testelementen mit guter Veränderungssensitivität

Mittels Fallzahlkalkulation wurde die Veränderungssensitivität der PSPRS Testelemente nach 52 Wochen unter Verwendung von Patientendaten der TAUROS Studie berechnet. Im Rahmen der Fallzahlkalkulation wurden weitere 6 Testelemente eliminiert, die eine Veränderung der Krankheitsprogression nicht gut erfassen. Dazu gehören die Testelemente „withdrawal“, „disorientation“, „bradyphrenia“, „limb rigidity“, „limb dystonia“ und „apraxia of hand movement“. Zusätzlich wurde aufgrund von Redundanz das Element „voluntary upward saccades“ entfernt. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Sowohl die mPSPRS als auch die PSPRS zeigen über 52 Wochen in Bezug auf die Veränderungssensitivität vergleichbare Ergebnisse. Daraus kann geschlossen werden, dass die vorgenommenen Anpassungen und Elimination von Testelementen die metrischen Eigenschaften der PSPRS nicht substantiell verändern. Die kalkulierten Fallzahlen pro Gruppe zum Nachweis einer Veränderung mit einer Power von 50 % in einer Interventionsstudie während eines Jahres sind für die PSPRS mit 38 Patienten pro Gruppe und für die mPSPRS mit 41 Patienten pro Gruppe für einen zweiseitigen t-Test vergleichbar. Die standardisierte Effektstärke der 28 PSPRS Testelementen, berechnet mittels Cohens d , variierte stark von - 0,047 („sleep difficulty“) bis 0,875 („arising from chair“). Dies deutet auf unterschiedliche Effektstärken der Testelemente hin. In der Fallzahlkalkulation der mPSPRS variieren die standardisierten Effektstärken weniger, und zwar zwischen 0,285 und 0,800. Einige in der PSPRS enthaltene Testelemente detektieren also eine Krankheitsprogression über die Zeit nicht sensitiv, wie zum Beispiel beim Element „tremor in any part“ (std. Effektstärke von - 0,04). Die ausgewählten Testelemente der mPSPRS variieren weniger stark. Sie messen laut den Ergebnissen der Fallzahlkalkulation sensitiv eine Veränderung über die Zeit. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Die Gesamtpunktzahl der PSPRS nahm innerhalb eines Jahres um 11,1 % und bei der mPSPRS um 17,1 % zu (Grötsch, Respondek et al. 2021). Dies ist mit Ergebnissen früherer Studien (8.7 % bei Golbe and Ohman-Strickland (2007), 11 % bei Stamelou and Höglinger (2016) und 18 % bei Whitwell, Xu et al. (2012)) vergleichbar.

Die Testelemente der Kategorie „gait exam“ („arising from chair“, „gait“, „postural stability“ und „sitting down“), der Kategorie „bulbar exam“ („dysarthria“ und „dysphagia“) und das Testelement „voluntary downward saccades“ messen eine Veränderung der Krankheitsprogression innerhalb eines Jahres am sensitivsten. Sie benötigten die geringste Anzahl an Fallzahlen pro Gruppe, um einen Therapieeffekt von 50 % innerhalb eines Jahres anhand eines zweiseitigen t-Tests in einer Placebo-kontrollierten Interventionsstudie zu detektieren. Es ist anzunehmen, dass sie einen großen Teil zur Beeinträchtigung der Lebensqualität und Funktionalität der PSP-Patienten beitragen (Golbe and Ohman-Strickland 2007).

Auch nach 26 Wochen messen die mPSPRS und die PSPRS eine Veränderung über die Zeit sensitiv. Es ist davon auszugehen, dass in diesem kürzeren Zeitintervall höhere Fallzahlen für einen zweiseitigen t-Test pro Studienarm notwendig sind, wenn als Progressionsmaß die PSPRS (103 Patienten / Studienarm) und die mPSPRS (118 Patienten / Studienarm) verwendet wird. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Die benötigten Fallzahlen, um einen Therapieeffekt nachzuweisen, lagen in der Kategorie „limb exam“ für den 26-wöchigen Zeitraum niedriger als für den 52-wöchigen Zeitraum (Grötsch, Respondek et al. 2021). Vermutlich wurden die Testelemente der „limb exam“ bei der Folgeuntersuchung nach 26 Wochen durch die Rater der TAUROS Studie schlechter geratet als bei der Folgeuntersuchung nach 52 Wochen. Bei den Daten der Describe und ProPSP Registerstudien war ebenfalls zu beobachten, dass nach mehr als 15 Monaten die benötigten Fallzahlen für die Kategorie „limb exam“ wieder stiegen. Der Verlauf der PSP-Erkrankung ist progredient. Verbesserungen der Symptome sind im Krankheitsverlauf nicht zu erwarten. Auch da für diese Testelemente keine konsistente Bewertung erzielt werden konnte, wurden die Testelemente der „limb exam“ nicht in die mPSPRS aufgenommen (Grötsch, Respondek et al. 2021).

Bei der Fallzahlkalkulation für Interventionsstudien ist zu berücksichtigen, dass einige Patienten vorzeitig aus der Beobachtung fallen (Lost-to-Follow-up-Patienten bzw. Dropouts) (Schumacher and Schulgen 2008). Longitudinale Studien mit PSP-Patienten sind oft von hohen Dropout-Raten betroffen, da die PSP-Erkrankung rasch fortschreitet und mit schweren physischen Einschränkungen einhergeht (Stamelou, Schöpe et al. 2016). In die Fallzahlkalkulationen der mPSPRS und PSPRS wurden Patienten mit einem kompletten Datenset eingeschlossen, das Eingangs- und Folgeuntersuchung beinhaltet. Daher sind die Fallzahlen für die Analyse ohne Lost-to-Follow-up-Patienten kalkuliert. Die berechneten Fallzahlen sind an die geschätzte Dropout-Rate anzupassen. In der TAUROS Studie (Tolosa, Litvan et al. 2014) lagen die Dropout-Raten bei 35 %, in der Davunetide Studie (Boxer, Lang et al. 2014) bei 23 %. In unseren Analysen war die Dropout-Rate erwartungsgemäß nach 26 Wochen niedriger (26 %) als die Dropoutrate nach 52 Wochen (41 %). (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Studien mit einer kürzeren Beobachtungszeit sind unter diesem Aspekt anzustreben und sparen zusätzlich Ressourcen. Voraussetzung dafür ist, dass in einem kürzeren Zeitintervall sensitiv ein Therapieeffekt gemessen werden kann. Die für diese Arbeit erstellten Fallzahlkalkulationen zeigen, dass dies mit der mPSPRS möglich ist (siehe Anhang **Tabelle A-12**). Um eine Veränderung nach 26 Wochen sensitiv zu detektieren, sind größere Fallzahlen pro Gruppe notwendig. Die Differenz wird durch die geringere Dropout-Rate leicht reduziert.

4.4 Konfirmatorische Fallzahlkalkulation anhand einer unabhängigen Kohorte

In die konfirmatorische Fallzahlkalkulation wurden Daten von Patienten einer unabhängigen Kohorte der DescribePSP und ProPSP Registerstudien mit einem breiteren Spektrum an PSP Syndromen verwendet (Grötsch, Respondek et al. 2021). Hier lagen nur Daten einer kleineren Gruppe von Patienten mit PSP vor, da nicht bei allen Studienteilnehmer eine Eingangs- und Folgeuntersuchung im gewünschten Zeitraum vorgenommen wurde. Da die Folgeuntersuchungen der Registerstudien in variablen Zeitabständen stattfanden, wurden Patienten eingeschlossen, die eine Folgeuntersuchung nach 36 bis 60 Wochen hatten. Insgesamt ist anzunehmen, dass bei Verwendung der mPSPRS als Progressionsmaß höhere Fallzahlen pro Studienarm (50 Patienten / Studienarm) notwendig sind, um eine Veränderung der Krankheitsprogression messen zu können. Es ist zu vermuten, dass dies an der Heterogenität der in die Beobachtungsstudien eingeschlossenen PSP-Patienten hinsichtlich ihres klinischen Syndroms liegt (Grötsch, Respondek et al. 2021). Eine lineare Korrelation fand sich zwischen den standardisierten Effektstärken der mPSPRS, berechnet anhand der TAUROS Patientenkohorte, und der DescribePSP und ProPSP Patientenkohorte (Grötsch, Respondek et al. 2021). Prospektive Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten werden benötigt, um die mPSPRS hinsichtlich ihrer Power weiter zu untersuchen.

4.5 Klinimetrische Analysen anhand der klassischen Testtheorie

Die klinimetrischen Eigenschaften der mPSPRS wurden im Vergleich zur PSPRS mithilfe von Parametern der klassischen Testtheorie (KTT) analysiert.

Zuerst wurde die Reliabilität der mPSPRS untersucht. Das berechnete Cronbachs Alpha für die Testelemente der mPSPRS ist akzeptabel (Bühner 2011), ebenso die korrigierten Reabilitätskoeffizienten nach der Testhalbierungs-Methode (Döring, Bortz et al. 2016). Die Verringerung auf 14 Testelemente der mPSPRS erhöht laut Faktorenanalyse die Varianz. Die mPSPRS korrelierte in der linearen Regressionsanalyse positiv mit der PSPRS. Es ist daher eine gute externe Konstruktvalidität anzunehmen. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Zur weiteren Untersuchung der Testelemente wurden verschiedene Parameter der KTT analysiert. Zuerst wurde der prozentuale Schwierigkeitsindex berechnet, der anzeigt wie schwer oder leicht die Testelemente sind (Döring, Bortz et al. 2016). Bei der Interpretation des Schwierigkeitsindex der mPSPRS Testelemente gilt es zu beachten, dass dieser die

Beeinträchtigungen durch die Erkrankung in dem jeweils erfassten Bereich abbildet. Ein niedriger prozentualer Schwierigkeitsindex ($< 20\%$) bedeutet somit, dass das Testelement sehr schwer ist und die PSP-Patienten nur wenig Punkte erhalten haben (Döring, Bortz et al. 2016). Umgekehrt bedeutet ein hoher prozentualer Schwierigkeitsindex ($> 80\%$), dass das Testelement sehr leicht ist und ein Großteil der PSP-Patienten hohe Punktzahlen erhalten haben (Döring, Bortz et al. 2016). Für Bewertungsskalen sind vor allem Testelemente mit einem mittleren Schwierigkeitsindex (50%) erstrebenswert (Döring, Bortz et al. 2016). Die Schwierigkeiten der mPSPRS Testelemente zeigen eine breite Streuung. Eine hohe Schwierigkeit (niedriger prozentualer Schwierigkeitsindex) weisen die Testelemente „dysphagia for solids“, „emotional incontinence“ und „eyelid dysfunction“ auf. Es ist anzunehmen, dass diese Bereiche eher im späteren Krankheitsverlauf der PSP eine Rolle spielen, oder aber nur für einen kleinen Teil der PSP-Patienten bedeutsam sind. Die Testelemente „falls“ und „postural stability“ weisen eine niedrige Schwierigkeit auf (prozentuale Schwierigkeitsindizes $> 80\%$). Dies ist vermutlich dadurch zu erklären, dass diese Symptome bei PSP-Patienten früh auftreten und schnell fortschreiten (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Wiblin, Durcan et al. 2019) und daher ein Großteil der eingeschlossenen PSP-Patienten eine hohe Punktzahl erhalten.

Ebenso wurden die Trennschärfen der Testelemente ermittelt. Die Berechnungen der Trennschärfe zeigen, dass die Testelemente der Kategorie „gait exam“ („arising from chair“, „gait“, „postural stability“ und „sitting down“) eine stark positive Korrelation mit dem Gesamtest aufweisen (Grötsch, Respondek et al. 2021). Eine hohe Gesamtpunktzahl in der mPSPRS geht mit einer hohen Punktzahl für trennscharfe Testelemente einher (Döring, Bortz et al. 2016). Die Testelemente „emotional incontinence“ und „urinary incontinence“ weisen die geringste Trennschärfe auf. Es gibt in der Literatur jedoch keinen strikten Cutoff für die Trennschärfe. Testelemente, deren Trennschärfe einen Wert unter 0 aufweist, sollten von der Skala eliminiert werden. In Skalen mit einer geringeren Anzahl an Testelementen können auch solche zur Inhaltsvalidität der Skala beitragen, die eine Trennschärfe unter 0,2 haben (Streiner, Norman et al. 2015). Zudem korreliert die Trennschärfe mit der Schwierigkeit eines Testelements, was bedeutet, dass Testelemente mit einer extremen Schwierigkeit eine niedrige Trennschärfe aufweisen (Döring, Bortz et al. 2016). Damit inhaltlich ein breites Spektrum abgebildet werden kann, müssen teilweise Testelemente mit einer geringeren Trennschärfe und extremen Schwierigkeit in Kauf genommen werden (Döring, Bortz et al. 2016).

Die Antworten der mPSPRS wurden nach Rekalibrierung der Kategorien anhand der Antworten der PSPRS umkodiert. Aus diesem Grund sind weitere Analysen im Hinblick auf

interne Konsistenz, Wiederholbarkeit und Validität der mPSPRS-Studien zu empfehlen, bei denen die Bewertungen direkt anhand der mPSPRS erhoben werden.

4.6 Klinimetrische Analyse anhand der probabilistischen Testtheorie

Hobart, Cano et al. (2007) empfehlen neben der klassischen Testtheorie zur Bestimmung klinimetrischer Eigenschaften von Bewertungsskalen die Anwendung der probabilistischen Testtheorie (PTT), um Personenparameter und Itemparameter zu bewerten. Döring, Bortz et al. (2016) empfehlen die Kombination der KTT und der PTT, um die jeweiligen Vorteile bestmöglichst nutzen zu können.

Zur Analyse der mPSPRS wurde das Partial-Credit-Modell (PCM) verwendet. Damit eine gültige Aussage bezüglich der geschätzten Parameter gestellt werden kann, ist eine Überprüfung der Voraussetzungen notwendig (Bühner 2011). In den dazu durchgeführten Analysen zeigte sich, dass bei Überprüfung der lokalen stochastische Unabhängigkeit der Testelemente und der Homogenität der Personenparameter (Subgruppeninvarianz) eine Modellverletzung vorlag. Ein Grund dafür könnte die Rekodierung der verwendeten Patientendaten sein, da die Bewertungen der mPSPRS Testelemente nicht direkt erhoben wurden. Zum anderen setzt das 1-PL-Modell (Rasch-Modell) sehr strenge Annahmen voraus, die in der Praxis oft verletzt werden (Bühner 2011). Grundsätzlich besteht bei einer Modellverletzung die Möglichkeit auf ein Mixed-Rasch-Modell auszuweichen, vorallem dann, wenn die Annahme besteht, dass sich die in der Stichprobe verwendeten Personengruppen unterscheiden (Bühner 2011). Dafür werden jedoch große Stichproben ($N = > 1000$) benötigt, da für diese Testmodelle mehrere Parameter geschätzt werden müssen (Rost 2004, Bühner 2011). Dies war in der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Die Modellschätzung der Personen- und Itemparameter mittels PCM kann deshalb nur bedingt interpretiert werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Parameterschätzungen trotz der Modellverletzungen kurz diskutiert.

Insgesamt scheint die mPSPRS eine gute Mischung aus leichten und schweren Testelementen zu beinhalten. Auffällig ist jedoch, dass das Element „falls“ im Vergleich zu den restlichen Testelementen nur Patienten mit leichterer Beeinträchtigung differenziert. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die höchste Antwortkategorie 2 von „falls“ (> 5 Stürze pro Monat) von den PSP-Patienten schon in einem relativ frühen Krankheitsstadium erreicht wird. Diese Annahme wird von Ergebnissen anderer Forschungen gestützt. In einer

veröffentlichten Studie wird berichtet, dass Stürze im Median 18,5 Monate vor Diagnosestellung auftraten (Wiblin, Durcan et al. 2019). Eine Studie der PSPRS weist nach, dass die gehbezogenen Testelemente am schnellsten fortschreiten (Brittain, McCarthy et al. 2019). In einer weiteren Studie zeigte ein Großteil der Patienten (90 %) in der PSPRS ab einer Gesamtpunktzahl von 40 Punkten schwere Gehdefizite (Brittain, McCarthy et al. 2019). Es wäre trotzdem zu überlegen, die Formulierung bzw. Abstufung der Antwortkategorien zu ändern, um zu erreichen, dass das Testelement auch Patienten mit mittlerer bis schwerer Beeinträchtigung differenziert. Ebenso auffällig ist das Element 5 „emotional incontinence“ und das Element 9 „eyelid dysfunction“. Diese Testelemente scheinen eine sehr hohe Schwierigkeit aufzuweisen, was bedeutet, dass nur für wenige PSP-Patienten Punkte für diese Bereiche vergeben wurden. Dies kann zum einen daran liegen, dass sie weniger relevant für die Patienten sind, oder dass die Symptome erst in einem sehr späten Krankheitsstadium auftreten.

Die drei Testelemente der mPSPRS mit ungeordneten Antwortkategorien („dysphagia for solids“, „urinary incontinence“ und „voluntary downward saccades“) in der Personen- und Itemparameter Grafik scheinen darüberhinaus Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen Patienten mit milder und schwerer Beeinträchtigung haben. Bei der Untersuchung des Elements „dysphagia for solids“ zeigte sich, dass erst PSP-Patienten, die schwer beeinträchtigt sind, mit einer höheren Antwortkategorien 1 oder 2 (häufigeres Verschlucken, Räuspern bis hin zu schwerer Schluckstörung) bewertet wurden. Dieses Ergebnis entspricht vorhergehenden Studien, die zeigen, dass sich Schluckstörungen erst im späteren Verlauf nach Diagnosestellung zu klinischen Meilensteinen entwickeln (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Wiblin, Durcan et al. 2019). Bulbäre Symptome (z.B. Dysphagie, Dysarthrie) scheinen im Vergleich zu anderen Beeinträchtigungen langsamer fortzuschreiten (Brittain, McCarthy et al. 2019). Viele PSP-Patienten, die eine leichte oder mittelschwere Beeinträchtigung vorweisen, wurden beim Element „voluntary downward saccades“ mit der höchsten Antwortkategorie (15 % der normalen Amplitude oder weniger) bewertet. Es ist daher anzunehmen, dass schwere Beeinträchtigungen der willkürlichen Abwärtsbewegung der Augen (Blick nach unten) schon in einem frühen Stadium auftreten. Beim Testelement „urinary incontinence“ scheint die Abstufung der ersten Antwortkategorie nicht geeignet zwischen den PSP-Patienten zu differenzieren. Eine Erklärung wäre, dass wenn eine Urininkontinenz eintritt, diese sehr rasch voranschreitet und somit PSP-Patienten sehr schnell die höchste Bewertung erhalten. Dass die Urininkontinenz ein Meilenstein für die PSP-Patienten darstellt, wurde von einigen Autoren beschrieben (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Lee and Koh 2012, Wiblin, Durcan et al. 2019).

Die Schätzung der Parameter zeigte ebenso, dass die Schwellenwerte einiger Testelemente nahe beieinander liegen. Dies erschwert vermutlich die Differenzierung der individuellen Krankheitsbeeinträchtigung der PSP-Patienten. Eine mögliche Erklärung liegt in der Dezimierung auf drei Antwortkategorien nach Meilensteingrenzen.

Um jedoch valide Aussagen treffen zu können, wäre eine wiederholte Analyse der mPSPRS mit direkt erhobenen Werten und einer größeren Anzahl an PSP-Patienten notwendig. Zudem muss überprüft werden, ob das verwendete Rasch-Modell tatsächlich geeignet ist, die Personen- und Itemparameter zu schätzen, oder ob die Analyse der mPSPRS anhand der PTT nicht geeignet ist.

4.7 Limitationen der Studie

Im folgenden Abschnitt wird auf Limitationen der Studie eingegangen, die bei der Interpretation der Ergebnisse der mPSPRS zu berücksichtigen sind.

4.7.1 Unzureichende Untersuchung der Eigenschaften der mPSPRS bei vPSP

Für die Entwicklung und Überprüfung der mPSPRS lagen größtenteils Daten von PSP-Patienten mit dem klinischen Syndrom PSP-RS vor. Die Patienten der TAUROS Studie hatten gemäß der Einschlusskriterien ausschließlich ein PSP-RS Syndrom, während Patienten der ProPSP und DescribePSP Registerstudien auch andere Syndrome aufwiesen. Hier lag jedoch nur eine kleine Patientenkohorte (45 Patienten) vor, von denen 20 % ein anderes Syndrom als PSP-RS vorwies. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse der mPSPRS zu berücksichtigen. In die mPSPRS wurden Testelemente aufgenommen, die eine gute Veränderungssensitivität erfassen, bei denen jedoch größtenteils Daten von PSP-RS Patienten vorlagen. Daher ist es möglich, dass vermehrt Testelemente vertreten sind, die für das PSP-RS und weniger für das vPSP von Bedeutung sind. Jedoch finden sich bei fortgeschrittener Erkrankung neben den prädominanten Symptomen der vPSP vermehrt spezifische Hauptsymptome des PSP-RS wieder, wie z.B. die supranukleäre Blickparese oder die posturale Instabilität (Respondek, Kurz et al. 2017, Shoeibi, Litvan et al. 2019). Hier ist anzunehmen, dass anhand der mPSPRS das Messen des Übergangs von einem langsamen zu einem schnelleren Verlauf möglich ist. Weitere Studien sind zur Analyse dieser Hypothese notwendig. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Die PSP-Syndrome zeigen unterschiedliche Entwicklungsverläufe (Williams, de Silva et al. 2005). So schreitet die PSP-RS schneller voran, als die PSP-P (Shoeibi, Litvan et al. 2019). Bei Patienten mit PSP-RS wurden Stürze und Angewiesenheit auf einen Rollstuhl früher beobachtet als bei Patienten mit PSP-P (O'Sullivan, Massey et al. 2008). Auch Symptome wie schwere Dysphagie, Sprachstörung, kognitive Einschränkung und Harninkontinenz wurden beim PSP-RS in früheren Krankheitsstadien beobachtet (O'Sullivan, Massey et al. 2008). Es wird postuliert, dass sich anhand der mPSPRS die Messung der Krankheitsprogression zwischen den Syndromen unterscheidet. Dies sollte bei der Interpretation der berechneten Fallzahlen berücksichtigt werden. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

In Zukunft sind größere Studien zu empfehlen, die für die weitere Beurteilung der mPSPRS Patienten einschließen, die mit den MDS-PSP Diagnosekriterien klassifiziert wurden.

4.7.2 Unvollständige Erfassung des Symptompektrums der PSP bei der mPSPRS

Durch die Verkürzung der mPSPRS von 28 auf 14 Testelementen kann Zeit bei der Erhebung eingespart werden. Für die Bewertung der PSPRS werden durchschnittlich ca. 13,6 +/- 3,5 Minuten benötigt (Piot, Schwyer et al. 2020). Die Reduzierung führt auch dazu, dass nicht das in der PSPRS mögliche Spektrum der PSP-Symptome abgebildet wird. Kognitive Symptome der PSP sind in der mPSPRS im Vergleich zur PSPRS unterrepräsentiert. In der mPSPRS ist aus dem Bereich der kognitiven Einschränkungen nur das Element „emotional incontinence“ enthalten (Grötsch, Respondek et al. 2021). Die weiteren PSPRS Testelemente, die kognitive Symptome abbilden, wie „disorientation“, „bradyphrenia“, „grasping / imitative / utilizing behaviour“ wurden entweder aufgrund der Expertenbewertungen („grasping / imitative / utilizing behaviour“) oder aufgrund der geringen standardisierten Effektstärke („disorientation“ und „bradyphrenia“) eliminiert (Grötsch, Respondek et al. 2021). Ziel der Modifikation der PSPRS war es, möglichst nur Testelemente einzuschließen, die eine Veränderung über die Zeit sensitiv erfassen konnten. Zur umfassenderen Messung des natürlichen Krankheitsverlaufes oder zur genaueren Erfassung der Symptombreite der PSP wird empfohlen, auf Messinstrumente zurückzugreifen, die ein breiteres Spektrum abbilden, wie z.B die PSPRS, die NNIPPS oder die PSP-QoL.

4.7.3 Explorative Meilenstein-Bewertung durch Patienten

Die Bewertung der PSPRS Testelemente hinsichtlich klinisch relevanter Krankheitsmeilensteine erfolgte post-hoc an einer kleinen Patientenkohorte. Dies gab einen interessanten Einblick und brachte die Einsicht, dass die Einschätzung der Patienten positiv

mit der Experteneinschätzung korrelierte (Grötsch, Respondek et al. 2021). Die Größe der Patientenkohorte (insgesamt 9 Patienten) lässt nur beschränkt Aussagen über die Bewertung klinisch relevanter Krankheitsmeilensteine von Patienten zu. Eine größer angelegte Studie zur Bewertung der Meilensteine durch Patienten und Angehörigen ist an der Medizinischen Universität Hannover in Planung.

4.8 Einordnung in den bisherigen Forschungsstand

Die mPSPRS ist als Weiterentwicklung der PSPRS eine krankheitsspezifische Bewertungsskala. Sie kann dazu verwendet werden, die Krankheitsprogression und Schwere der PSP-Erkrankung einzuschätzen. Im Vergleich zur NNIPS, die zur Messung der Progression und Schwere der Erkrankung entwickelt wurde, benötigt die mPSPRS deutlich weniger Zeit zur Erhebung. Wenn jedoch eine genaue Einschätzung erfolgen soll, sind Bewertungsskalen mit einem breiten Pool an Items, wie die PSPRS oder die NNIPS zu bevorzugen. Zur Einschätzung der Lebensqualität von PSP-Patienten ist die PSP-QoL geeignet (Schrag, Selai et al. 2006). Die mPSPRS kann wie die PSPRS, oder die PSP-CDS (Piot, Schweyer et al. 2020) als Messinstrument für klinische Studien eingesetzt werden. Als weitere Möglichkeiten zur Messung von primären und sekundären Endpunkten in klinischen Studien bietet sich derzeit die MRT-Volumetrie (Höglinger, Schöpe et al. 2017) an, oder nicht krankheitsspezifische Bewertungsskalen, wie die SEADL (Stamelou, Schöpe et al. 2016).

Die mPSPRS deckt größtenteils die klinischen Meilensteine ab, die in vorausgehenden Studien als solche definiert wurden: Stürze („falls“) (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Lee and Koh 2012, Wiblin, Durcan et al. 2019), Störungen der Sprachfunktion („dysarthria“) (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Lee and Koh 2012, Wiblin, Durcan et al. 2019), schwere Schluckstörungen („dysphagia for solids“ und „dysphagia“) (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Lee and Koh 2012, Wiblin, Durcan et al. 2019), Einsatz eines Blasenkatheters, oder Harninkontinenz („urinary incontinence“) (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Lee and Koh 2012, Wiblin, Durcan et al. 2019) und die Notwendigkeit der Benutzung eines Rollstuhles („gait“) (O'Sullivan, Massey et al. 2008, Lee and Koh 2012, Wiblin, Durcan et al. 2019). Als Teilbereich kognitiver Einschränkungen (O'Sullivan, Massey et al. 2008) beinhaltet die mPSPRS das Element „emotional incontinence“.

Golbe, Ohman-Strickland et al. (2020) entwickelten anhand von 13 Krankheitsmeilensteinen ein Referenztool, um die Prognose von PSP-Patienten abschätzen zu können. Zum einen wurde die Gesamtpunktzahl einiger PSPRS Testelementen angewendet, um Stadien als Meilensteine zu definieren, zum anderen wurden die höchsten Antwortkategorien der PSPRS

Testelemente als Meilensteine definiert (Golbe, Ohman-Strickland et al. 2020). Die 13 Meilensteine sind in der **Tabelle 2** aufgezeigt. In der mPSPRS sind die Meilensteine von Golbe et al. (2020) weitestgehend enthalten. Der Meilenstein „kognitive Einschränkungen“ ist in der mPSPRS nicht enthalten. Hier wurde das Testelement „emotional incontinence“ als Krankheitsmeilenstein beibehalten. Ebenso ist vom Meilenstein „schwere Blickparese“ nur das Testelement „voluntary downward saccades“ in der mPSPRS enthalten. Eine interessante Forschungsfrage für zukünftige Untersuchungen ist, ob die angepassten Antwortkategorien der mPSPRS ebenfalls als prognostische Outcome-Variablen geeignet sind.

4.9 Möglicher Anwendungsbereich der mPSPRS

Die mPSPRS ist eine krankheitsspezifische Bewertungsskala zur klinischen Beurteilung von PSP-Patienten, die insgesamt 14 Testelemente beinhaltet. Für jedes Element kann vom Anwender zwischen 3 verschiedenen vorformulierten Antwortmöglichkeiten gewählt werden, die die Symptomschwere widerspiegeln. Insgesamt können maximal 28 Punkte vergeben werden. Die mPSPRS ist als vereinfachtes Messinstrument geeignet für den Einsatz in der Forschung und in der Klinik. Sie misst sensitiv eine Veränderung der Krankheitsprogression über die Zeit. Die mPSPRS kann bei Querschnittstudien angewendet werden. Dabei werden einmalig empirische Daten durch Untersuchungen oder Befragungen einer Stichprobe erhoben. Weitere Studien sind notwendig, um die Korrelation zwischen einer einmalig erhobenen Gesamtpunktzahl der mPSPRS mit dem Krankheitsstadium der PSP oder Divergenzen zwischen verschiedenen PSP-Syndromen zu überprüfen. Unsere Analysen zeigen, dass die mPSPRS in longitudinalen Studiensettings angewendet werden kann. Anhand der mPSPRS können sensitiv Veränderungen über die Zeit bei PSP-Patienten gemessen werden. Unterschiede zwischen der Behandlungs- und Placebogruppe können durch einen gezielten Einsatz in Interventionsstudien detektiert werden. Mit Hilfe der mPSPRS kann im klinischen Einsatz die Entwicklung und das Fortschreiten der PSP-Erkrankung dokumentiert werden. Die Testelemente stellen aus Sicht der Experten und der befragten PSP-Patienten klinisch bedeutsame Meilensteine dar. Im Vergleich zu krankheitsspezifischen Bewertungsskalen der PSP-Erkrankung können mit der mPSPRS dank der kürzeren Bewertungszeit im hektischen Klinikalltag Zeit und Ressourcen gespart werden. Noch nicht untersucht wurde, ob sich die Messung des Krankheitsverlaufes bei verschiedenen PSP-Syndromen unterscheidet. Wie bereits oben erwähnt, deckt die mPSPRS nicht das gesamte Spektrum der PSP-Erkrankung ab, weshalb zur genauen Dokumentationen des Krankheitsverlaufes ausführlichere Skalen zur Anwendung kommen sollten. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

4.10 Ausblick

Durch die Weiterentwicklung und Modifikation der PSPRS ergeben sich neue Forschungsfragen, deren Untersuchung Fortschritte auf dem Gebiet der PSP bieten werden.

Zur weiteren Untersuchung der mPSPRS sind prospektive Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten nötig, um die mPSPRS bezüglich ihrer Power, interne Konsistenz, Wiederholbarkeit und Validität zu prüfen. Der Einschluss von Studienpopulationen mit einem breiteren Spektrum an PSP-Syndromen ist ebenso vorzuschlagen wie die Diagnosen anhand der MDS-Kriterien zu klassifizieren.

Für ein verbessertes Verständnis der Perspektiven von PSP-Patienten und ihren Angehörigen im Unterschied zu den Experten sind vergrößerte Studienpopulationen von Interesse. Eine Patienten- und Angehörigenbefragung mit erweiterter Teilnehmerzahl zu klinisch relevanten Meilensteinen ist an der Medizinischen Hochschule Hannover in Planung.

Interessant sind zudem Untersuchungen zur Eignung der Testelemente der mPSPRS als prognostische Outcome-Variablen.

5 Zusammenfassung

Die PSPRS ist ein etabliertes Messinstrument bestehend aus 28 Testelementen, das zur Erfassung der Krankheitsprogression und des Krankheitsverlaufes von PSP-Patienten dient (Golbe and Ohman-Strickland 2007). Die PSPRS bietet Verbesserungspotential: (1) nicht alle Elemente der PSPRS sind klinisch relevante Meilensteine der PSP-Erkrankung, (2) sie tragen nicht in gleicher Gewichtung zur Gesamtpunktzahl bei, (3) einige Testelemente überschneiden sich in ihrem Inhalt, (4) variieren zum Teil in ihrer Sensitivität über die Zeit und (5) einige Testelemente messen die Krankheitsprogression nicht sensitiv. Ziel dieser Arbeit war eine Adressierung dieser Kritikpunkte durch strukturierte Evaluierung und Modifizierung der PSPRS.

Experten der Movement Disorder Society bewerteten die Testelemente der PSPRS nach klinischer Relevanz für PSP-Patienten. Testelemente, die keinen schweren Meilenstein nach zuvor festgelegten Meilensteingrenzen abbilden konnten, wurden eliminiert. Patientendaten der TAUROS Studie wurden verwendet, um mit Hilfe der Fallzahlkalkulationen zu analysieren, ob die verbliebenen Testelemente eine Veränderung der Krankheitsprogression innerhalb eines Jahres sensitiv messen konnten. Testelemente, die eine Veränderung der Krankheitsprogression nicht sensitiv messen oder redundant sind, wurden eliminiert. Die Antwortkategorien wurden auf drei pro Element vereinfacht. Insgesamt erfolgte eine Reduktion auf 14 Elemente.

Im Anschluss an die Modifikation wurde die mPSPRS anhand einer konfirmatorischen Analyse von Patientendaten einer unabhängigen Kohorte der DescribePSP und ProPSP Registerstudien untersucht. Die klinimetrischen Eigenschaften der mPSPRS wurden mit Analysen der Klassischen Testtheorie und der Probabilistischen Testtheorie bestimmt.

Die mPSPRS beinhaltet 14 Testelemente mit einem einheitlichen Antwortformat. Diese stellen klinisch relevante Meilensteine aus Expertensicht dar. Zugleich scheint mit der mPSPRS als Progressionsmaß eine Fallzahl von nur 41 PSP-Patienten pro Studienarm ausreichend zu sein, um eine 50%ige Verlangsamung des Krankheitsverlaufs in einer einjährigen interventionellen Studie mit einer Power von 80 % bei einem Signifikanzniveau von 5 % zu identifizieren. Die mPSPRS weist zudem gute klinimetrische Eigenschaften auf und wird durch Reduktion und Vereinfachung Zeit und Ressourcen einsparen. Die mPSPRS ist als

spezifisches Messinstrument in der Forschung für PSP-Patienten für longitudinale Settings oder Querschnittsstudien geeignet. In der Klinik kann die mPSPRS zur Messung des Krankheitsverlaufes bei PSP-Patienten zum Einsatz kommen. (Grötsch, Respondek et al. 2021)

Die mPSPRS nutzt das bekannte Verbesserungspotential der PSPRS gut aus. Sie stellt aus unserer Sicht eine gelungene Weiterentwicklung der PSPRS dar.

Abbildungsverzeichnis

- Titelbild:** Menschliches Gehirn, Marie-Therese Grötsch
- Abbildung 1-1:** Die Grafik stellt die Gruppe der primären Tauopathien dar. Die Abbildung wurde in Anlehnung an Rösler, Tayanian Marvian et al. (2019) erstellt. **3R:** PiD, Pick Krankheit; **FTLD-MAPT**, taupositive frontotemporale Lobärdegeneration; **4R:** PSP, Progressive Supranukleäre Blickparese; CBD, kortikobasale Degeneration; AGD, Silberkörnchenkrankheit (argyrophilic grain disease); GGT globuläre gliale Tauopathie, **3/4R:** FTLD-MAPT, taupositive frontotemporale Lobärdegeneration; PART/NFT-Demenz, primäre altersbedingte Tauopathie / neurofibrilläre Tangle-dominante Altersdemenz; 4
- Abbildung 1-2:** Klinische Symptomatik der PSP (Respondek, Kurz et al. 2017).6
- Abbildung 2-1:** Definierte Meilensteingrenzen Grad 0 bis Grad 2. Die roten Linien markieren die Grenze zwischen kein, moderatem und schwerem Meilenstein.23
- Abbildung 2-2:** Die Grafik zeigt am Beispiel der Testelemente „gait“ und „sitting down“ das Umkodieren der Antwortkategorien. Die einzelnen Kategorien (0 – 4 Punkte) wurden je nach Bewertung der Experten in die Meilensteinwerte umkodiert (0 – 2 Punkte). Die Beschriftung der Spalten beschreibt die Antwortkategorien der PSPRS, die Mittelwerte der Experten (\emptyset) der Meilensteinbewertung und die Antwortkategorien der mPSPRS.25
- Abbildung 2-3:** Stufenprotokoll der Modifikation der PSPRS anhand des Elements „gait“. Die Abkürzung Pkt. steht für Punkte. (Grötsch, Respondek et al. 2021)26
- Abbildung 3-1:** Lineare Regression der PSPRS Gesamtpunktzahl aufgetragen gegen die mPSPRS Gesamtpunktzahl der Eingangs- und Folgeuntersuchung nach 52 Wochen. Pearson-Korrelation der Eingangsuntersuchung: N = 137, R = 0,91, P < 0,0001; Pearson-Korrelation der Folgeuntersuchung nach 52 Wochen: N = 86, R = 0,91, P < 0,0001. Die Grafik wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.34
- Abbildung 3-2:** Die Differenz der Gesamtpunktzahl der mPSPRS und der PSPRS nach 52 Wochen, entspricht der jährlichen Veränderung der Gesamtpunktzahl. Pearson-Korrelation: N = 86, R = 0,83, P < 0,0001. Die Grafik wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.34
- Abbildung 3-3:** Verteilung der PSP-Syndrome der PSP-Erkrankung in Prozent der TAUROS und DescribePSP / ProPSP Kohorte. PSP-RS, PSP Richardson-Syndrom; PSP-P, PSP mit Parkinsonismus; PSP-OM, PSP mit prädominanter okulomotorischer Dysfunktion; PSP-F, PSP mit prädominanter frontaler

	Präsentation; PSP-PGF, PSP mit progredientem Gangfreezing (Höglinger, Respondek et al. 2017).....	36
Abbildung 3-4:	Korrelation der standardisierten Effektstärken der DescribePSP und ProPSP Kohorte und der TAUROS Kohorte. Std, standardisiert; R = 0,54, N = 14, P = 0,8.	37
Abbildung 3-5:	Die Grafik zeigt den prozentualen Schwierigkeitsindex der 14 Testelemente der mPSPRS der TAUROS Kohorte berechnet anhand von Eingangs- und Folgeuntersuchung nach 52 Wochen. Element 1 = „dysphagia for solids“, Element 2 = „using knife/ fork/ buttoning clothes“, Element 3 = „falls“, Element 4 = „urinary incontinence“, Element 5 = „emotional incontinence“, Element 6 = dysarthria, Element 7 = „dysphagia“, Element 8 = „voluntary downward saccades“, Element 9 = „eyelid dysfunction“, Element 10 = „neck rigidity or dystonia“, Element 11 = „arising from chair“, Element 12 = „gait“, Element 13 = „postural stability“, Element 14 = „sitting down“.....	41
Abbildung 3-6:	Die Personen- und Itemparameter Grafik der mPSPRS bildet die Personenparameter und die Itemparameter entlang derselben latenten Dimension ab. Die Personenparameter sind im oberen Teil der Grafik dargestellt und deren Verteilung zwischen leichter und schwerer Beeinträchtigung. Die Testelemente sind nach ihren Schwierigkeiten von links (geringe Schwierigkeit) nach rechts (hohe Schwierigkeit) geordnet. Die vollen Kreise markieren die Orte der Schwierigkeiten der Testelemente. Die leeren Kreise markieren die Schwellenwerte der angrenzenden Kategorie. Die Sterne und roten Linien markieren Testelemente, bei denen die Schwellenwerte ungeordnet sind (Element 1 „dysphagia for solids“ Element 4 „urinary incontinence“ und Element 8 „voluntary downward saccades“). Element 1 = „dysphagia for solids“, Element 2 = „using knife and fork“, Element 3 = „falls“, Element 4 = „urinary incontinence“, Element 5 = „emotional incontinence“, Element 6 = „dysarthria“, Element 7 = „dysphagia“, Element 8 = „voluntary downward saccades“, Element 9 = „eyelid dysfunction“, Element 10 = „neck rigidity or dystonia“, Element 11 = „arising from chair“, Element 12 = „gait“, Element 13 = „postural stability“, Element 14 = „sitting down“.....	46
Abbildung 3-7:	Die Grafik zeigt den ICC-Plot für die Antwortkategorien (0, 1 und 2) des Elements 1 „dysphagia for solids“ (Schluckstörung fester Nahrung). Auf der x-Achse ist die latente Dimension eingetragen und auf der y-Achse die Wahrscheinlichkeit für die Auswahl der Kategorie. Die Abkürzung ICC-Plot steht für Item-Charakteristik-Kurve. Antwortkategorie 0 = Normal; keine Schwierigkeiten beim Schlucken von Nahrung jeglicher Beschaffenheit oder feste Nahrung muss in kleine Stücke geschnitten werden. Antwortkategorie 1 = Benötigt weiche Nahrung. Antwortkategorie 2 = Benötigt pürierte oder flüssige Nahrung oder nur künstliche Nahrungsaufnahme über eine Sonde möglich.	47
Abbildung 3-8:	Die Grafik zeigt den ICC-Plot für die Antwortkategorien 0, 1 und 2 des Elements 4 „urinary incontinence“ (Urininkontinenz). Auf der x-Achse ist die latente Dimension eingetragen und auf der y-Achse die Wahrscheinlichkeit der Auswahl einer Kategorie Die Abkürzung ICC-Plot steht für Item-Charakteristik-Kurve. Antwortkategorie 0 = Kleine oder nur wenige Tropfen täglich, oder	

- tägliche einige Tropfen, die in der Kleidung verbleiben. Antwortkategorie 1 = Während des Schlafes größere Mengen an Harnverlust, tagsüber keine Einlagen erforderlich. Antwortkategorie 2 = Während des Tages größere Mengen an Harnverlust, tagsüber Einlagen erforderlich oder Einlage oder Katheter Tag und Nacht erforderlich.....48
- Abbildung 3-9:** Die Grafik zeigt den ICC-Plot für die Antwortkategorien 0, 1 und 2 des Elements 8 „voluntary downward saccades“ (Augenbewegungsstörung beim Blick nach unten). Auf der x-Achse ist die latente Dimension eingetragen und auf der y-Achse die Wahrscheinlichkeit, dass die Kategorien gewählt werden. Die Abkürzung ICC-Plot steht für Item-Charakteristik-Kurve. Antwortkategorie 0 = Augenbewegung weder langsam noch eingeschränkt (86 – 100 % des Bewegungsumfangs) *oder* langsam oder leicht eingeschränkt (86 – 100 %) *oder* sehr eingeschränkt (51 – 85 % des Bewegungsumfangs). Antwortkategorie 1 = 16 – 50 % der normalen Amplitude. Antwortkategorie 2 = ≤ 15 % der Amplitude.....49
- Abbildung 3-10:** Infit-t-Statistik der Antwortkategorien der mPSPRS Testelemente. Auf der x-Achse sind die t-Statistikgrenzen eingezeichnet. Auf der y-Achse ist die latente Dimension aufgetragen. Antwortkategorien von Testelementen, die aus den Grenzen (-2 und 2) fallen, werden als „overfit“ ($< -2,0$) oder „underfit“ ($> 2,0$) definiert. Die Grenzen sind durch grüne Linien markiert. Element 1 = „dysphagia for solids“, Element 2 = „using knife and fork“, Element 3 = „falls“, Element 4 = „urinary incontinence“, Element 5 = „emotional incontinence“, Element 6 = „dysarthria“, Element 7 = „dysphagia“, Element 8 = „voluntary downward saccades“, Element 9 = „eyelid dysfunction“, Element 10 = „neck rigidity or dystonia“, Element 11 = „arising from chair“, Element 12 = „gait“, Element 13 = „postural stability“, Element 14 = „sitting down“.51
- Abbildung 3-11:** Die Grafik stellt die Inter-Itemkorrelationen nach Pearson dar. Die Stärke der Korrelationen ist anhand der Größe und Färbung der Kreise dargestellt. Element 1 = „dysphagia for solids“, Element 2 = „using knife and fork“, Element 3 = „falls“, Element 4 = „urinary incontinence“, Element 5 = „emotional incontinence“, Element 6 = „dysarthria“, Element 7 = „dysphagia“, Element 8 = „voluntary downward saccades“, Element 9 = „eyelid dysfunction“, Element 10 = „neck rigidity or dystonia“, Element 11 = „arising from chair“, Element 12 = „gait“, Element 13 = „postural stability“, Element 14 = „sitting down“.53
- Abbildung 3-12:** Geschlechterverteilung und PSP Syndromen der anonymen Patientenbefragung in Prozent. Die Erkrankungsdauer ist in Jahren dargestellt (Standardabweichung $\pm 0,71$). PSP-RS, PSP Richardson-Syndrom; vPSP, klinische PSP Varianten.....54
- Abbildung 3-13:** Die Mittelwerte der Experten- und Patientenbewertungen für die höchste Antwortkategorie sind pro Element (\pm Standardabweichung) aufgetragen. Die rote Linie ($> 1,5$) zeichnet die Meilensteingrenze für einen schweren Meilenstein ein. Nummerierung der 28 PSPRS Testelemente (Elemente der mPSPRS sind rot markiert): 1 = „withdrawal“, 2 = „irritability“, 3 = „dysphagia for solids“, 4 = „using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face“, 5 = „falls“, 6 = „urinary incontinence“, 7 = „sleep difficulty“, 8 = „disorientation“, 9 = „bradyphrenia“, 10 = „emotional incontinence“,

11 = „grasping/ imitative/ utilizing behavior“, 12 = „dysarthria“,
13 = „dysphagia“, 14 = „voluntary upward saccades“, 15 = „voluntary
downward saccades“, 16 = „voluntary left and right saccades“, 17 = „eyelid
dysfunction, 18 = „limb rigidity“, 19 = „limb dystonia“, 20 = „finger tapping“,
21 = „toe tapping“, 22 = „apraxia of hand movement“, 23 = „tremor in any part“,
24 = „neck rigidity or dystonia“, 25 = „arising from chair“, 26 = „gait“,
27 = „postural stability“, 28 = „sitting down“. Der Graf wurde in Grötsch,
Respondek et al. (2021) bereits veröffentlicht.55

Abbildung 3-14: Lineare Korrelation der Patienten- und Expertenbewertungen. Pearson-
Korrelation: $R = 0,85$, $N = 128$, $P < 0,00001$).56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prävalenzen der PSP-Erkrankung.....	2
Tabelle 2:	Die 13 Krankheitsmeilensteine als prognostische Referenz für PSP-Patienten..	9
Tabelle 3:	Demographische Daten der TAUROS, DescribePSP und ProPSP Patientenkohorte	35
Tabelle 4:	Reliabilität der mPSPRS	38
Tabelle 5:	Decken- und Bodeneffekt der PSPRS und mPSPRS	39
Tabelle 6:	Trennschärfe der mPSPRS Testelemente	42
Tabelle A-7:	PSPRS: Meilensteinbewertung und Ergebnisse der Fallzahlkalkulation	xviii
Tabelle A-8:	mPSPRS: Meilensteinbewertung und Ergebnisse der Fallzahlkalkulation	xxix
Tabelle A-9:	Fallzahlkalkulation der PSPRS zur Ermittlung einer 20 %, 25 %, 30%, 40 %, oder 50 % Veränderung in einer zweiarmigen Studie nach 52 Wochen	xxxv
Tabelle A-10:	Fallzahlkalkulation der mPSPRS zur Ermittlung einer 20 %, 25 %, 30%, 40 %, oder 50 % Veränderung in einer zweiarmigen Studie nach 52 Wochen	xxxvi
Tabelle A-11:	Fallzahlkalkulation der PSPRS zur Ermittlung einer 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, oder 50 % Veränderung in einer zweiarmigen Studie nach 26 Wochen	xxxvii
Tabelle A-12:	Fallzahlkalkulation der mPSPRS zur Ermittlung einer 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, oder 50 % Veränderung in einer zweiarmigen Studie nach 26 Wochen	xxxviii
Tabelle A-13:	PSPRS / mPSPRS: Fallzahlkalkulation mit Daten der DescribePSP und der ProPSP Kohorten.....	xxxix
Tabelle B-14:	Hauptfaktorenanalyse der PSPRS und der mPSPRS	xli

Literaturverzeichnis

- Ali, F., P. R. Martin, H. Botha, J. E. Ahlskog, J. H. Bower, J. Y. Masumoto, D. Maraganore, A. Hassan, S. Eggers, B. F. Boeve, D. S. Knopman, D. Drubach, R. C. Petersen, E. D. Dunkley, J. van Gerpen, R. Uitti, J. L. Whitwell, D. W. Dickson and K. A. Josephs (2019). "Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy." Mov Disord **34**(8): 1144-1153.
- Andersen, E. B. (1973). "A goodness of fit test for the rasch model." Psychometrika **38**(1): 123-140.
- Asuni, A. A., A. Boutajangout, D. Quartermain and E. M. Sigurdsson (2007). "Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements." J Neurosci **27**(34): 9115-9129.
- Baker, M., I. Litvan, H. Houlden, J. Adamson, D. Dickson, J. Perez-Tur, J. Hardy, T. Lynch, E. Bigio and M. Hutton (1999). "Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy." Hum Mol Genet **8**(4): 711-715.
- Bensimon, G., A. Ludolph, Y. Agid, M. Vidailhet, C. Payan and P. N. Leigh (2009). "Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study." Brain **132**(Pt 1): 156-171.
- Bi, M., A. Ittner, Y. D. Ke, J. Götz and L. M. Ittner (2011). "Tau-targeted immunization impedes progression of neurofibrillary histopathology in aged P301L tau transgenic mice." PLoS One **6**(12): e26860.
- Bonney, K. R., O. P. Almeida, L. Flicker, K. Cox, J. K. Foster, F. M. van Bockxmeer and N. T. Lautenschlager (2007). "Reduced awareness of executive dysfunction in Alzheimer's disease is associated with increased carer burden." Int Psychogeriatr **19**(6): 1173-1175.
- Bortz, J. (2005). Faktorenanalyse Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Heidelberg Springer Medizin Verlag: 511-563.
- Boxer, A. L., A. E. Lang, M. Grossman, D. S. Knopman, B. L. Miller, L. S. Schneider, R. S. Doody, A. Lees, L. I. Golbe, D. R. Williams, J.-C. Corvol, A. Ludolph, D. Burn, S. Lorenzl, I. Litvan, E. D. Roberson, G. U. Höglinger, M. Koestler, C. R. Jack, Jr., V. Van Deerlin, C. Randolph, I. V. Lobach, H. W. Heuer, I. Gozes, L. Parker, S. Whitaker, J. Hirman, A. J. Stewart, M. Gold, B. H. Morimoto and A. L. Investigators (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.
- Boxer, A. L., J. T. Yu, L. I. Golbe, I. Litvan, A. E. Lang and G. U. Höglinger (2017). "Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches." Lancet Neurol **16**(7): 552-563.
- Brittain, C., A. McCarthy, M. C. Irizarry, D. McDermott, K. Biglan, G. U. Höglinger, S. Lorenzl, T. Del Ser and A. L. Boxer (2019). "Severity dependent distribution of impairments in PSP and CBS: Interactive visualizations." Parkinsonism Relat Disord **60**: 138-145.
- Bühner, M. (2011). Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion. München, Pearson Studium.

- Bühner, M. (2011). Empirische Überprüfung des Testentwurfs und Normierung Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion. München, Pearson Studium **3**: 215-281.
- Bühner, M. (2011). Exploratorische Faktorenanalyse. Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion. München, Pearson Studium. **3**: 299-354.
- Bühner, M. (2011). Probabilistische Testtheorie. Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion. München, Pearson Studium. **3**: 478-513.
- Bühner, M. (2011). Testtheoretische Grundlagen Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion München, Pearson Studium. **3**: 30-81.
- Cantuti-Castelvetri, I., C. E. Keller-McGandy, D. S. Albers, M. F. Beal, J. P. Vonsattel, D. G. Standaert and S. J. Augood (2002). "Expression and activity of antioxidants in the brain in progressive supranuclear palsy." Brain Res **930**(1-2): 170-181.
- boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions (R package version 1.3-28) [Software]. Canty, A. and B. D. Ripley (2021). Retrieved from <https://cran.r-project.org/web/packages/boot/boot.pdf>.
- Caparros-Lefebvre, D., N. Sergeant, A. Lees, A. Camuzat, S. Daniel, A. Lannuzel, A. Brice, E. Tolosa, A. Delacourte and C. Duyckaerts (2002). "Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy." Brain **125**(Pt 4): 801-811.
- Chaithra, S. P., S. Prasad, V. V. Holla, A. Stezin, N. Kamble, R. Yadav and P. K. Pal (2020). "The Non-Motor Symptom Profile of Progressive Supranuclear Palsy." J Mov Disord **13**(2): 118-126.
- PWR: basic functions for power analysis [Software]. Champely, S., C. Ekstrom, P. Dalgaard, J. Gill, S. Weibelzahl, A. Anandkumar, C. Ford, R. Volcic and H. De Rosario (2017). Retrieved from <https://cran.r-project.org/web/packages/pwr/>.
- Chaudhuri, K. R., P. Martinez-Martin, R. G. Brown, K. Sethi, F. Stocchi, P. Odin, W. Ondo, K. Abe, G. Macphee, D. Macmahon, P. Barone, M. Rabey, A. Forbes, K. Breen, S. Tluk, Y. Naidu, W. Olanow, A. J. Williams, S. Thomas, D. Rye, Y. Tsuboi, A. Hand and A. H. Schapira (2007). "The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study." Mov Disord **22**(13): 1901-1911.
- Clerici, I., D. Ferrazzoli, R. Maestri, F. Bossio, I. Zivi, M. Canesi, G. Pezzoli and G. Frazzitta (2017). "Rehabilitation in progressive supranuclear palsy: Effectiveness of two multidisciplinary treatments." PLoS One **12**(2): e0170927.
- Compta, Y., F. Valldeoriola, E. Tolosa, M. J. Rey, M. J. Martí and J. Valls-Solé (2007). "Long lasting pure freezing of gait preceding progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study." Mov Disord **22**(13): 1954-1958.
- Cowan, C. M. and A. Mudher (2013). "Are tau aggregates toxic or protective in tauopathies?" Front Neurol **4**: 114.
- Coyle-Gilchrist, I. T., K. M. Dick, K. Patterson, P. Vazquez Rodriguez, E. Wehmann, A. Wilcox, C. J. Lansdall, K. E. Dawson, J. Wiggins, S. Mead, C. Brayne and J. B. Rowe (2016). "Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes." Neurology **86**(18): 1736-1743.
- Cubo, E., G. T. Stebbins, L. I. Golbe, A. Nieves, S. Leurgans, C. G. Goetz and K. Kompolti (2000). "Application of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in progressive supranuclear palsy: factor analysis of the motor scale." Mov Disord **15**(2): 276-279.
- Dickson, D. W. (1999). "Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration." J Neurol **246** Suppl 2: li6-15.
- Donker Kaat, L., A. J. Boon, W. Kamphorst, R. Ravid, H. J. Duivenvoorden and J. C. van Swieten (2007). "Frontal presentation in progressive supranuclear palsy." Neurology **69**(8): 723-729.
- Döring, N., J. Bortz and S. Pöschl (2016). Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften Berlin Heidelberg, Springer-Verlag

- Dubois, B., A. Slachevsky, I. Litvan and B. Pillon (2000). "The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside." Neurology **55**(11): 1621-1626.
- Escobar-Khondiker, M., M. Höllerhage, M. P. Muriel, P. Champy, A. Bach, C. Depienne, G. Respondek, E. S. Yamada, A. Lannuzel, T. Yagi, E. C. Hirsch, W. H. Oertel, R. Jacob, P. P. Michel, M. Ruberg and G. U. Höglinger (2007). "Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons." J Neurosci **27**(29): 7827-7837.
- European Medicines Agency, E. (2006). Regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. London EMEA/CHMP/EWP/139391/2004.
- Fahn, S., R. Elton and The UPDRS Development Committee (1987). "Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)." Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol2. Florham Park, NJ. Macmillan Healthcare Information 1987: 153-163, 293-304.
- Ferrer, I., M. Barrachina and B. Puig (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 Neuropathol **104**(6): 583-591.
- Ferrer, I., I. López-González, M. Carmona, L. Arregui, E. Dalfó, B. Torrejón-Escribano, R. Diehl and G. G. Kovacs (2014). "Glial and neuronal tau pathology in tauopathies: characterization of disease-specific phenotypes and tau pathology progression." J Neuropathol Exp Neurol **73**(1): 81-97.
- bootES: Bootstrap Effect Sizes [Software]. Gerlanc, D. and K. Kirby (2015). Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=bootES>.
- Golbe, L. I., P. H. Davis, B. S. Schoenberg and R. C. Duvoisin (1988). "Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy." Neurology **38**(7): 1031-1034.
- Golbe, L. I., P. Ohman-Strickland, E. B. Beisser and F. T. Elghoul (2020). "A Convenient Prognostic Tool and Staging System for Progressive Supranuclear Palsy." Mov Disord Clin Pract **7**(6): 664-671.
- Golbe, L. I. and P. A. Ohman-Strickland (2007). "A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy." Brain **130**(6): 1552-1565.
- Green, K. and C. Frantom (2002). Survey Development and Validation with the Rasch Model Charleston, South Carolina.
- Grötsch, M. T., G. Respondek, C. Colosimo, Y. Compta, J. C. Corvol, J. Ferreira, M. K. Huber, M. Kliez, L. F. M. Krey, J. Levin, M. Jecmenica-Lukic, D. Macías-García, W. G. Meissner, P. Mir, H. Morris, C. Nilsson, J. B. Rowe, K. Seppi, M. Stamelou, J. C. van Swieten, G. Wenning, T. Del Ser, L. I. Golbe and G. U. Höglinger (2021). "A Modified Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale." Mov Disord.
- Hacke, W. (2016). Krankheiten der Basalganglien, Parkinson-Syndrome. Neurologie Berlin Heidelberg Springer-Verlag 590-600.
- Hall, D. A., M. J. Forjaz, L. I. Golbe, I. Litvan, C. A. M. Payan, C. G. Goetz, A. F. G. Leentjens, P. Martinez-Martin, A. P. Traon, C. Sampaio, B. Post, G. Stebbins, D. Weintraub and A. Schrag (2015). "Scales to Assess Clinical Features of Progressive Supranuclear Palsy: MDS Task Force Report." Mov Disord Clin Pract **2**(2): 127-134.
- Hall, D. A., G. T. Stebbins, I. Litvan, Y. Bordelon, D. E. Riley, J. Leverenz and D. G. Standaert (2015). "Clinimetric Analysis of the Motor Section of the Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale: Reliability and Factor Analysis." Movement disorders clinical practice **3**(1): 65-67.
- Han, H. J., H. Kim, J. H. Park, H. W. Shin, G. U. Kim, D. S. Kim, E. J. Lee, H. E. Oh, S. H. Park and Y. J. Kim (2010). "Behavioral changes as the earliest clinical manifestation of progressive supranuclear palsy." J Clin Neurol **6**(3): 148-151.

- Hassan, A., J. E. Parisi and K. A. Josephs (2012). "Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia." Neurocase **18**(6): 478-488.
- Hauw, J. J., S. E. Daniel, D. Dickson, D. S. Horoupian, K. Jellinger, P. L. Lantos, A. McKee, M. Tabaton and I. Litvan (1994). "Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy)." Neurology **44**(11): 2015-2019.
- Higginbotham, L., V. Johnson and A. Pantelyat (2016). "Correlates of Quality of Life in Progressive Supranuclear Palsy (PSP) (P4.311)." Neurology **86**(16 Supplement): P4.311.
- Hobart, J. C., S. J. Cano, J. P. Zajicek and A. J. Thompson (2007). "Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations." Lancet Neurol **6**(12): 1094-1105.
- Höglinger, G. and D. Hoffmann. (2016). "Describe-PSP, DZNE Klinische Registerstudie Neurodegenerativer Erkrankungen für Patienten mit Progressiver Supranukleärer Parese (PSP)", from <https://www.dzne.de/forschung/studien/klinische-studien/describe/describe-ppsp/>.
- Höglinger, G. U., I. Litvan, N. Mendonca, D. Wang, H. Zheng, B. Rendenbach-Mueller, H. Lon, Z. Jin, N. Fisseha, K. Budur, M. Gold, D. Ryman, H. Florian and A. Investigators (2021). Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. . Lancet Neurol.: 182-192.
- Höglinger, G. U., N. M. Melhem, D. W. Dickson, P. M. Sleiman, L. S. Wang, L. Klei, R. Rademakers, R. de Silva, I. Litvan, D. E. Riley, J. C. van Swieten, P. Heutink, Z. K. Wszolek, R. J. Uitti, J. Vandrovцова, H. I. Hurtig, R. G. Gross, W. Maetzler, S. Goldwurm, E. Tolosa, B. Borroni, P. Pastor, L. B. Cantwell, M. R. Han, A. Dillman, M. P. van der Brug, J. R. Gibbs, M. R. Cookson, D. G. Hernandez, A. B. Singleton, M. J. Farrer, C. E. Yu, L. I. Golbe, T. Revesz, J. Hardy, A. J. Lees, B. Devlin, H. Hakonarson, U. Müller and G. D. Schellenberg (2011). "Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy." Nat Genet **43**(7): 699-705.
- Höglinger, G. U., G. Respondek, M. Stamelou, C. Kurz, K. A. Josephs, A. E. Lang, B. Mollenhauer, U. Müller, C. Nilsson, J. L. Whitwell, T. Arzberger, E. Englund, E. Gelpi, A. Giese, D. J. Irwin, W. G. Meissner, A. Pantelyat, A. Rajput, J. C. van Swieten, C. Troakes, A. Antonini, K. P. Bhatia, Y. Bordelon, Y. Compta, J.-C. Corvol, C. Colosimo, D. W. Dickson, R. Dodel, L. Ferguson, M. Grossman, J. Kassubek, F. Krismer, J. Levin, S. Lorenzl, H. R. Morris, P. Nestor, W. H. Oertel, W. Poewe, G. Rabinovici, J. B. Rowe, G. D. Schellenberg, K. Seppi, T. van Eimeren, G. K. Wenning, A. L. Boxer, L. I. Golbe, I. Litvan and f. t. M. D. S. e. P. S. Group (2017). "Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria." Mov Disord **32**(6): 853-864.
- Höglinger, G. U., J. Schöpe, M. Stamelou, J. Kassubek, T. Del Ser, A. L. Boxer, S. Wagenpfeil and H. J. Huppertz (2017). "Longitudinal magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy: A new combined score for clinical trials." Mov Disord **32**(6): 842-852.
- Josephs, K. A. and D. W. Dickson (2003). "Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy brain bank." Mov Disord **18**(9): 1018-1026.
- Josephs, K. A., R. C. Petersen, D. S. Knopman, B. F. Boeve, J. L. Whitwell, J. R. Duffy, J. E. Parisi and D. W. Dickson (2006). "Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP." Neurology **66**(1): 41-48.
- Karnath, H.-O. (2012). Anosognosie. Kognitive Neurowissenschaften. H.-O. Karnath and P. Thier. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 201-213.
- Kelley, K. D., H. Checkoway, D. A. Hall, S. G. Reich, C. Cunningham and I. Litvan (2018). "Traumatic Brain Injury and Firearm Use and Risk of Progressive Supranuclear Palsy Among Veterans." Front Neurol **9**: 474.
- Koller, I., R. Alexandrowicz and R. Hatzinger (2012). Das Rasch Modell in der Praxis. Wien, Facultas Verlags- und Buchhandels AG.

- Kovacs, G. G. (2015). "Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice." Neuropathol Appl Neurobiol **41**(1): 3-23.
- Kroonenberg, P. M., F. J. Oort, G. T. Stebbins, S. E. Leurgans, E. Cubo and C. G. Goetz (2006). "Motor function in Parkinson's disease and supranuclear palsy: simultaneous factor analysis of a clinical scale in several populations." BMC Med Res Methodol **6**: 26.
- Lannuzel, A., M. Ruberg and P. P. Michel (2008). "Atypical parkinsonism in the Caribbean island of Guadeloupe: etiological role of the mitochondrial complex I inhibitor annonacin." Mov Disord **23**(15): 2122-2128.
- Lee, S.-W. and S.-B. Koh (2012). "Clinical features and disability milestones in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy." Journal of movement disorders **5**(2): 42-47.
- Lee, V. M., M. Goedert and J. Q. Trojanowski (2001). "Neurodegenerative tauopathies." Annu Rev Neurosci **24**: 1121-1159.
- Lehmann, E. L. and H. J. D'Abbrera (1975). Nonparametrics: Statistical methods based on ranks. Oxford, England, Holden-Day.
- Levin, J., A. Kurz, T. Arzberger, A. Giese and G. U. Höglinger (2016). "Differenzialdiagnose und Therapie der atypischen Parkinson-Syndrome." Dtsch Arztebl International **113**: 61-69.
- Lim, J. and Z. Yue (2015). "Neuronal aggregates: formation, clearance, and spreading." Dev Cell **32**(4): 491-501.
- Lim, S.-Y., K. B. Lim, J. W. Hor and A. H. Tan (2020). "Brief Clinical Rating Scales Should Not Be Overlooked." Movement Disorders **35**(10): 1884-1885.
- Ling, H., R. de Silva, L. A. Massey, R. Courtney, G. Hondhamuni, N. Bajaj, J. Lowe, J. L. Holton, A. Lees and T. Revesz (2014). "Characteristics of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome: a cortical variant." Neuropathol Appl Neurobiol **40**(2): 149-163.
- Litvan, I., Y. Agid, D. Calne, G. Campbell, B. Dubois, R. C. Duvoisin, C. G. Goetz, L. I. Golbe, J. Grafman, J. H. Growdon, M. Hallett, J. Jankovic, N. P. Quinn, E. Tolosa and D. S. Zee (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.
- Litvan, I., Y. Agid, J. Jankovic, C. Goetz, J. P. Brandel, E. C. Lai, G. Wenning, L. D'Olhaberriague, M. VERNY, K. R. Chaudhuri, A. McKee, K. Jellinger, J. J. Bartko, C. A. Mangone and R. K. B. Pearce (1996). "Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome)." Neurology **46**(4): 922-930.
- Litvan, I., J. J. Hauw, J. J. Bartko, P. L. Lantos, S. E. Daniel, D. S. Horoupian, A. McKee, D. Dickson, C. Bancher, M. Tabaton, K. Jellinger and D. W. Anderson (1996). "Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders." J Neuropathol Exp Neurol **55**(1): 97-105.
- Litvan, I., P. S. Lees, C. R. Cunningham, S. N. Rai, A. C. Cambon, D. G. Standaert, C. Marras, J. Juncos, D. Riley, S. Reich, D. Hall, B. Kluger, Y. Bordelon and D. R. Shprecher (2016). "Environmental and occupational risk factors for progressive supranuclear palsy: Case-control study." Mov Disord **31**(5): 644-652.
- Litvan, I., C. A. Mangone, A. McKee, M. VERNY, A. Parsa, K. Jellinger, L. D'Olhaberriague, K. R. Chaudhuri and R. K. Pearce (1996). "Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **60**(6): 615-620.
- Magen, I., R. Ostritsky, F. Richter, C. Zhu, S. M. Fleming, V. Lemesre, A. J. Stewart, B. H. Morimoto, I. Gozes and M. F. Chesselet (2014). "Intranasal NAP (davunetide) decreases tau hyperphosphorylation and moderately improves behavioral deficits in mice overexpressing α -synuclein." Pharmacol Res Perspect **2**(5): e00065.

eRm: Extended Rasch modeling. 1.0-1 [Software]. Mair, P., R. Hatzinger and M. Maier (2020). Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=eRm>.

Martin-Löf, P., R. Sundberg and P. Martin-Löf (1973). *Statistiska modeller*. Stockholm, Institutet för försäkringsmatematik och matematisk statistik vid Stockholms.

Masters, G. N. (1982). "A rasch model for partial credit scoring." *Psychometrika* **47**(2): 149-174.

McHorney, C. A. and A. R. Tarlov (1995). "Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate?" *Qual Life Res* **4**(4): 293-307.

Nasreddine, Z. S., N. A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings and H. Chertkow (2005). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment." *J Am Geriatr Soc* **53**(4): 695-699.

Nath, U., Y. Ben-Shlomo, R. G. Thomson, H. R. Morris, N. W. Wood, A. J. Lees and D. J. Burn (2001). "The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK." *Brain* **124**(Pt 7): 1438-1449.

NCT03068468, S. I. N. (December 21, 2020). "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenously Administered BIIB092 in Participants With Progressive Supranuclear Palsy (PASSPORT)." from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068468>.

O'Keefe, F. M., B. Murray, R. F. Coen, P. M. Dockree, M. A. Bellgrove, H. Garavan, T. Lynch and I. H. Robertson (2007). "Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy." *Brain* **130**(3): 753-764.

O'Sullivan, S. S., L. A. Massey, D. R. Williams, L. Silveira-Moriyama, P. A. Kempster, J. L. Holton, T. Revesz and A. J. Lees (2008). "Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy." *Brain* **131**(5): 1362-1372.

Ogaki, K., Y. Li, M. Takanashi, K. Ishikawa, T. Kobayashi, T. Nonaka, M. Hasegawa, M. Kishi, H. Yoshino, M. Funayama, T. Tsukamoto, K. Shioya, M. Yokochi, H. Imai, R. Sasaki, Y. Kokubo, S. Kuzuhara, Y. Motoi, H. Tomiyama and N. Hattori (2013). "Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS." *Parkinsonism Relat Disord* **19**(1): 15-20.

Orfei, M. D., A. E. Varsi, C. Blundo, E. Celia, A. R. Casini, C. Caltagirone and G. Spalletta (2010). "Anosognosia in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: frequency and neuropsychological correlates." *Am J Geriatr Psychiatry* **18**(12): 1133-1140.

Osaki, Y., Y. Ben-Shlomo, A. J. Lees, S. E. Daniel, C. Colosimo, G. Wenning and N. Quinn (2004). "Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy." *Mov Disord* **19**(2): 181-189.

Park, L. C. H., D. S. Albers, H. Xu, J. G. Lindsay, M. F. Beal and G. E. Gibson (2001). "Mitochondrial impairment in the cerebellum of the patients with progressive supranuclear palsy." *Journal of Neuroscience Research* **66**(5): 1028-1034.

Payan, C. A., F. Viallet, B. G. Landwehrmeyer, A. M. Bonnet, M. Borg, F. Durif, L. Lacomblez, F. Bloch, M. Verny, J. Fermanian, Y. Agid, A. C. Ludolph, P. N. Leigh and G. Bensimon (2011). "Disease severity and progression in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validation of the NNIPPS--Parkinson Plus Scale." *PLoS One* **6**(8): e22293.

Picillo, M., S. Cuoco, M. Amboni, F. P. Bonifacio, F. Bruschi, I. Carotenuto, R. De Micco, A. De Rosa, E. Del Prete, F. Di Biasio, F. Elifani, R. Erro, M. Fabbri, M. Falla, G. Franco, D. Frosini, S. Galantucci, G. Lazzeri, L. Magistrelli, M. C. Malaguti, A. V. Milner, B. Minafra, E. Olivola, A. Pilotto, C. Rascunà, M. C. Rizzetti, T. Schirinzi, B. Borroni, R. Ceravolo, A. Di Fonzo, R. Marchese, N. B. Mercuri, N. Modugno, A. Nicoletti, A. Padovani, G. Santangelo, A. Stefani, A. Tessitore, M. A. Volontè, R. Zangaglia, M. Zappia, M. Zibetti and P. Barone (2019). "Validation of the Italian version of the PSP Quality of Life questionnaire." *Neurological Sciences* **40**(12): 2587-2594.

- Piot, I., K. Schweyer, G. Respondek, M. Stamelou, P. Sckopke, T. Schenk, C. G. Goetz, G. T. Stebbins and G. U. Höglinger (2020). "The Progressive Supranuclear Palsy Clinical Deficits Scale." Mov Disord **35**(4): 650-661.
- R: A language and environment for statistical computing [Software]. R-Core-Team (2021). Retrieved from <http://cran.r-project.org>.
- Radoschewski, M. (2000). "Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße." Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz **43**(3): 165-189.
- Respondek, G. and G. U. Höglinger (2021). "DescribePSP and ProPSP: German Multicenter Networks for Standardized Prospective Collection of Clinical Data, Imaging Data, and Biomaterials of Patients With Progressive Supranuclear Palsy." Front Neurol **12**: 644064.
- Respondek, G., C. Kurz, T. Arzberger, Y. Compta, E. Englund, L. W. Ferguson, E. Gelpi, A. Giese, D. J. Irwin, W. G. Meissner, C. Nilsson, A. Pantelyat, A. Rajput, J. C. van Swieten, C. Troakes, K. A. Josephs, A. E. Lang, B. Mollenhauer, U. Müller, J. L. Whitwell, A. Antonini, K. P. Bhatia, Y. Bordelon, J. C. Corvol, C. Colosimo, R. Dodel, M. Grossman, J. Kassubek, F. Krismer, J. Levin, S. Lorenzl, H. Morris, P. Nestor, W. H. Oertel, G. D. Rabinovici, J. B. Rowe, T. van Eimeren, G. K. Wenning, A. Boxer, L. I. Golbe, I. Litvan, M. Stamelou and G. U. Höglinger (2017). "Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology?" Mov Disord **32**(7): 995-1005.
- Respondek, G., I. Piot and G. U. Höglinger (2020). "Reply to: "Brief Clinical Rating Scales Should Not Be Overlooked"." Mov Disord **35**(10): 1886.
- Respondek, G., S. Roeber, H. Kretschmar, C. Troakes, S. Al-Sarraj, E. Gelpi, C. Gaig, W. Z. Chiu, J. C. van Swieten, W. H. Oertel and G. U. Höglinger (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." Mov Disord **28**(4): 504-509.
- Respondek, G., M. Stamelou, C. Kurz, L. W. Ferguson, A. Rajput, W. Z. Chiu, J. C. van Swieten, C. Troakes, S. al Sarraj, E. Gelpi, C. Gaig, E. Tolosa, W. H. Oertel, A. Giese, S. Roeber, T. Arzberger, S. Wagenpfeil, G. U. Höglinger and f. t. M. D. S. e. P. S. Group (2014). "The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases." Mov Disord **29**(14): 1758-1766.
- psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research [Software]. Revelle, W. (2020). Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=psych>.
- Richardson, J. C., J. Steele and J. Olszewski (1963). "Supranuclear ophtalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. A clinical report on eight cases of „heterogenous system degeneration“." Trans Am Neurol Assoc **88**: 25-29.
- Rohrer, J. D., D. Paviour, J. Vandrovcova, J. Hodges, R. de Silva and M. N. Rossor (2011). "Novel L284R MAPT mutation in a family with an autosomal dominant progressive supranuclear palsy syndrome." Neurodegener Dis **8**(3): 149-152.
- Rösler, T. W., M. Costa and G. U. Höglinger (2020). "Disease-modifying strategies in primary tauopathies." Neuropharmacology **167**: 107842.
- Rösler, T. W., A. Tayanian Marvian, M. Brendel, N.-P. Nykänen, M. Höllerhage, S. C. Schwarz, F. Hopfner, T. Koeglsperger, G. Respondek, K. Schweyer, J. Levin, V. L. Villemagne, H. Barthel, O. Sabri, U. Müller, W. G. Meissner, G. G. Kovacs and G. U. Höglinger (2019). "Four-repeat tauopathies." Prog Neurobiol **180**: 101644.
- Rost, J. (2004). Lehrbuch Testtheorie, Testkonstruktion. Göttingen, Verlag Hans Huber.
- Schrag, A., Y. Ben-Shlomo and N. P. Quinn (1999). "Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study." Lancet **354**(9192): 1771-1775.

- Schrag, A., C. Selai, N. Quinn, A. Lees, I. Litvan, A. Lang, Y. Poon, J. Bower, D. Burn and J. Hobart (2006). "Measuring quality of life in PSP: the PSP-QoL." Neurology **67**(1): 39-44.
- Schumacher, M. and G. Schulgen, Eds. (2008). Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung (Statistik und Ihre Anwendungen). Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag
- Schwab, R. S. and A. C. England (1969). "Projection Technique for Evaluating Surgery in Parkinson's Disease. ." Third Symposium on Parkinson's Disease, Churchill Livingstone, Edinburgh, 152-157.
- Selenica, M.-L. B., H. Davtyan, S. B. Housley, L. J. Blair, A. Gillies, B. A. Nordhues, B. Zhang, J. Liu, J. E. Gestwicki, D. C. Lee, M. N. Gordon, D. Morgan and C. A. Dickey (2014). "Epitope analysis following active immunization with tau proteins reveals immunogens implicated in tau pathogenesis." Journal of Neuroinflammation **11**(1): 152.
- Shoeibi, A., I. Litvan, E. Tolosa, T. del Ser and E. Lee (2019). "Progression of two Progressive Supranuclear Palsy phenotypes with comparable initial disability." Parkinsonism Relat Disord **66**: 87-93.
- Shoeibi, A., I. Litvan, E. Tolosa, T. D. Ser and E. Lee (2019). "Progression of two Progressive Supranuclear Palsy phenotypes with comparable initial disability." Parkinsonism Relat Disord **66**: 87-93.
- Spearman, C. (1910). "Correlation calculated from faulty data." British Journal of Psychology **3**(3): 271-295.
- Stamelou, M. and G. Höglinger (2016). "A Review of Treatment Options for Progressive Supranuclear Palsy." CNS Drugs **30**(7): 629-636.
- Stamelou, M., A. Reuss, U. Pilatus, J. Magerkurth, P. Niklowitz, K. M. Eggert, A. Krisp, T. Menke, C. Schade-Brittinger, W. H. Oertel and G. U. Höglinger (2008). "Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial." Mov Disord **23**(7): 942-949.
- Stamelou, M., J. Schöpe, S. Wagenpfeil, T. Del Ser, J. Bang, I. Y. Lobach, P. Luong, G. Respondek, W. H. Oertel, A. Boxer, G. U. Höglinger, T. I. for the AL-108-231 Investigators and M.-E. P. S. Group (2016). "Power calculations and placebo effect for future clinical trials in progressive supranuclear palsy." Mov Disord **31**(5): 742-747.
- Steele, J. C., J. C. Richardson and J. Olszewski (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.
- Streiner, D. L., G. R. Norman and J. Cairney (2015). Health measurement scales: A practical guide to their development and use. Oxford, UK Oxford University Press
- Swerdlow, R. H., L. I. Golbe, J. K. Parks, D. S. Cassarino, D. R. Binder, A. E. Grawey, I. Litvan, J. P. Bennett, Jr., G. F. Wooten and W. D. Parker (2000). "Mitochondrial dysfunction in cybrid lines expressing mitochondrial genes from patients with progressive supranuclear palsy." J Neurochem **75**(4): 1681-1684.
- Takigawa, H., M. Kitayama, K. Wada-Isoe, H. Kowa and K. Nakashima (2016). "Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade." Brain Behav **6**(12): e00557.
- Terwee, C., S. Bot, M. Boer, D. van der Windt, D. Knol, J. Dekker, L. Bouter and H. De Vet (2007). "Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires." Journal of clinical epidemiology **60**: 34-42.
- Tolosa, E., I. Litvan, G. U. Höglinger, D. Burn, A. Lees, M. V. Andrés, B. Gómez-Carrillo, T. León, T. del Ser and f. t. T. Investigators (2014). "A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy." Mov Disord **29**(4): 470-478.

- Tsuboi, Y., K. A. Josephs, B. F. Boeve, I. Litvan, R. J. Caselli, J. N. Caviness, R. J. Uitti, A. D. Bott and D. W. Dickson (2005). "Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome." Mov Disord **20**(8): 982-988.
- United States Food and Drug Administration (2006). "Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance." Health Qual Life Outcomes **4**: 79.
- Wald, A. (1943). Tests of Statistical Hypotheses Concerning Several Parameters When the Number of Observations is Large. Transactions of the American Mathematical Society, American Mathematical Society **54**: 426 - 482.
- Wang, W., M. Guedj, V. Bertrand, J. Fouquier, E. Jouve, D. Commenges, C. Proust-Lima, N. P. Murphy, O. Blin, L. Magy, D. Cohen and S. Attarian (2017). "A Rasch Analysis of the Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score (CMTNS) in a Cohort of Charcot-Marie-Tooth Type 1A Patients." PloS one **12**(1): e0169878-e0169878.
- R package corplot: Visualization of a Correlation Matrix (0.92) [Software]. Wei, T. and V. Simko (2021). Retrieved from <https://github.com/taiyun/corplot>.
- Whitwell, J. L., J. Xu, J. N. Mandrekar, J. L. Gunter, C. R. Jack, Jr. and K. A. Josephs (2012). "Rates of brain atrophy and clinical decline over 6 and 12-month intervals in PSP: determining sample size for treatment trials." Parkinsonism Relat Disord **18**(3): 252-256.
- Whitwell, J. L., J. Xu, J. N. Mandrekar, J. L. Gunter, C. R. Jack, Jr. and K. A. Josephs (2012). "Rates of brain atrophy and clinical decline over 6 and 12-month intervals in PSP: Determining sample size for treatment trials." Parkinsonism Relat Disord **18**(3): 252-256.
- Wiblin, L., R. Durcan, B. Galna, M. Lee and D. Burn (2019). "Clinical Milestones Preceding the Diagnosis of Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy: A Retrospective Cohort Study." Journal of movement disorders **12**(3): 177-183.
- Williams, D. R., R. de Silva, D. C. Paviour, A. Pittman, H. C. Watt, L. Kilford, J. L. Holton, T. Revesz and A. J. Lees (2005). "Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism." Brain **128**(Pt 6): 1247-1258.
- Williams, D. R., J. L. Holton, K. Strand, T. Revesz and A. J. Lees (2007). "Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy." Mov Disord **22**(15): 2235-2241.
- Williams, D. R. and A. J. Lees (2009). "Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges." Lancet Neurol **8**(3): 270-279.
- Wright, B. and J. M. Linacre (1994). Reasonable Mean-Square Fits Rasch Measurement Transactions. **8**: 370.

Anhang

Anhang A	Ergebnisse der Fallzahlkalkulationen	xviii
Anhang B	Ergebnisse der Hauptfaktorenanalyse.....	xli
Anhang C	mPSPRS	xliii
Anhang D	Fragebogen für Patienten mit PSP	xlvi

Anhang A Ergebnisse der Fallzahlkalkulationen

Tabelle A-7: PSPRS: Meilensteinbewertung und Ergebnisse der Fallzahlkalkulation

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
I. HISTORY								
1. Withdrawal						0,22	1358	1572
0 None	0	0	0,00	0,00	0			
1 Follows conversation in a group, may respond spontaneously, but rarely if ever initiates exchanges	0	2	0,75	0,58	1			
2 Rarely or never follows conversation in a group	1	2	1,75	0,45	2			
2. Irritability						0,00	n.z.*	n.z.*
0 No increase in irritability	0	0	0,00	0,00	0			
1 Increased, but not interfering with family interactions	0	1	0,38	0,50	0			
2 Interfering with family interactions	0	2	1,38	0,72	1,5			
3. Dysphagia for solids						0,56	201	233
0 Normal; no difficulty with full range of food textures	0	0	0,00	0,00	0			
1 Tough foods must be cut up into small pieces	0	1	0,44	0,51	0			
2 Requires soft solid diet	0	2	1,06	0,57	1			
3 Requires pureed or liquid diet	1	2	1,69	0,48	2			

TESTELEМЕНTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
4 Tube feeding required for some or all feeding	2	2	2,00	0,00	2			
4. Using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face						0,56	204	236
0 Normal	0	0	0,00	0,00	0			
1 Somewhat slow but no help required	0	0	0,00	0,00	0			
2 Extremely slow; or occasional help needed	0	1	0,69	0,48	1			
3 Considerable help needed but can do some things alone	1	2	1,44	0,51	1			
4 Requires total assistance	2	2	2,00	0,00	2			
5. Falls						0,56	201	232
0 None in the past year	0	0	0,00	0,00	0			
1 < 1 per month; gait may otherwise be normal	0	1	0,63	0,50	1			
2 1-4 per month	1	2	1,38	0,50	1			
3 5-30 per month	1	2	1,88	0,34	2			
4 > 30 per month (or chairbound)	2	2	2,00	0,00	2			
6. Urinary incontinence						0,45	305	353
0 None or a few drops less than daily	0	0	0,00	0,00	0			
1 A few drops staining clothes daily	0	1	0,25	0,45	0			
2 Large amounts, but only when asleep; no pad required during day	0	2	0,94	0,68	1			

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
3 Occasional large amounts in daytime; pad required	1	2	1,56	0,51	2			
4 Consistent, requiring diaper or catheter awake and asleep	2	2	2,00	0,00	2			
7. Sleep difficulty						-0,05	28622	33127
0 Neither 1° nor 2° insomnia (i.e., falls asleep easily and stays asleep)	0	0	0,00	0,00	0			
1 Either 1° or 2° insomnia; averages ≥ 5 hours sleep nightly	0	1	0,31	0,48	0			
2 Both 1° and 2° insomnia; averages ≥ 5 hours sleep nightly	0	1	0,50	0,52	0,5			
3 Either 1° or 2° insomnia; averages < 5 hours sleep nightly	0	2	1,06	0,68	1			
4 Both 1° and 2° insomnia; averages < 5 hours sleep nightly	0	2	1,38	0,62	1			
II. MENTATION								
8. Disorientation						0,33	594	687
0 Clearly absent	0	0	0,00	0,00	0			
1 Equivocal or minimal	0	1	0,13	0,34	0			
2 Clearly present, but does not interfere with activities of daily living (ADL)	0	1	0,31	0,48	0			
3 Interferes mildly with ADL	0	2	1,00	0,52	1			
4 Interferes markedly with ADL	1	2	1,88	0,34	2			

TESTELEМЕНTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
9. Bradyphrenia						0,28	802	928
0 Clearly absent	0	0	0,00	0,00	0			
1 Equivocal or minimal	0	1	0,06	0,25	0			
2 Clearly present, but does not interfere with activities of daily living (ADL)	0	1	0,38	0,50	0			
3 Interferes mildly with ADL	0	2	0,94	0,44	1			
4 Interferes markedly with ADL	1	2	1,75	0,45	2			
10. Emotional incontinence						0,27	886	1026
0 Clearly absent	0	0	0,00	0,00	0			
1 Equivocal or minimal	0	1	0,06	0,25	0			
2 Clearly present, but does not interfere with activities of daily living (ADL)	0	1	0,38	0,50	0			
3 Interferes mildly with ADL	0	2	0,94	0,44	1			
4 Interferes markedly with ADL	0	2	1,63	0,62	2			
11. Grasping/imitative/utilizing behavior						0,24	1076	1245
0 Clearly absent	0	0	0,00	0,00	0			
1 Equivocal or minimal	0	1	0,06	0,25	0			
2 Clearly present, but does not interfere with activities of daily living (ADL)	0	1	0,31	0,48	0			
3 Interferes mildly with ADL	0	2	0,88	0,50	1			
4 Interferes markedly with ADL	0	2	1,44	0,63	1,5			

TESTELEМЕНTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
III. BULBAR								
12. Dysarthria						0,65	150	173
0	None	0	0	0,00	0,00	0		
1	Minimal; all or nearly all words easily comprehensible	0	1	0,06	0,25	0		
2	Definite, moderate; most words comprehensible	0	2	0,88	0,50	1		
3	Severe; may be fluent but most words incomprehensible	1	2	1,81	0,40	2		
4	Mute; or a few poorly comprehensible words	2	2	2,00	0,00	2		
13. Dysphagia						0,74	117	117
(for 30-50 cc of water from a cup, if safe)								
0	None	0	0	0,00	0,00	0		
1	Single sips, or fluid pools in mouth or pharynx, but no choking/coughing	0	1	0,25	0,45	0		
2	Occasionally coughs to clear fluid; no frank aspiration	0	2	0,56	0,63	0,5		
3	Frequently coughs to clear fluid; may aspirate slightly; may expectorate frequently rather than swallow secretions	1	2	1,56	0,51	2		
4	Requires artificial measures (oral suctioning, tracheostomy or feeding gastrostomy) to avoid aspiration	2	2	2,00	0,00	2		

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
IV. OCULAR MOTOR								
14. Voluntary upward command movement						0,49	264	306
0 Saccades not slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion	0	0	0,00	0,00	0			
1 Saccades slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion	0	1	0,13	0,34	0			
2 51-85 % of normal excursion	0	1	0,31	0,48	0			
3 16-50 % of normal excursion	0	2	1,13	0,72	1			
4 15 % of normal excursion or worse	0	2	1,63	0,62	2			
15. Voluntary downward command movement						0,65	150	173
0 Saccades not slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion	0	0	0,00	0,00	0			
1 Saccades slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion	0	1	0,13	0,34	0			
2 51-85 % of normal excursion	0	1	0,50	0,52	0,5			
3 16-50 % of normal excursion	0	2	1,31	0,60	1			
4 15 % of normal excursion or worse	1	2	1,81	0,40	2			
16. Voluntary left and right command movement						0,41	367	425

TESTELEМЕНTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
0 Saccades not slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion	0	0	0,00	0,00	0			
1 Saccades slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion	0	1	0,06	0,25	0			
2 51-85 % of normal excursion	0	1	0,25	0,45	0			
3 16-50 % of normal excursion	0	2	1,00	0,63	1			
4 15 % of normal excursion or worse	0	2	1,50	0,63	2			
17. Eyelid dysfunction						0,52	235	272
0 None	0	0	0,00	0,00	0			
1 Blink rate decreased (< 15/minute) but no other abnormalities	0	0	0,00	0,00	0			
2 Mild inhibition of opening or closing or mild blepharospasm; no visual disability	0	1	0,31	0,48	0			
3 Moderate lid-opening inhibition or blepharospasm causing partial visual disability	0	2	1,13	0,50	1			
4 Functional blindness or near-blindness because of involuntary eyelid closure	1	2	1,88	0,34	2			
V. LIMB MOTOR								
18. Limb rigidity						0,29	747	865
0 Absent	0	0	0,00	0,00	0			

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
1 Slight or detectable only on activation	0	0	0,00	0,00	0			
2 Definitely abnormal, but full range of motion possible	0	1	0,31	0,48	0			
3 Only partial range of motion possible	0	2	1,06	0,57	1			
4 Little or no passive motion possible	1	2	1,81	0,40	2			
19. Limb dystonia						0,11	5401	6252
0 Absent	0	0	0,00	0,00	0			
1 Subtle or present only when activated by other movement	0	0	0,00	0,00	0			
2 Obvious but not continuous	0	1	0,31	0,48	0			
3 Continuous but not disabling	0	2	0,75	0,58	1			
4 Continuous and disabling	1	2	1,69	0,48	2			
20. Finger tapping (if asymmetric, rate worse side)						0,26	941	1090
0 Normal (> 14 taps/5 sec with maximal amplitude)	0	0	0,00	0,00	0			
1 Impaired (6-14 taps/5 sec or moderate loss of amplitude)	0	1	0,56	0,51	1			
2 Barely able to perform (0-5 taps/5 sec or severe loss of amplitude)	1	2	1,50	0,52	1,5			
21. Toe tapping (if asymmetric, rate worse side)						0,34	558	646

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
0 Normal (> 14 taps/5 sec with maximal amplitude)	0	0	0,00	0,00	0			
1 Impaired (6-14 taps/5 sec or moderate loss of amplitude)	0	1	0,50	0,52	0,5			
2 Barely able to perform (0-5 taps/5 sec or severe loss of amplitude)	1	2	1,50	0,52	1,5			
22. Apraxia of hand movement						0,18	1894	2192
0 Absent	0	0	0,00	0,00	0			
1 Present, not impairing most functions	0	1	0,63	0,50	1			
2 Impairing most functions	1	2	1,75	0,45	2			
23. Tremor in any part						-0,04	32719	37869
0 Absent	0	0	0,00	0,00	0			
1 Present, not impairing most functions	0	1	0,50	0,52	0,5			
2 Impairing most functions	0	2	1,44	0,63	1,5			
VI. GAIT/MIDLINE EXAM								
24. Neck rigidity or dystonia						0,50	248	287
0 Absent	0	0	0,00	0,00	0			
1 Slight or detectable only when activated by other movement	0	0	0,00	0,00	0			
2 Definitely abnormal, but full range of motion possible	0	1	0,31	0,48	0			
3 Only partial range of motion possible	0	2	0,94	0,57	1			

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
4 Little or no passive motion possible	0	2	1,56	0,63	2			
25. Arising from chair						0,88	83	96
0 Normal	0	0	0,00	0,00	0			
1 Slow but arises on first attempt	0	1	0,13	0,34	0			
2 Requires more than one attempt, but arises without using hands	0	1	0,44	0,51	0			
3 Requires use of hands	0	2	1,00	0,37	1			
4 Unable to arise without assistance	2	2	2,00	0,00	2			
26. Gait						0,82	94	109
0 Normal	0	0	0,00	0,00	0			
1 Slightly wide-based or irregular or slight pulsion on turns	0	1	0,25	0,45	0			
2 Must walk slowly or occasionally use walls or helper to avoid falling, especially on turns	0	2	0,94	0,44	1			
3 Must use assistance all or almost all the time	1	2	1,88	0,34	2			
4 Unable to walk, even with walker; may be able to transfer	2	2	2,00	0,00	2			
27. Postural stability						0,85	88	102
0 Normal (shifts neither foot or one foot)	0	0	0,00	0,00	0			

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitiger t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
1 Must shift each foot at least once but recovers unaided	0	1	0,25	0,45	0			
2 Shifts feet and must be caught by examiner	0	2	1,25	0,58	1			
3 Unable to shift feet; must be caught, but does not require assistance to stand still	1	2	1,81	0,40	2			
4 Tends to fall without a pull; requires assistance to stand still	2	2	2,00	0,00	2			
28. Sitting down						0,84	91	105
0 Normal	0	0	0,00	0,00	0			
1 Slightly stiff or awkward	0	1	0,19	0,40	0			
2 Easily positions self before chair, but descent into chair is uncontrolled	0	2	0,81	0,54	1			
3 Has difficulty finding chair behind him/her and descent is uncontrolled	1	2	1,44	0,51	1			
4 Unable to test because of severe postural instability	1	2	1,94	0,25	2			

Legende: PSPRS, Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale; Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Std. Effektstärke, standardisierte Effektstärke; N ist die Gesamtanzahl der Patienten. N.z.*, nicht zutreffend (Division durch Null).

¹ Pro Gruppe, basierend auf einem Signifikanzlevel von 5 % und einer Power von 80 %, Fallzahlen für einen zweiseitigen t-Test um 50 % Veränderung nach einem Jahr in einer zweiarmigen Therapiestudie über 52 Wochen festzustellen.

Tabelle A-8: mPSPRS: Meilensteinbewertung und Ergebnisse der Fallzahlkalkulation

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitigen t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
I. HISTORY								
1. Dysphagia for solids (from patient or other informant)						0,29	774	896
0	Normal; no difficulty with full range of food textures or Tough foods must be cut up into small pieces	0	1	0,22	0,42	0		
1	Requires soft solid diet	0	2	1,06	0,57	1		
2	Requires pureed or liquid diet or Tube feeding required for some or all feeding	1	2	1,84	0,37	2		
2. Using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face (rate the worst)						0,46	297	344
0	Normal or somewhat slow but no help required	0	0	0,00	0,00	0		
1	Extremely slow; or occasionally help needed or considerable help needed; but can do some things alone	0	1	1,06	0,62	1		
2	Requires total assistance	2	2	2,00	0,00	2		
3. Falls (average frequency if patient attempted to walk unaided)						0,31	642	743
0	None in the past year	0	0	0,00	0,00	0		
1	< 1 per month; gait may otherwise be normal or 1-4 per month	0	2	1,00	0,50	1		
2	5-30 per month or > 30 per months (or chair-bound)	1	2	1,94	0,44	2		
4. Urinary incontinence						0,33	579	670

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitigen t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
0 None, a few drops less than daily or A few drops staining clothes daily	0	1	0,13	0,34	0			
1 Large amounts, but only when asleep; no pad required during day	0	2	0,94	0,68	1			
2 Occasional large amounts in daytime, pad required or Consistent, requiring diaper or catheter awake and asleep	1	2	1,78	0,42	2			
II. MENTATION								
5. Emotional incontinence						0,33	594	687
0 Clearly absent or Equivocal or minimal or Clearly present, but not affecting activities of daily living (ADL)	0	1	0,15	0,36	0			
1 Interfering mildly with ADL	0	2	0,94	0,44	1			
2 Interfering markedly with ADL	0	2	1,63	0,62	2			
III. BULBAR								
6. Dysarthria						0,60	174	201
0 None or Minimal; all or nearly all words easily comprehensible	0	1	0,03	0,18	0			
1 Definite, moderate; most words comprehensible	0	2	0,88	0,50	1			
2 Severe; may be fluent but most words incomprehensible or Mute,	1	2	1,91	0,30	2			

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitigen t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
or a few poorly comprehensible words								
7. Dysphagia (for 30-50 cc of water from a cup, if safe)						0,58	189	219
0 None or Single sips, or fluid pools in mouth or pharynx, or swallows slowly, but no choking/coughing	0	1	0,13	0,34	0			
1 Occasionally coughs to clear fluid; no frank aspiration	0	2	0,56	0,63	0,5			
2 Frequently coughs to clear fluid, may aspirate slightly; may expectorate frequently rather than swallow secretions or Requires artificial measures (oral suctioning, tracheostomy or feeding gastrostomy) to avoid aspiration	1	2	1,78	0,42	2			
IV. OCULAR MOTOR								
8. Voluntary downward saccades						0,65	150	173
0 Saccades not slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion; or Saccades slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion; or or 51-85 % of normal excursion	0	1	0,21	0,41	0			
1 16-50 % of normal amplitude	0	2	1,31	0,60	1			
2 15 % of normal amplitude or worse	1	2	1,81	0,40	2			
9. Eyelid dysfunction						0,34	545	631

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitigen t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
0 None or Blink rate decreased (< 15 %/min) but no other abnormality or Mild inhibition of opening/closing, mild blepharospasm; no visual disability	0	1	0,10	0,31	0			
1 Moderate lid-opening inhibition or blepharospasm causing partial visual disability	0	2	1,13	0,50	1			
2 Functional blindness or near-blindness because of involuntary eyelid closure	1	2	1,88	0,34	2			

V. GAIT/MIDLINE EXAM

10. Neck rigidity or dystonia

0,52 230 266

0 Absent or Slight or detectable only on activation or Definitely abnormal, but full range of motion possible	0	1	0,10	0,31	0
1 Only partial range of motion possible	0	2	0,94	0,57	1
2 Little or no passive motion possible	0	2	1,56	0,63	2

11. Arising from chair

0,80 100 115

0 Normal or Slow but arises on first attempt or Requires more than one attempt, but arises without using hands	0	1	0,19	0,39	0
1 Requires use of hands	0	2	1,00	0,37	1

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitigen t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
2 Unable to arise without assistance	2	2	2,00	0,00	2			
12. Gait						0,72	123	142
0 Normal or Slightly wide-based or irregular or slight pulsion on turns	0	1	0,13	0,34	0			
1 Must walk slowly or occasionally use walls or helper to avoid falling, especially on turns	0	2	0,94	0,44	1			
2 Must use assistance all or almost all the time or Unable to walk, even with walker; may be able to transfer	1	2	1,94	0,25	2			
13. Postural stability (on backward pull)						0,62	165	191
0 Normal (shifts neither foot or one foot) or Must shift each foot at least once but recovers unaided	0	1	0,13	0,34	0			
1 Shifts feet and must be caught by examiner	0	2	1,25	0,58	1			
2 Unable to shift feet; must be caught, but does not require assistance to stand still or Tends to fall without a pull; requires assistance to stand still	1	2	1,91	0,30	2			
14. Sitting down (may touch seat or back but not arms of chair)						0,60	174	201
0 Normal or Slightly stiff or awkward	0	1	0,09	0,30	0			

TESTELEMENTE	Meilensteinbewertung					Fallzahlkalkulation		
	Min	Max	Mittelwert	SD	Median	Std. Effektstärke	N, zweiseitigen t-Test ¹	N, Mann-Whitney-U-Test ¹
1 Easily positions self before chair, but descent into chair is uncontrolled or Has difficulty finding chair behind him/her and descent is uncontrolled	0	2	1,13	0,61	1			
2 Unable to test because of severe postural instability	1	2	1,94	0,25	2			

Legende: mPSPRS, modifizierte Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale; Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Std. Effektstärke, standardisierte Effektstärke; SD, Standardabweichung; N, Gesamtanzahl der Patienten.

¹ Pro Gruppe, basierend auf einem Signifikanzlevel von 5 % und einer Power von 80 %, Fallzahlen für einen zweiseitigen t-Test um 50 % Veränderung nach einem Jahr in einer zweiarmigen Therapiestudie über 52 Wochen festzustellen.

Tabelle A-9: Fallzahlkalkulation der PSPRS zur Ermittlung einer 20 %, 25 %, 30%, 40 %, oder 50 % Veränderung in einer zweiarmigen Studie nach 52 Wochen

PSPRS	SD [95 % CI] ^a	Std. Effekt- stärke [95 % CI] ^a	20 % Veränderung		25 % Veränderung		30 % Veränderung		40 % Veränderung		50 % Veränderung	
			Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹
Total score	11,12 (8,49) [9,45-13,06]	1,31 [1,05-1,56]	230 (267)	0,26	148 (171)	0,33	103 (119)	0,39	59 (68)	0,52	38 (44)	0,66
Bulbar score	1,17 (1,32) [0,88-1,43]	0,89 [0,62-1,16]	498 (577)	0,18	319 (370)	0,22	222 (257)	0,27	126 (145)	0,36	81 (94)	0,44
Gait score	3,81 (3,15) [3,19-4,54]	1,21 [1,01-1,41]	270 (312)	0,24	173 (200)	0,30	121 (140)	0,36	69 (79)	0,48	44 (51)	0,61
History score	2,17 (2,70) [1,61-2,76]	0,81 [0,58-1,03]	607 (703)	0,16	389 (450)	0,20	271 (313)	0,24	153 (177)	0,32	98 (114)	0,40
Limb score	0,79 (2,26) [0,31-1,28]	0,35 [0,14-0,57]	3208 (3713)	0,07	2054 (2377)	0,09	1427 (1651)	0,11	803 (929)	0,14	515 (595)	0,18
Mentation score	1,15 (2,47) [0,67-1,69]	0,47 [0,25-0,64]	1803 (2087)	0,09	1154 (1336)	0,12	802 (928)	0,14	452 (523)	0,19	290 (335)	0,23
Ocular score	2,01 (2,53) [1,50-2,57]	0,80 [0,60-0,98]	621 (719)	0,16	398 (461)	0,20	277 (320)	0,24	156 (181)	0,32	101 (116)	0,40

Legende: PSPRS, Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale; Std. standardisiert; SD, Standardabweichung; ^a Bootstrapped 95 % Konfidenzintervall [CI] für die Mittelwertdifferenz und standardisierte Effektstärken. ¹ Effektstärke = standardisierte Effektstärke multipliziert mit dem Prozentsatz, der erwarteten klinischen Verbesserung, die klinisch relevant ist. ² Fallzahlen pro Gruppe, für einen zweiseitigen t-Test, basierend auf einem Signifikanzlevel von 5 % und einer Power von 80 % (Schätzungen der Fallzahlen für einen Mann-Whitney-U-Test in Klammer). Dropouts sind nicht in die geschätzten Fallzahlen inkludiert. Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Tabelle A-10: Fallzahlkalkulation der mPSPRS zur Ermittlung einer 20 %, 25 %, 30%, 40 %, oder 50 % Veränderung in einer zweiarmigen Studie nach 52 Wochen

mPSPRS	SD [95 % CI] ^a	Std. Effekt- stärke [95 % CI] ^a	20 % Veränderung		25 % Veränderung		30 % Veränderung		40 % Veränderung		50 % Veränderung	
			Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹
Gesamt- punktzahl	4,84 (3,83) [4,07-5,64]	1,26 [1,00-1,53]	248 (287)	0,25	159 (184)	0,32	111 (128)	0,38	63 (73)	0,51	41 (47)	0,63
Bulbar score	0,88 (1,17) [0,62-1,12]	0,75 [0,51-0,98]	692 (801)	0,15	444 (513)	0,19	308 (357)	0,23	174 (201)	0,30	112 (130)	0,38
Gait score	2,29 (2,06) [1,87-2,74]	1,11 [0,91-1,33]	320 (370)	0,22	205 (237)	0,28	143 (165)	0,33	81 (94)	0,44	52 (61)	0,56
History score	0,91 (1,53) [0,60-1,26]	0,59 [0,41-0,77]	1120 (1296)	0,12	717 (830)	0,15	499 (577)	0,18	281 (325)	0,24	180 (209)	0,30
Limb score	Kategorie entfernt											
Mentation score	0,12 (0,36) [0,05-0,20]	0,33 [0,22-0,45]	3702 (4285)	0,07	2370 (2743)	0,08	1646 (1905)	0,10	927 (1072)	0,13	594 (687)	0,16
Ocular score	0,64 (0,93) [0,45-0,84]	0,69 [0,47-0,87]	835 (966)	0,14	535 (619)	0,17	372 (430)	0,21	210 (243)	0,27	135 (156)	0,34

Legende: mPSPRS, modified Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale; Std. standardisiert; SD, Standardabweichung; ^a Bootstrapped 95% Konfidenzintervall [CI] für die Mittelwertdifferenz und standardisierte Effektstärken. ¹ Effektstärke = standardisierte Effektstärke multipliziert mit dem Prozentsatz, der erwarteten klinischen Verbesserung, die klinisch relevant ist. ² Fallzahlen pro Gruppe, für einen zweiseitigen t-Test, basierend auf einem Signifikanzlevel von 5% und einer Power von 80% (Schätzungen der Fallzahlen für einen Mann-Whitney-U-Test in Klammer). Dropouts sind nicht in die geschätzten Fallzahlen inkludiert. Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Tabelle A-11: Fallzahlkalkulation der **PSPRS** zur Ermittlung einer 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, oder 50 % Veränderung in einer zweiarmigen Studie nach 26 Wochen

PSPRS	SD	Std. Effektstärke	20 % Veränderung		25 % Veränderung		30 % Veränderung		40 % Veränderung		50 % Veränderung	
			Fallzahl pro Gruppe ²	Effektstärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effektstärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effektstärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effektstärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effektstärke ¹
Gesamtpunktzahl	5,59 (7,12)	0,79	638 (738)	0,16	409 (473)	0,20	284 (329)	0,24	161 (186)	0,31	103 (119)	0,34
Bulbar score	1,30 (0,49)	0,27	2815 (3258)	0,08	1802 (2086)	0,09	1252 (1449)	0,11	705 (816)	0,15	452 (523)	0,19
Gait score	1,75 (2,44)	0,72	760 (880)	0,14	487 (564)	0,18	339 (392)	0,22	191 (221)	0,29	123 (142)	0,36
History score	1,01 (2,65)	0,38	2718 (3145)	0,08	1740 (2014)	0,10	1209 (1399)	0,11	681 (788)	0,15	436 (505)	0,19
Limb score	3,48 (2,80)	1,24	256 (296)	0,25	164 (190)	0,31	115 (132)	0,37	65 (75)	0,50	42 (49)	0,62
Mentation score	0,04 (2,48)	0,01	1923517 (2226292)	0,00	1231051 (1424828)	0,00	854897 (989464)	0,00	480880 (556574)	0,01	307764 (356208)	0,01
Ocular score	1,03 (2,28)	0,45	1940 (2245)	0,11	1242 (1437)	0,11	863 (999)	0,14	486 (562)	0,18	312 (361)	0,23

Legende: PSPRS, Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale; Std. standardisiert; SD, Standardabweichung; ¹ Effektstärke = standardisierte Effektstärke multipliziert mit dem Prozentsatz, der erwarteten klinischen Verbesserung, die klinisch relevant ist. ² Fallzahlen pro Gruppe, für einen zweiseitigen t-Test, basierend auf einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 80 % (Schätzungen der Fallzahlen für einen Mann-Whitney-U-Test in Klammer). Dropouts sind nicht in die geschätzten Fallzahlen inkludiert. Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Tabelle A-12: Fallzahlkalkulation der mPSPRS zur Ermittlung einer 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, oder 50 % Veränderung in einer zweiarmligen Studie nach **26 Wochen**

mPSPRS	SD	Std. Effekt- stärke	20 % Veränderung		25 % Veränderung		30 % Veränderung		40 % Veränderung		50 % Veränderung	
			Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Effekt- stärke ¹
Gesamt- punktzahl	2,24 (3,05)	0,74	727 (842)	0,15	466 (539)	0,18	324 (375)	0,22	183 (212)	0,29	118 (136)	0,37
Bulbar score	0,41 (1,10)	0,37	2862 (3312)	0,07	1823 (2120)	0,09	1273 (1473)	0,11	717 (829)	0,15	459 (531)	0,19
Gait score	1,02 (1,67)	0,61	1057 (1223)	0,12	677 (783)	0,15	471 (545)	0,18	265 (307)	0,24	170 (197)	0,31
History score	0,38 (1,24)	0,31	4179 (4837)	0,06	2675 (3096)	0,08	1646 (1905)	0,09	1046 (1210)	0,12	670 (775)	0,15
Limb score	Kategorie entfernt											
Mentation score	0,10 (0,33)	0,30	4413 (5107)	0,06	2825 (3269)	0,08	1962 (2271)	0,09	1104 (1278)	0,12	707 (818)	0,15
Ocular score	0,34 (0,89)	0,38	2766 (3201)	0,08	1771 (2049)	0,09	1230 (1424)	0,11	693 (802)	0,15	444 (514)	0,19

Legende: mPSPRS, modified Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale; Std. standardisiert; SD, Standardabweichung; ¹ Effektstärke = standardisierte Effektstärke multipliziert mit dem Prozentsatz, der erwarteten klinischen Verbesserung, die klinisch relevant ist. ² Fallzahlen pro Gruppe, für einen zweiseitigen t-Test, basierend auf einem Signifikanzlevel von 5 % und einer Power von 80 % (Schätzungen der Fallzahlen für einen Mann-Whitney-U-Test in Klammer). Dropouts sind nicht in die geschätzten Fallzahlen inkludiert. Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Tabelle A-13: PSPRS / mPSPRS: Fallzahlkalkulation mit Daten der DescribePSP und der ProPSP Kohorten

TESTELEMENTE	PSPRS				mPSPRS			
	Mittelwert-differenz (SD)	Std. Effektstärke	Fallzahl pro Gruppe ¹	Fallzahl pro Gruppe ²	Mittelwert-differenz (SD)	Std. Effektstärke	Fallzahl pro Gruppe ¹	Fallzahl pro Gruppe ²
Withdrawal	0,27 (0,62)	0,43	339	392				
Irritability	-0,11 (0,91)	-0,12	4214	4877				
Dysphagia for solids	0,53 (0,73)	0,73	118	136	0,11 (0,32)	0,35	515	596
Using knife and fork	0,87 (1,01)	0,86	87	101	0,44 (0,66)	0,67	140	161
Falls	0,29 (1,14)	0,25	980	1135	0,24 (0,57)	0,43	343	397
Urinary incontinence	0,84 (1,38)	0,61	169	196	0,49 (0,87)	0,56	200	231
Sleep difficulty	0,42 (1,22)	0,35	522	604				
Disorientation	0,24 (1,17)	0,21	1442	1669				
Bradyphrenia	0,29 (1,18)	0,25	1049	1214				
Emotional incontinence	0,49 (1,38)	0,36	498	577	0,10 (0,67)	0,13	3550	4108
Grasping/ imitative/ utilizing behavior	0,40 (1,12)	0,36	490	567				
Dysarthria	0,36 (0,74)	0,48	276	319	0,27 (0,58)	0,46	298	345
Dysphagia	0,78 (1,15)	0,68	138	159	0,47 (0,84)	0,55	206	238
Voluntary upward saccades	0,42 (1,16)	0,37	474	548				
Voluntary downward saccades	0,62 (1,13)	0,55	210	243	0,33 (0,80)	0,42	361	418

Voluntary left and right saccades	0,60 (0,99)	0,61	171	198				
Eyelid dysfunction	0,44 (0,97)	0,46	298	345	0,11 (0,44)	0,25	978	1131
Limb rigidity	0,33 (0,71)	0,47	284	329				
Limb dystonia	0,13 (0,69)	0,19	1703	1971				
Finger tapping	0,22 (0,70)	0,32	631	730				
Toe tapping	0,22 (0,64)	0,35	515	596				
Apraxia of hand movement	0,13 (0,89)	0,15	2827	3272				
Postural kinetic or rest tremor	0,16 (0,64)	0,24	1058	1224				
Neck rigidity or dystonia	0,78 (1,19)	0,66	147	170	0,24 (0,61)	0,40	391	452
Arising from chair	0,98 (1,36)	0,72	122	142	0,50 (0,84)	0,58	188	218
Gait	0,76 (0,68)	1,11	52	60	0,64 (0,65)	1,00	64	74
Postural stability	0,49 (1,34)	0,36	475	549	0,29 (0,87)	0,33	570	660
Sitting down	0,91 (0,93)	0,99	66	77	0,49 (0,66)	0,74	116	135
TOTAL	12,87 (8,76)	1,47	31	35	4,71 (4,12)	1,14	50	57

Legende: Fallzahlkalkulation der DescribePSP und ProPSP Kohorte mit 45 Patienten; Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Mittelwertdifferenz ist die Differenz zwischen der Eingangs- und Folgeuntersuchung in einem Zeitraum zwischen 36 und 60 Wochen.

Std. Effektstärke, standardisierte Effektstärke; SD, Standardabweichung;

¹ Fallzahlen für eine Zweiarm-Studie um eine 50 % Veränderung zwischen 36-60 Wochen basierend auf einem zweiseitigen t-Test festzustellen mit einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 80 %.

² Fallzahlen für eine Zweiarm-Studie um eine 50 % Veränderung zwischen 36-60 Wochen basierend auf einem Mann-Whitney-U-Test festzustellen mit einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 80 %.

Anhang B Ergebnisse der Hauptfaktorenanalyse

Tabelle B-14: Hauptfaktorenanalyse der PSPRS und der mPSPRS

PSPRS Testelemente	Hauptkomponentenanalyse			
	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
27. Postural stability	0,83			
28. Sitting down	0,80			
26. Gait	0,79			
25. Arising from chair	0,77			
5. Falls	0,68			
13. Dysphagia	0,44			
12. Dysarthria	0,40			
9. Bradyphrenia			0,71	
1. Withdrawal			0,59	
8. Disorientation			0,54	
23. Postural kinetic or rest tremor	0,14	0,14		
3. Dysphagia for solids			0,46	
4. Using knife and fork, buttoning clothes, washing hands	0,42		0,45	
11. Grasping/ imitative/ utilizing behavior			0,43	
10. Emotional incontinence			0,40	
6. Urinary incontinence			0,37	
2. Irritability			0,24	
7. Sleep difficulty			0,13	
24. Neck rigidity				0,72
18. Limb rigidity				0,70

Anhang

20. Finger tapping					0,69
21. Toe tapping					0,64
22. Apraxia of hand movement					0,46
19. Limb dystonia					0,41
17. Eyelid dysfunction		0,30			
15. Voluntary downward saccades		0,85			
14. Voluntary upward saccades		0,79			
16. Voluntary left and right saccades		0,77			
Kumulative Varianz	0,15	0,24	0,35		0,46
mPSPRS Testelemente	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	
13. Postural stability	0,84				
12. Gait	0,82				
14. Sitting down	0,76				
11. Arising from chair	0,74				
10. Neck rigidity or dystonia	0,47				
8. Voluntary downward saccades			0,77		
9. Eyelid dysfunction			0,67		
2. Using knife and fork, buttoning clothes, washing hands			0,42		
7. Dysphagia					0,81
1. Dysphagia for solids					0,53
6. Dysarthria					0,48
3. Falls					0,47
4. Urinary incontinence		0,73			
5. Emotional incontinence		0,66			
Kumulative Varianz	0,23	0,33	0,45		0,56

Legend: Faktorenanalyse basierend auf Hauptkomponentenextraktion und Varimaxrotation.

Faktorenloadungen von $\geq 0,40$ sind fett markiert. Ein Screeplot wurde verwendet, um die Anzahl der Faktoren zu bestimmen. Die Tabelle wurde in Grötsch, Respondek et al. (2021) veröffentlicht.

Anhang C mPSPRS

mPSPRS

I. HISTORY	Punkte
1. Dysphagia for solids (from patient or other informant)	
Normal; no difficulty with full range of food textures or tough foods must be cut up into small pieces	0
Requires soft solid diet	1
Requires pureed or liquid diet or tube feeding required for some or all feeding	2
2. Using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face (rate the worst)	
Normal or somewhat slow but no help required	0
Extremely slow; or occasionally help needed or considerable help needed; but can do some things alone	1
Requires total assistance	2
3. Falls (average frequency if patient attempted to walk unaided)	
None in the past year	0
< 1 per month; gait may otherwise be normal or 1-4 per month	1
5-30 per month or > 30 per months (or chair-bound)	2
4. Urinary incontinence	
None, a few drops less than daily or a few drops staining clothes daily	0
Large amounts, but only when asleep; no pad required during day	1
Occasional large amounts in daytime, pad required or consistent, requiring diaper or catheter awake and asleep	2
II. MENTATION	
5. Emotional incontinence	
Clearly absent or equivocal or minimal or clearly present, but not affecting activities of daily living (ADL)	0
Interfering mildly with ADL	1
Interfering markedly with ADL	2

III. BULBAR

6. Dysarthria

None or minimal; all or nearly all words easily comprehensible	0
Definite, moderate; most words comprehensible	1
Severe; may be fluent but most words incomprehensible or mute, or a few poorly comprehensible words	2

7. Dysphagia (for 30-50 cc of water from a cup, if safe)

None or single sips, or fluid pools in mouth or pharynx, or swallows slowly, but no choking/coughing	0
Occasionally coughs to clear fluid; no frank aspiration	1
Frequently coughs to clear fluid, may aspirate slightly; may expectorate frequently rather than swallow secretions or requires artificial measures (oral suctioning, tracheostomy or feeding gastrostomy) to avoid aspiration	2

IV. OCULAR MOTOR

8. Voluntary downward saccades

Saccades not slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion; or saccades slow or hypometric; 86-100 % of normal excursion; or 51-85 % of normal excursion	0
16-50 % of normal amplitude	1
15 % of normal amplitude or worse	2

9. Eyelid dysfunction

None or blink rate decreased (< 15 %/min) but no other abnormality or mild inhibition of opening/closing, mild blepharospasm; no visual disability	0
Moderate lid-opening inhibition or blepharospasm causing partial visual disability	1
Functional blindness or near-blindness because of involuntary eyelid closure	2

V. GAIT/MIDLINE EXAM

10. Neck rigidity or dystonia

Absent or slight or detectable only on activation or definitely abnormal, but full range of motion possible	0
Only partial range of motion possible	1
Little or no passive motion possible	2

11. Arising from chair

Normal or slow but arises on first attempt or requires more than one attempt, but arises without using hands	0
Requires use of hands	1
Unable to arise without assistance	2
12. Gait	
Normal or slightly wide-based or irregular or slight pulsion on turns	0
Must walk slowly or occasionally use walls or helper to avoid falling, especially on turns	1
Must use assistance all or almost all the time or unable to walk, even with walker; may be able to transfer	2
13. Postural stability (on backward pull)	
Normal (shifts neither foot or one foot) or must shift each foot at least once but recovers unaided	0
Shifts feet and must be caught by examiner	1
Unable to shift feet; must be caught, but does not require assistance to stand still or tends to fall without a pull; requires assistance to stand still	2
14. Sitting down (may touch seat or back but not arms of chair)	
Normal or slightly stiff or awkward	0
Easily positions self before chair, but descent into chair is uncontrolled or has difficulty finding chair behind him/her and descent is uncontrolled	1
Unable to test because of severe postural instability	2

Gesamtergebnis: / 28 Punkte

Anhang D Fragebogen für Patienten mit PSP

Fragebogen für Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese

Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Angehörige!

Wir machen eine Umfrage unter Patienten und Patientinnen mit Progressiver Supranukleärer Blickparese (PSP) und ihren Angehörigen.

Wir versuchen besser zu verstehen, welche Symptome für die Patienten und die Patientinnen besonders bedeutsam sind.

Als **Krankheitsmeilenstein** verstehen wir ein Ereignis von besonderer Bedeutung in Bezug auf

- **die Lebensqualität**
- **die Fähigkeit, alltägliche Aufgaben zu verrichten**
- **das Risiko zu sterben.**

Dazu bitten wir Sie, für die auf den folgenden Seiten aufgeführten Symptome anzugeben, ob das Erreichen des jeweiligen Symptoms **einen bedeutsamen Krankheitsmeilenstein** für den Patienten / die Patientin darstellt.

Bitte setzen Sie dafür jeweils ein Kreuz bei

- „kein bedeutsamer Meilenstein“,
- „moderat bedeutsamer Meilenstein“, oder
- „sehr bedeutsamer Meilenstein“.

Setzen Sie bitte in jede Zeile genau ein Kreuz.

Bitte beachten Sie, dass nicht beurteilt werden soll, ob der Patient / die Patientin diese Probleme tatsächlich hat.

Es soll nur beurteilt werden, was es für den Patienten / die Patientin bedeuten würde, wenn er / sie die Probleme und Symptome hätte.

Der Fragebogen sollte jeweils zweimal getrennt ausgefüllt werden:

- einmal aus der Sicht des Patienten.
- einmal aus der Sicht des Angehörigen.

Ihre Angaben werden **anonym** ausgewertet und das Ergebnis der Umfrage wird internationalen Forschern zur Verfügung gestellt.

Bitte teilen Sie uns folgenden Eckdaten mit:

Geschlecht des Patienten / der Patientin: Weiblich Männlich

Phänotyp der PSP Erkrankung (falls bekannt): Richardson Syndrom anderer Phänotyp

Dauer der Erkrankung: _____ Jahre

Bitte ankreuzen als Patient/in:

- Ich habe den Fragebogen **alleine** ausgefüllt.
 Ich habe den Fragebogen **mit Hilfe** ausgefüllt.

Bitte ankreuzen als Angehöriger:

- Ich habe den Fragebogen aus der Sicht eines **Angehörigen** ausgefüllt.

Kein bedeutsamer Meilenstein	Moderat bedeutsamer Meilenstein	Sehr bedeutsamer Meilenstein
------------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------

I. TÄGLICHE AKTIVITÄTEN**1. Soziale Rückzugstendenz
(im Vergleich zu früher)**

	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kein Rückzug	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verfolgt ein Gespräch in einer Gruppe, reagiert möglicherweise spontan, startet jedoch selten oder nie ein Gespräch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Folgt selten oder nie einem Gespräch in einer Gruppe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**2. Gereiztheit
(im Vergleich zu früher)**

	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Keine Zunahme der Gereiztheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehr Gereiztheit als früher, jedoch ohne Auswirkungen auf das Zusammenleben in der Familie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehr Gereiztheit als früher, mit deutlichen Auswirkungen auf das Zusammenleben in der Familie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Schluckstörung für feste Nahrung

	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Normal; keine Schwierigkeiten beim Schlucken von Nahrung jeglicher Beschaffenheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Kein bedeutsamer Meilenstein	Moderat bedeutsamer Meilenstein	Sehr bedeutsamer Meilenstein
Feste Nahrung muss in kleine Stücke geschnitten werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benötigt weiche Nahrung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benötigt pürierte oder flüssige Nahrung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benötigt künstliche Nahrungsaufnahme über eine Sonde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Gereiztheit (im Vergleich zu früher)			
Keine Zunahme der Gereiztheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehr Gereiztheit als früher, jedoch ohne Auswirkungen auf das Zusammenleben in der Familie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mehr Gereiztheit als früher, mit deutlichen Auswirkungen auf das Zusammenleben in der Familie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Schluckstörung für feste Nahrung			
Normal; keine Schwierigkeiten beim Schlucken von Nahrung jeglicher Beschaffenheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Feste Nahrung muss in kleine Stücke geschnitten werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benötigt weiche Nahrung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benötigt pürierte oder flüssige Nahrung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benötigt künstliche Nahrungsaufnahme über eine Sonde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Verwendung von Messer und Gabel, Zuknöpfen der Kleidung, Körperpflege			
Normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Etwas langsam, aber ohne Hilfe möglich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sehr langsam oder Hilfe wird benötigt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beträchtliche Hilfe erforderlich; kann einige Aufgaben alleine erledigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alleine nicht möglich, benötigt bei allen Aufgaben Unterstützung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Stürze			

	Kein bedeutsamer Meilenstein	Moderat bedeutsamer Meilenstein	Sehr bedeutsamer Meilenstein
(durchschnittliche Anzahl der Stürze, wenn der Patient versuchen würde, ohne Hilfe zu gehen)			
Keine im letzten Jahr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
< 1 Sturz pro Monat; Gang ist normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1-4 Stürze pro Monat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5-30 Stürze pro Monat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
> 30 Stürze pro Monat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Harninkontinenz (Einnässen)			
Keine oder nur wenige Tropfen täglich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Täglich einige Tropfen, die in der Kleidung verbleiben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Während des Schlafes größere Mengen an Harnverlust, tagsüber keine Einlagen erforderlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Während des Tages größere Mengen an Harnverlust, tagsüber Einlagen erforderlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einlage oder Katheter Tag und Nacht erforderlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Schlafstörungen			
Weder Ein- noch Durchschlafstörungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Entweder Ein- oder Durchschlafstörungen (durchschnittlich mindestens 5 Stunden Schlaf pro Nacht)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ein- und Durchschlafstörungen (durchschnittlich mindestens 5 Stunden Schlaf pro Nacht)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Entweder Ein- oder Durchschlafstörungen (durchschnittlich weniger als 5 Stunden Schlaf pro Nacht)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ein- und Durchschlafstörungen (durchschnittlich weniger als 5 Stunden Schlaf pro Nacht)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
II. GEISTIGE FUNKTIONEN			
8. Orientierungsstörung			
Keine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leichte Orientierungsstörung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eindeutig vorhanden, aber keine Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eindeutig vorhanden, mit leichter Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Kein bedeutsamer Meilenstein	Moderat bedeutsamer Meilenstein	Sehr bedeutsamer Meilenstein
Eindeutig vorhanden, mit deutlicher Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
9. Verlangsamung geistiger Funktionen (z.B. Auffassungsvermögen, Vergesslichkeit)			
Keine	○	○	○
Leichte Verlangsamung	○	○	○
Eindeutig verlangsamt, aber keine Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
Eindeutig verlangsamt, mit leichter Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
Eindeutig verlangsamt, mit deutlicher Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
10. Unangemessenes Weinen/Lachen oder Verlust der Kontrolle über die Gefühle			
Nicht vorhanden	○	○	○
Minimal vorhanden	○	○	○
Eindeutig vorhanden, aber keine Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
Eindeutig vorhanden, mit leichter Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
Eindeutig vorhanden, mit deutlicher Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
11. Greifen von Objekten/ Personen, Nachahmen von Personen, unkontrollierbarer Drang nach einem Objekt zu greifen			
Nicht vorhanden	○	○	○
Minimal vorhanden	○	○	○
Eindeutig vorhanden, aber keine Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
Eindeutig vorhanden, mit leichter Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
Eindeutig vorhanden, mit deutlicher Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	○	○	○
III. SPRACHE UND SCHLUCKEN			

	Kein bedeutsamer Meilenstein	Moderat bedeutsamer Meilenstein	Sehr bedeutsamer Meilenstein
12. Sprech- und Sprachstörung			
Keine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Minimal, (fast) alle Wörter sind leicht verständlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mäßige Störung; die meisten Wörter sind verständlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwere Störung; die meisten Wörter sind unverständlich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stumm oder nur wenige, kaum verständliche Wörter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Schluckstörung bei flüssiger Nahrung			
Keine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Flüssigkeit verbleibt im Mund oder Rachen, langsames Schlucken möglich, räuspert und hustet dabei nicht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hustet gelegentlich beim Trinken klarer Flüssigkeit, verschluckt sich jedoch nicht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hustet häufig beim Trinken klarer Flüssigkeit, verschluckt sich leicht; hustet möglicherweise Speichel aus, anstatt ihn zu schlucken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benötigt künstliche Maßnahmen, um Verschlucken zu vermeiden (z.B. Absaugen von Speichel, Tracheostoma oder künstliche Ernährung)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
IV. AUGENBEWEGUNGEN			
14. Aufwärtsbewegung der Augen (Blick nach oben)			
Weder langsam noch eingeschränkt (vollständiger oder fast vollständiger Bewegungsumfang)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Langsam oder leicht eingeschränkt (vollständiger oder fast vollständiger Bewegungsumfang)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eingeschränkt (mehr als die Hälfte des normalen Bewegungsumfangs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eingeschränkt (weniger als die Hälfte des normalen Bewegungsumfangs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kaum Bewegung möglich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Abwärtsbewegung der Augen (Blick nach unten)			

	Kein bedeutsamer Meilenstein	Moderat bedeutsamer Meilenstein	Sehr bedeutsamer Meilenstein
Weder langsam noch eingeschränkt (vollständiger oder fast vollständiger Bewegungsumfang)	○	○	○
Langsam oder leicht eingeschränkt (vollständiger oder fast vollständiger Bewegungsumfang)	○	○	○
Eingeschränkt, (mehr als die Hälfte des normalen Bewegungsumfangs)	○	○	○
Eingeschränkt, (weniger als die Hälfte des normalen Bewegungsumfangs)	○	○	○
Kaum Bewegung möglich	○	○	○
16. Blick nach links und rechts			
Weder langsam noch eingeschränkt (vollständiger oder fast vollständiger Bewegungsumfang)	○	○	○
Langsam oder leicht eingeschränkt (vollständiger oder fast vollständiger Bewegungsumfang)	○	○	○
Eingeschränkt, (mehr als die Hälfte des normalen Bewegungsumfangs)	○	○	○
Eingeschränkt, (weniger als die Hälfte des normalen Bewegungsumfangs)	○	○	○
Kaum Bewegung möglich	○	○	○
17. Störung der Augenlider			
Keine	○	○	○
Lidschlag verringert (< 15 Lidschläge/min); jedoch keine weiteren Störungen	○	○	○
Öffnung oder Schließung des Auges gering gehemmt oder Verkrampfen des Lids in milder Ausprägung; jedoch keine Sehstörungen	○	○	○
Lidöffnung mäßig gehemmt oder Verkrampfen des Lids, welche teilweise zu Sehstörungen führt	○	○	○
Blindheit oder Fast-Blindheit wegen ungewolltem Augenschluss	○	○	○
V. GLIEDMAßE			
18. Steife Muskulatur an den Gliedmaßen			
Nicht steif	○	○	○
Gering steif	○	○	○

	Kein bedeutsamer Meilenstein	Moderat bedeutsamer Meilenstein	Sehr bedeutsamer Meilenstein
Deutlich steif, aber voller Bewegungsumfang	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deutlich steif mit eingeschränktem Bewegungsumfang	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deutlich steif, kaum Bewegung oder nur Bewegung durch Unterstützung anderer möglich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Länger anhaltende Muskelverkrampfungen an den Gliedmaßen			
Keine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leicht oder minimal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deutlich vorhanden, aber voller Bewegungsumfang	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deutlich vorhanden, eingeschränkter Bewegungsumfang	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deutlich vorhanden, kaum Bewegung oder nur Bewegung durch Unterstützung anderer möglich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Fingertippen: Schnelles Tippen mit dem Zeigefinger gegen den Daumen (jeweils mit der linken und rechten Hand)			
Normal (> 14 Fingertipps/ 5 Sekunden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eingeschränkt (6-14 Fingertipps/ 5 Sekunden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kaum möglich (0-5 Fingertipps/ 5 Sekunden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Fußtippen: Schnelles Tippen mit dem linken und rechten Vorfuß auf den Boden (die Ferse bleibt dabei fest auf dem Boden)			
Normal (> 14 Fuß Tipps/ 5 Sekunden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eingeschränkt (6-14 Fuß Tipps/ 5 Sekunden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kaum möglich (0-5 Fuß Tipps/5 Sekunden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Schwierigkeiten, Handbewegungen nachzuahmen			
Keine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leichte Schwierigkeiten vorhanden, aber keine Beeinträchtigung der Bewegungsabläufe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Große Schwierigkeiten vorhanden, beeinträchtigt die meisten Bewegungsabläufe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Zittern			

	Kein bedeutsamer Meilenstein	Moderat bedeutsamer Meilenstein	Sehr bedeutsamer Meilenstein
Kein Zittern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leichtes Zittern vorhanden, aber keine Beeinträchtigung der Bewegungsabläufe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Starkes Zittern vorhanden, beeinträchtigt die meisten Bewegungsabläufe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
VI. GANG/ KÖRPERSTAMM			
24. Verkrampfungen der Nackenmuskulatur			
Keine Verkrampfungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leichte Verkrampfungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deutliche Verkrampfungen, aber voller Bewegungsumfang möglich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deutliche Verkrampfungen, eingeschränkter Bewegungsumfang	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deutliche Verkrampfungen, kaum Bewegung oder nur durch Unterstützung anderer möglich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. Aus einem Stuhl aufstehen			
Normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Langsam, aber steht beim ersten Versuch auf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benötigt mehr als einen Versuch beim Aufstehen, nimmt dabei aber die Hände nicht zur Hilfe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verwendet die Hände zum Aufstehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kann ohne Hilfe nicht aufstehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. Gehen			
Normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Geht leicht breitbeinig oder ungleichmäßig; eventuell leichte Unsicherheit bei Drehungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Geht sehr langsam oder benutzt gelegentlich Wände oder Stützen, um Stürze zu vermeiden; vor allem bei Drehungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verwendet die meiste Zeit Gehhilfen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kann weder frei noch mit Rollator gehen, nur kurze Strecken (z.B. zwischen Bett und Stuhl) sind eventuell noch möglich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Gleichgewicht			
Normal, keine Beeinträchtigung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Kein bedeutsamer Meilenstein	Moderat bedeutsamer Meilenstein	Sehr bedeutsamer Meilenstein
Leicht beeinträchtigt, bei Gleichgewichtsverlust kann Balance ohne Hilfe wieder gefunden werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mäßig beeinträchtigt, bei Gleichgewichtsverlust wird versucht, die Balance mit kleinen Schritten auszugleichen, er/sie muss jedoch aufgefangen werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwer beeinträchtigt, bei Gleichgewichtsverlust muss er/sie sofort aufgefangen werden, kann aber ohne Hilfe stehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ausgeprägte Sturzneigung, benötigt Hilfe beim Stehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Hinsetzen			
Normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Etwas unsicher	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mühelose Positionierung vor dem Stuhl; das Hinsetzen erfolgt unkontrolliert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hat Schwierigkeiten, den Stuhl hinter sich zu finden; das Hinsetzen erfolgt unkontrolliert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hinsetzen ist aufgrund schwerer Gleichgewichtsstörung nicht mehr möglich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>