

University of Groningen

## Objective and subjective movement symptoms in (functional) tremor

Kramer, Gerrit

DOI:  
[10.33612/diss.136731740](https://doi.org/10.33612/diss.136731740)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
Kramer, G. (2020). *Objective and subjective movement symptoms in (functional) tremor*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.136731740>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# Appendices



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Een functionele bewegingsstoornis (FBS) is een aandoening waarbij het bewuste aansturen van bewegingen niet goed verloopt. Hierbij kunnen patiënten, door een verstoring in de samenwerking tussen hersengebieden, last hebben van bijvoorbeeld trillen (tremor) of schokken (myoclonus). Bij FBS hoeft er geen onderliggende hersenschade te zijn en daarom kunnen scans of bloedonderzoeken FBS niet aantonen. In het verleden werd daarom gedacht dat een FBS een psychologische oorsprong zou hebben, bijvoorbeeld een traumatische gebeurtenis in het verleden.

Deze psychologische verklaring is niet afdoende in de praktijk en doet geen recht aan veel onderzoek dat gedaan is naar FBS. In een groot deel van de patiënten wordt geen duidelijke psychologische oorzaak gevonden, ook niet als patiënten uitgebreid psychologisch zijn getest. Daarbij hebben veel mensen met een ander type bewegingsstoornis, zoals de ziekte van Parkinson, ook vaak last van psychologische klachten. Een ander punt is dat patiënten met een FBS onderling veel verschillen waardoor resultaten van onderzoek op groepsniveau niet van toepassing hoeven te zijn op individuele patiënten. Tenslotte kunnen bewegingsstoornissen ook psychologische klachten veroorzaken waardoor het moeilijk is onderscheid te maken tussen oorzaak en gevolg.

In dit proefschrift wordt de hypothese van een psychologische oorzaak voor een FBS onderzocht op zowel individueel als op groepsniveau. Het onderzoek richt zich met name op het bestuderen van tremor, omdat dit symptoom zowel op een objectieve manier (met behulp van een sensor) als op een subjectieve manier (met behulp van een dagboek) te meten is. In het eerste onderzoek wordt tremor objectief gemeten in een klinische setting. De tweede stap is het meten van tremor in de thuissituatie. De derde en laatste stap van dit onderzoek is het meten van de invloed van psychologische factoren op objectief en subjectief gemeten tremor, en omgekeerd, de invloed van tremor op psychologische factoren.

### Diagnosticeren van functionele tremor

Momenteel wordt de diagnose van een FBS gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek. Dit levert echter niet altijd een sluitende diagnose op. Een functionele tremor is bijvoorbeeld vaak afleidbaar, maar deze afleidbaarheid wordt soms ook gezien bij andere type (órganische) tremoren. Daarbij zijn niet alle kenmerken van een functionele tremor bij alle patiënten aanwezig zodat neurofysiologisch onderzoek nodig is. Uit eerder onderzoek in ons centrum bleek dat coherentie-analyse van spieractiviteit gebruikt kan worden om versterkt fysiologische tremoren te onderscheiden van andere typen tremoren. Deze techniek was helaas niet bruikbaar om functionele van organische tremoren te onderscheiden. Dit gebrek aan onderscheidend vermogen zou kunnen worden veroorzaakt doordat de coherentie-analyse het gemiddelde neemt over een periode van ongeveer 20 seconden en hierdoor kleine fluctuaties in de tijd niet kan detecteren. In **Hoofdstuk 2** werd ‘wavelet’ coherentie-analyse toegepast om deze kortdurende fluctuaties in coherentie wel op te sporen. Kenmerkend voor functionele tremoren bleek een hoge gemiddelde coherentie van spieractiviteit met vaak kortdurende fluctuaties in

coherentie over de tijd. Deze frequente verstoringen in coherentie pleitten voor een complexe verstoring in hersennetwerken. Een voordeel van de huidige studie-opzet ten opzichte van eerder onderzoek was dat patiënten geen specifieke opdrachten moesten uitvoeren, maar in rust gemeten konden worden. Een eenvoudige beslisboom werd gemaakt om op basis van ‘wavelet’ coherentie-analyse het onderscheid tussen functionele en organische tremoren te ondersteunen. Deze bevindingen passen goed bij de huidige aanpak om patiënten met een functionele bewegingsstoornis te diagnosticeren door gebruik te maken van zogenaamde positieve criteria.

## **Langdurig meten van subjectieve en objectieve tremorsymptomen**

Neurofysiologisch onderzoek, vooral electromyografisch en bewegingssensor-onderzoek van onwillekeurige bewegingen is vaak van toegevoegde waarde, maar kan niet een duidelijk totaalbeeld van tremor geven. Een dergelijk onderzoek meet namelijk slechts een half uur en kan daarmee geen antwoord geven of dagschommelingen – bijvoorbeeld in stress – van invloed zijn op de tremor. Langdurige metingen in de thuissituatie kunnen deze dagschommelingen wel opsporen en zijn het onderwerp van de rest van dit proefschrift.

Tremor kan op twee manieren worden gemeten: objectief, door het gebruik van een sensor, en subjectief, door patiënten een dagboek bij te laten houden. Beiden worden al meer dan 30 jaar gebruikt, hoewel niet standaard in de klinische praktijk. In **hoofdstuk 3** worden de huidige methoden om tremorsymptomen in de thuissituatie te meten geëvalueerd op basis van een literatuurreview. Het bleek dat op dit moment subjectieve methoden het meest werden gebruikt, met name om de medicatierespons bij de ziekte van Parkinson te meten of om valincidenten vast te leggen. De onderzoeken die zowel subjectieve als objectieve methoden gebruikten toonden vaak een discrepantie aan tussen beide uitkomstmaten.

In **hoofdstukken 4-6** wordt een groep van 17 patiënten met een functionele en 27 patiënten met een organische tremor gedurende 30 dagen onderzocht in hun thuisomgeving. Deelnemers droegen hiertoe een accelerometrie om de pols om overdag tremor te meten. Daarnaast vulden zij vijfmaal daags een online dagboek in.

In **hoofdstuk 4** werd de minimale meetduur bepaald om met accelerometrie tot een betrouwbare inschatting van tremorkarakteristieken te komen. Een meetduur van één dag was al voldoende om tot een acceptabele schatting van de meest voorkomende tremorkarakteristieken (percentage van de dag met tremor en frequentievariabiliteit) te komen. Een meetduur van drie dagen gaf een goede tot uitstekende inschatting van deze tremorkarakteristieken en wordt daarom aanbevolen voor klinische doeleinden. Deze meetduur voor accelerometrie komt overeen met de aanbevolen meetduur van drie dagen bij electromyografisch (EMG) onderzoek van tremor.

Vervolgens werd in **hoofdstuk 5** de relatie tussen subjectieve en objectieve tremorsymptomen in patiënten met een functionele of organische tremor bepaald. Patiënten met een functionele tremor toonden gemiddeld meer dan 20% van de dag een objectief te meten tremor. Dit staat haaks op eerder onderzoek waarin vrijwel geen objectieve tremor werd gemeten bij patiënten met een functionele tremor. Een verklaring hiervoor is dat het eerdere onderzoek een tremoralgoritme gebruikte dat vooral geschikt is om tremoren met een stabiele frequentie op te sporen waarbij het huidige

tremoralgoritme beter kan omgaan met fluctuerende tremorfrequenties. Een andere verklaring is de langere meetduur van 30 dagen wat in dit onderzoek werd toegepast. Verder rapporteerden patiënten met een functionele tremor ongeveer evenveel last van de tremor als patiënten met een organische tremor. Tot slot bleek de relatie tussen subjectieve en objectieve tremorsymptomen gelijk in beide groepen. Dit onderzoek laat zien dat de tremorkenmerken van patiënten met een functionele en organische tremor meer op elkaar lijken dan tot nu toe werd aangenomen. Dit pleit dan ook sterk tegen het concept dat een functionele tremor vooral een perceptieprobleem is.

## **Invloed van stress op tremorsymptomen in patiënten met een functionele of organische tremor**

In het laatste hoofdstuk (**hoofdstuk 6**) werd de hypothese getest dat psychologische factoren een grotere rol spelen in patiënten met een functionele dan in patiënten met een organische tremor. Om de invloed van stress te meten, werd de invloed van dagelijkse variatie in negatief affect op subjectief en objectief gemeten tremor geanalyseerd. In dit onderzoek werd negatief affect gemeten door deelnemers vijfmaal daags te vragen in hoeverre zij zich bijvoorbeeld boos, angstig of gestrest voelden. Vervolgens werd tijdreeksanalyse toegepast; deze methode maakt het mogelijk om de relatie in de tijd tussen twee variabelen te onderzoeken. Hierbij kan onderscheid gemaakt worden tussen een gelijktijdig effect en een vertraagd effect.

Zoals verwacht was er een duidelijke gelijktijdige relatie tussen negatief affect en subjectieve tremor, en, in mindere mate, tussen negatief affect en objectieve tremor. Deze relatie was vergelijkbaar voor beide groepen patiënten. Het vertraagde effect was alleen in een deel van de patiënten aanwezig en wisselde per individu, met geen duidelijk verschil tussen de groepen met functionele en organische tremor. Uit deze bevindingen blijkt dat er psychologische invloed op de dagelijkse fluctuatie van objectieve en subjectieve tremor in patiënten met functionele en organische tremor aanwezig is en dat die vergelijkbaar voor de beide patiëntengroepen.

## **Methodologische aspecten en limitaties**

In dit proefschrift staan een aantal nieuwe methoden beschreven die zijn toegepast op een relatief kleine groep patiënten. Alhoewel hiermee nieuwe inzichten zijn verkregen is nog niet duidelijk of deze resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar alle patiënten met tremor. Het eerste onderzoek, waarbij 'wavelet' coherentie-analyse werd toegepast om onderscheid te maken tussen verschillende type tremoren, zal daarom moeten worden herhaald in een grotere groep. Bovendien werd slechts 20 seconden aan tremordata gebruikt; het analyseren van langere segmenten zou mogelijk tot een nog beter onderscheid kunnen leiden.

In de laatste drie onderzoeken van dit proefschrift werd in patiënten met een functionele of organische tremor langdurig (30 dagen) zowel objectieve als subjectieve tremor gemeten. Analyse van deze data toonde de nog niet eerder onderzochte relatie tussen negatief affect en tremorsymptomen aan. Deze relatie is zowel op individueel als op groepsniveau bestudeerd, aangezien er veel data per proefpersoon was verzameld. Ook deze methode heeft echter beperkingen. Allereerst besloten veel potentiële deelnemers al voor de studie niet mee te doen

omdat het onderzoek te veel tijd zou kosten. Er zijn in dit onderzoek dus alleen gemotiveerde deelnemers overgebleven. Ten tweede scoorden veel deelnemers zeer laag op de schaal voor negatief affect waardoor het in veel gevallen niet mogelijk was om valide statistische modellen op individueel niveau te creëren. Dit kan veroorzaakt worden doordat patiënten weinig negatief affect hadden of dat ze het wel hadden maar niet ervoeren (alexithymie). Om dit probleem te ondervangen werden de data ook op groepsniveau geanalyseerd waarbij er een zwakke invloed van psychologische factoren op tremorsymptomen werd gevonden en dit verschilde niet voor patiënten met een functionele of organische tremor.

## **Conceptuele implicaties**

Dit proefschrift liet veel overeenkomsten zien tussen patiënten met een functionele en organische tremor. Deze overeenkomsten pleiten tegen de hypothese dat een functionele tremor voornamelijk door psychologische factoren wordt veroorzaakt en beïnvloed. Het onderzoek sluit daarmee aan bij andere recente onderzoeken. Zo werd er een vergelijkbare prevalentie aan psychiatrische co-morbiditeit gezien in patiënten met een functionele en organische tremor. Een functionele tremor ontstaat waarschijnlijk als gevolg van een complex samenspel tussen biologische, psychologische en sociale factoren. Psychologische factoren zouden daarom eerder moeten worden gezien als risicofactor en/of onderhoudende factor bij tremoren in plaats van als primaire oorzaak daarvan. Deze aanpak laat meer ruimte over voor het onderzoeken van andere factoren, zoals fysieke triggerevents of een verstoorde zelfgerichte aandacht. Tenslotte laat de vergelijkbare invloed van psychologische factoren bij beide patiëntgroepen in dit onderzoek zien dat deze psychologische factoren ook aan bod moeten komen bij patiënten met een organische tremor, zowel in onderzoeksetting als in de klinische praktijk.

## **Implicaties voor onderzoek**

Het gebruik van positieve en objectieve criteria kan helpen om meer homogene subgroepen te creëren binnen patiënten met functionele bewegingsstoornissen. Gezien de grote variatie tussen patiënten met functionele stoornissen is het onwaarschijnlijk dat één specifieke aanpak/ behandeling voor alle patiënten geschikt is. Tijdreeksanalyse kan dan bijvoorbeeld gebruikt worden om patiënten te selecteren waarbij er een relatief grote invloed is van psychologische factoren op de bewegingsstoornissymptomen. Het zou interessant zijn om te onderzoeken of deze patiënten meer baat hebben bij psychologische therapie dan patiënten waarbij deze invloed relatief klein lijkt.

De toepassing van positieve en objectieve criteria is ook geschikt voor het onderzoeken van patiënten met een gecombineerde functionele en organische bewegingsstoornis, een combinatie die vaak voorkomt. Eerdere studies rapporteren bijvoorbeeld dat 30% van de patiënten met de ziekte van Parkinson ook een functioneel neurologisch symptoom heeft. Bijvoorbeeld 'wavelet' coherentie-analyse kan gebruikt worden om een functionele tremor te identificeren bij de ziekte van Parkinson. Dit onderscheid is noodzakelijk omdat een functionele tremor behandeld wordt met fysiotherapie in plaats van met medicatie.

Objectieve tremormetingen in de thuissituatie kunnen gebruikt worden in toekomstige onderzoeken om bijvoorbeeld het effect van medicatie te beoordelen. Hiervoor moeten echter nog wel een aantal hordes worden genomen. Allereerst moet worden bepaald welke tremorkarakteristieken het meest van invloed zijn op subjectief symptoomniveau. In dit proefschrift werd het percentage van de tijd met gemeten tremor gebruikt, maar bijvoorbeeld tremoramplitude kan ook onderzocht worden. Ten tweede moet bepaald worden of de tremorlast voor verschillende typen tremor hetzelfde is; een houdingstremor kan bijvoorbeeld minder invaliderend zijn dan een actietremor. Ten derde dienen patiëntfactoren geïdentificeerd te worden die bij kunnen dragen aan symptoomlast, zoals copingstrategie of aanwezigheid van een depressie.

## Implicaties voor de klinische praktijk

Het onderzoek met 'wavelet' coherentie-analyse laat zien dat objectieve, positieve criteria gebruikt kunnen worden om een functionele tremor te diagnosticeren. Voordat deze methode toegepast kan worden in de klinische praktijk moeten nog een aantal stappen worden gezet. Allereerst dienen de resultaten dit onderzoek in een groter patiënten cohort te worden gerepliceerd. Ten tweede is het goed om wavelet coherentie-analyse toe te passen in combinatie met andere parameters, zoals EMG-kenmerken en klinische kenmerken. Vervolgonderzoek moet aantonen welke type tremoren hiervoor in aanmerking komen.

Voordat objectieve metingen in de thuissituatie gebruikt kunnen worden dient allereerst onderzocht te worden hoe de onderzoeksbelasting voor deelnemers geminimaliseerd kan worden. Onderzoeken, zoals toegepast in **hoofdstuk 4**, zijn hierbij nodig en dienen zich dan te richten op tremorkarakteristieken die nu nog niet onderzocht zijn, zoals bijvoorbeeld tremoramplitude. Ten tweede dient de minimale hoeveelheid meetpunten voor betrouwbare tijdreeksanalyses bepaald te worden. In **hoofdstuk 6** werden 150 meetpunten per deelnemer verzameld, maar mogelijk kunnen de analyses ook uitgevoerd worden met minder meetpunten. Ten derde moet de klinische relevantie van deze modellen bepaald worden voordat ze gebruikt kunnen worden bij de behandeling van patiënten.

De bevindingen in dit proefschrift zijn van belang voor de houding van de behandelaar tegenover patiënten met een FBS. Het onderzoek met 'wavelet' coherentie-analyse laat zien dat positieve criteria gebruikt kunnen worden om de diagnose FBS en niet zozeer als 'diagnosis per exclusionem'. Dit kan gebruikt worden in de uitleg naar patiënten toe zodat zij hun aandoening beter begrijpen. Dit maakt het vervolgens voor deze patiënten makkelijker om de diagnose accepteren, een proces dat als een belangrijke prognostische factor wordt gezien. Het besef dat deze patiënten een groot deel van de dag objectieve tremor hebben kan verder de behandelaar helpen om deze patiënten met meer empathie te behandelen.

Gezien de duidelijke heterogeniteit in patiënten met een functionele tremor, bijvoorbeeld met betrekking tot de invloed van psychologische factoren, is het onwaarschijnlijk dat er een standaardaanpak is voor deze groep. Per patiënt dient dan ook een individueel behandelplan bepaald te worden.



## **Conclusie**

In dit proefschrift worden veel overeenkomsten tussen patiënten met een functionele en organische tremor aangetoond. Daarbij laat dit proefschrift zien dat de diagnose functionele tremor ondersteund kan worden middels positieve criteria, bijvoorbeeld door electromygrafisch (EMG) onderzoek. Patiënten met functionele tremor blijken gedurende een aanzienlijk deel van de dag last te hebben van een objectief te meten tremor. Hierbij hebben ze een vergelijkbare associatie tussen subjectieve en objectieve tremorlast als patiënten met een organische tremor. Psychologische factoren lijken slechts in een deel van de patiënten met tremor een rol te spelen en deze rol is niet duidelijk verschillend voor patiënten met een functionele of organische tremor. Het is daarom ook belangrijk dat behandelaren dezelfde houding aannemen tegenover patiënten met elke vorm van tremor, waaronder de functionele tremor. Verder laat dit proefschrift zien dat patiënten met een functionele tremor onderling sterk kunnen verschillen en daarom dient de behandeling per patiënt te worden afgestemd. Concluderend laat dit onderzoek zien dat een uitsluitend psychologische verklaring voor functionele bewegingsstoornis onwaarschijnlijk is. De rol van psychologische factoren dient daarom evenveel aandacht te krijgen bij patiënten met een functionele als patiënten met een organische tremor, zowel in onderzoek als in de klinische praktijk.

## OVER DE AUTEUR

Gerrit Kramer werd op 15 juni 1991 geboren in het dr. J.H. Jansen Ziekenhuis in Emmeloord, Noordoostpolder. In 2009 behaalde hij zijn VWO-diploma aan de Pieter Zandt Scholengemeenschap in Kampen, waarna hij de geneeskundestudie startte in Groningen. In 2013 begon hij zijn master door te starten met zijn wetenschappelijke stage bij de afdeling neurologie. Onder begeleiding van prof. M.A.J. De Koning-Tijssen en prof. J.G.M. Rosmalen startte hij zijn eerste pilotonderzoek naar de invloed van stress op tremor. Dit project mondde uit in een MD/PhD-traject waarin hij zijn promotietraject combineerde met zijn master. Hij ronde zijn opleiding geneeskunde af in 2017. In 2018 werkte hij vier maanden in het St. George's Hospital in Londen onder supervisie van prof. M.J. Edwards. Na zijn voltijds onderzoeksperiode startte hij in januari 2019 als arts-assistent neurologie in het Isala Ziekenhuis en later dat jaar in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven waar hij nog steeds werkzaam is. Na het afronden van zijn promotietraject wil hij in opleiding tot neuroloog waarin hij een speciale interesse houdt voor patiënten met een functionele stoornis.

## DANKWOORD

Aan het einde van dit proefschrift wil ik iedereen bedanken die mij heeft geholpen dit werk tot een goed einde te maken.

Allereerst alle **patiënten/deelnemers** die meegedaan hebben aan de TRIL-studie. Omdat ik voor mijn eigen onderzoek zelf proefpersoon ben geweest weet ik het soms lastig kon zijn alle dagboekjes elke dag in te vullen. Ik was dan ook aangenaam verrast dat velen van jullie dit ontzettend trouw hebben gedaan. Ik hoop dat dit onderzoek bij mag dragen aan meer begrip voor mensen met een functionele tremor, maar ook voor mensen met andere vormen van tremor.

**Prof. dr. M.A.J. de Koning-Tijssen**, beste Marina, bedankt voor het project en alle mogelijkheden die je me hebt geboden. Ik heb bewondering voor je probleemoplossend vermogen en je betrokkenheid, ook buiten het werk om. Marina, jij hebt mij ook geleerd dat het belangrijk is om voldoende plezier te beleven aan je werk, dank voor je voorbeeld hierin. Er zijn vele mooie momenten waar ik op terugblik, bijvoorbeeld die keren dat je moeiteloos duidelijk kon maken dat zelfs de meest eloquente spreker ook maar een gewoon mens is. Andersom hoop ik ook dat je dingen van mij hebt kunnen leren, bijvoorbeeld hoe je lekkere pompoensoep maakt.

**Prof. dr. J.G.M. Rosmalen**, beste Judith, je hebt een oog voor detail en een methodologisch inzicht waar ik me vaak over heb verbaasd. Regelmatig kon jij met een ogenschijnlijk simpele vraag ervoor zorgen dat ik mijn eigen onderzoek weer begreep en hierdoor weer verder kon. Daarnaast heb ik veel waardering voor je gedrevenheid om patiënten met functionele/onbegrepen klachten op de kaart te zetten; iets waarvan ik in de praktijk helaas merk dat dit maar al te nodig is.

**Dr. J.W.J. Elting**, beste Jan Willem, het was een waar genoegen om met je samen te werken. Ik heb bewondering voor hoe je de meest ingewikkelde technische procedures kan uitleggen in de meest eenvoudige bewoordingen. Daarnaast is je enthousiasme aanstekelijk en voor een beginnende promovendus een aanmoediging om hard aan de slag te gaan met analyses waarvan ik eerder nog nooit had gehoord.

**Prof. dr. N.M. Maurits**, beste Natasha, bedankt voor alle technische en methodologische ondersteuning die je me hebt gegeven tijdens mijn promotietraject. Als medisch promovendus merkte ik dat het maar wat fijn is wanneer je niet alle analyses zelf hoeft uit te vinden, maar je gewoon kan aankloppen twee deuren verderop.

**Prof. M.J. Edwards**, dear Mark, it was a privilege to stay in London for four months with you and your team. I admire your enthusiasm, knowledge and compassion for (patients with a) functional neurological disorder.

Members of the reading committee, **prof. Stone**, **prof. Otten** and **prof. Somers**, many thanks for the reading and approval of the manuscript.

Beste **Jeannette**, een goede medestander is belangrijk voor elk promotieonderzoek, maar bij onderzoek naar functionele stoornissen is dit nog extra belangrijk. Gelukkig vond ik die in jou en kunnen we trots zijn op onze prestaties, elkaar motiveren om verder te gaan in dit onderzoeksveld en lachen om alle vooroordelen die we zijn tegengekomen.

Mijn paranimfen **Sjoerd** en **Jonathan**. Fantastisch dat jullie dit samen met mij willen ondernemen. Als mede MD/PhD'ers weten jullie dat een proefschrift niet komt aanwaaien en kan ik dit met jullie goed relativeren.

Een aantal mede-onderzoekers wil ik nog extra bedanken voor al hun steun, met name bij de (technische) analyses van mijn onderzoek. **Zeus**, many thanks for the support with tremor analysis, which was really welcome for a medical doctor with a humble statistical background. **Elske, Klaas** en **Karin** (en met jullie het hele team van **ICPE**): bedankt voor het beantwoorden van mijn vele vragen en controleren van mijn statistische analyses. Verder wil ik al mijn co-auteurs bedanken voor al hun input: niet alleen tekstueel, maar ook inhoudelijk door bijvoorbeeld flink veel video's te beoordelen.

Natuurlijk wil ik alle **medepromovendi van de neurologie** bedanken voor de fantastische tijd en in het bijzonder de harde kern van **V4.105**. Als ik jullie allemaal wil opnoemen dan vergeet ik mensen en dat doet geen recht. Alle prestaties, teleurstellingen en noodstroomtesten kon ik met jullie delen en hier konden we links- of rechtsom weer iets moois van maken, niet zelden in de vorm van een bezoekje aan Hooghoudt.

Ook wil ik alle **arts-assistenten** en **neurologen** van het **Universitair Medisch Centrum Groningen, Isala Zwolle** en **Catharina Ziekenhuis Eindhoven** bedanken die direct dan wel indirect hebben meegeholpen aan dit proefschrift. Met name ook **Phoebe** voor de prachtige omslag.

Een speciaal bedankje voor het gezin waar ik uit kom. **Mijn broers** en **zusje** omdat ze nooit (zullen) verslappen in hun constructieve feedback om mij scherp te houden. Hierdoor heb ik niet alleen geleerd mij altijd grondig voor te bereiden op discussies, maar ook om hard te werken om mijn doelen te bereiken. **Mijn moeder** omdat ze altijd voor mij klaar staat, ook al was het niet altijd direct in haar eigen belang. **Mijn vader** omdat hij me heeft geleerd groot te denken, niet alleen in opleiding maar ook in bijvoorbeeld vakantieplanning.

Lieve **Johanna**, lest best, kom ik bij jou aan. Ik ben dankbaar dat ik jou ben tegengekomen. Je leert me buiten mijn comfortzone te denken en weet me op de meest creatieve manieren te motiveren (iets met oorlog en een puntensysteem). Ik heb bewondering voor je doorzettingsvermogen, je vermogen om bizar goede vragen te stellen en je beweging met andere mensen. Ik hoop dat we nog lang van elkaar mogen leren en genieten.

Ik heb veel fantastische ervaringen overgehouden aan dit promotietraject.

## LIST OF PUBLICATIONS

**G. Kramer**, M.A.J. Tijssen, N.M. Maurits, J.W. Elting. Using wavelet coherence analysis to distinguish between tremor types [abstract]. *Mov Disord.* 2016; 31 (suppl 2)

**G. Kramer**, N.M. Maurits, J.G.M. Rosmalen, M.A.J. Tijssen. Long-term ambulatory assessment of motor symptoms in movement disorders: a best-evidence review. *Basal Ganglia* 14 (2018) 8–21

**G. Kramer**, A.M.M. Van der Stouwe, N.M. Maurits, M.A.J. Tijssen, J.W.J. Elting. Wavelet coherence analysis: A new approach to distinguish organic and functional tremor types. *Clinical Neurophysiology* 129 (2018) 13–20

**G. Kramer**, ZT Dominguez-Vega, HSA Laarhoven, R. Brandsma, M. Smit, AMM Madelein van der Stouwe, JWJ Elting, N. Maurits, JGM Rosmalen, MAJ Tijssen. Similar association between objective and subjective symptoms in functional and organic tremor. *Parkinsonism and related disorders* [in press [<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.026>]].

Z. Dominguez-Vega, **G. Kramer**, J. Elting, M. de Koning-Tijssen, N. Maurits. Quantitative characterisation of tremor in functional and organic tremor patients [abstract]. *Mov Disord.* 2018, vol. 33, p. S547-S547.









