

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative  
Erkrankungen

**Untersuchung der Wirkung von Ergotherapie bei  
idiopathischem Parkinsonsyndrom mittels subjektiver  
und objektiver Messverfahren**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Streich, Stefan**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Berg  
2. Berichterstatter: Professorin M. Pavlova, PhD

Tag der Disputation: 07.07.2021

*Für meinen guten Freund Gele*

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1. Definition des idiopathischen Parkinsonsyndroms .....	2
1.2. Epidemiologie .....	3
1.3. Ätiologie .....	4
1.3.1. Genetik .....	5
1.3.2. Umwelteinflüsse und persönliche Faktoren .....	5
1.4. Pathophysiologie.....	6
1.4.1. Physiologische Grundlagen .....	6
1.4.2. Neuropathologie .....	7
1.5. Klinik .....	9
1.5.1. Motorische Symptome .....	9
1.5.2. Nicht-motorische Symptome.....	11
1.6. Diagnostik .....	11
1.6.1. Anamnese und klinische Untersuchung.....	12
1.6.2. Bildgebende Verfahren .....	12
1.6.3. Zusatzdiagnostik.....	14
1.7. Therapie.....	14
1.7.1. Medikamentöse Therapie .....	15
1.7.2. Intensivierte Therapie-Formen.....	18
1.7.3. Neue Therapie-Ansätze.....	19
1.7.4. Nicht-medikamentöse Therapie .....	20
1.8. Krankheitskosten .....	22
2. Material und Methoden .....	24
2.1. Studienziel .....	24
2.2. Endpunkte der Studie .....	24
2.3. Ergotherapie .....	25
2.4. Studien-Design .....	27
2.5. Patienten.....	28
2.5.1. Rekrutierung .....	28
2.5.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	29

## Inhaltsverzeichnis

---

2.6. Untersuchungsmethoden .....	29
2.6.1. Anamnese.....	30
2.6.2. Fragebögen .....	34
2.6.3. Klinisch-neurologische Untersuchung.....	35
2.6.4. Quantitative Bewegungsmessung .....	37
2.6.5. Purdue-Pegboard-Test .....	40
2.7. Datenanalyse und Statistik .....	41
3. Ergebnisse .....	43
3.1. Charakterisierung der Kohorte .....	43
3.2. Gruppenvergleich.....	44
3.3 Progressionsanalyse.....	46
3.4. Korrelationen .....	58
3.5. Patienten-Bewertung der Ergotherapie.....	60
4. Diskussion.....	62
4.1. Bewertung der Patienten .....	63
4.2. Ärztliche Bewertung .....	64
4.3. Quantitative Bewegungsmessung.....	65
4.3.1. PegBoard.....	66
4.3.2. Tremor- und Digitomotographie .....	67
4.4. Bewertung der Diskrepanz zwischen subjektiver .....	69
Einschätzung des Patienten und des Arztes sowie objektiver quantitativer	
Bewegungsmessung.....	69
4.5. Limitationen der Studie .....	71
4.6. Ausblick .....	74
5. Zusammenfassung .....	78
6. Literaturverzeichnis .....	80
7. Erklärung zum Eigenanteil .....	91
8. Veröffentlichungen .....	92
9. Anhang.....	93
9.1. Abbildungsverzeichnis .....	93
9.2. Tabellenverzeichnis .....	93
10. Danksagung.....	94

## Abkürzungsverzeichnis

1. FU .....	1. Folgeuntersuchung
18 F-FDG-PET .....	18-F-Fludeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
2. FU .....	2. Folgeuntersuchung
ADL .....	Activities of Daily Living
ANCOVA .....	ANalysis of COVariance
BDI .....	Beck Depressions Inventar
BPI .....	Brief Pain Inventory
CBD .....	Corticobasale Degeneration
COMT-Inhibitoren .....	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
CoV .....	Variationskoeffizient
CT .....	Computertomographie
DaTScan .....	Dopamintransporter-Szintigraphie
DBS .....	Deep Brain Stimulation
deg .....	Degrees
DEV..	Variabilität der Tipp-Abweichung vom vordefinierten Metronom-Rhythmus
DJ-1 .....	Protein deglycase DJ-1
ED .....	Erstdiagnose
EHI .....	Edinburgh Handedness Inventory
EM .....	Erstmanifestation
EQ-5D .....	EuroQuol 5 Dimensionen
ESS .....	Epworth Sleepiness Scale
ET .....	Essentieller Tremor
EU .....	Erstuntersuchung
IBM .....	International Business Machines Corporation
IPI .....	Interpeak-Intervall
IPS .....	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
LBD .....	Lewy-Body-Demenz
L-Dopa .....	Levodopa
LED .....	Levodopa-Äquivalenzdosis
LID .....	L-Dopa-induzierte Dyskinesien
LRRK2 .....	Leucinreicher-Repeat-Serin/Threoninkinase 2
M-AIMS .....	Abnormal Involuntary Movement Scale
MAO-B .....	Monoaminoxidase-B
MDS-UPDRS ..	Movement Disorder Society Unified Parkinson`s Disease Rating Scale
MIBG .....	Meta-Iodbenzylguanidin
Mini-SPIN .....	Mini-Social-Phobia-Inventary
MoCA .....	Montreal Cognitive Assessment
MRT .....	Magnetresonanztomographie
MSA .....	Multisystematrophie
<i>n</i> .....	Anzahl der Probanden
<i>N</i> .....	Newton
NMDA .....	N-Methyl-D-Aspartat

## Abkürzungsverzeichnis

---

NMS	.....	<i>Nicht-motorische Symptome</i>
NPH	.....	<i>Normaldruckhydrocephalus</i>
<i>p</i>	.....	<i>Signifikanz-Niveau</i>
PD-MCT	.....	<i>Parkinson-Multimodal-Komplex-Behandlung</i>
PDQ-39	.....	<i>Parkinson`s Disease Questionnaire</i>
PDSS-2	.....	<i>Parkinson`s Disease Sleep Scale Revised Version</i>
PINK1	.....	<i>PTEN-induced Kinase 1</i>
Pkt	.....	<i>Punktzahl</i>
PSP	.....	<i>Progressive Supranukleäre Blickparese</i>
RBDSQ	.....	<i>REM Sleep Behavior Disorder Scale Screening Questionnaire</i>
REM-Schlafverhaltensstörung	....	<i>Rapid-Eye-Movement-Schlafverhaltensstörung</i>
<i>s</i>	.....	<i>Sekunden bzw. pro Sekunde</i>
SD	.....	<i>Standardabweichung</i>
SN	.....	<i>Substantia nigra</i>
SNCA	.....	<i>α-Synuclein</i>
SPSS	.....	<i>Statistical Package for the Social Siences</i>
TCS	.....	<i>Transkranielle Sonographie</i>
TF	.....	<i>Tipp-Kraft</i>
TREND-Studie	.....	<i>Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration</i>
UK	.....	<i>United Kingdom</i>
UMSARS	.....	<i>Unified MSA Rating Scale</i>
USA	.....	<i>United States of America</i>
VPS35	.....	<i>Vacuolar protein sorting 35</i>
ZNS	.....	<i>Zentrales Nervensystem</i>

## 1. Einleitung

„Die ersten Symptome nahm ich nicht als Krankheit wahr; das Zittern der rechten Hand, eine sichtbare Verlangsamung und Einschränkung der Bewegungen“ ... „mit der Zeit jedoch war das normale Gehen immer häufiger auffallend gestört, weniger flüssig, staksig und auch die Koordination der Bewegungen war, wie die Beweglichkeit der rechten Hand immer mehr ein Problem“ ... „für jede noch so simpel erscheinende Tätigkeit im Alltag benötige ich nun so viel mehr Zeit als früher, dass mich ständig das Gefühl beschleicht, der Tag habe nicht genug Stunden, um alles zu erledigen“.

Ein 80-jähriger Parkinson-Patient beschreibt mit diesen Worten, die Kernproblematik, die die Erkrankung für ihn in seinem Alltag mit sich bringt.

Goldstandard in der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) ist weiterhin die medikamentöse Therapie. Daneben nimmt die Tiefe Hirnstimulation immer mehr an Bedeutung zu. Beide Therapieansätze haben jedoch den Nachteil, dass bei ihnen, abgesehen vom Kostenfaktor, auch erhebliche Nebenwirkungen auftreten können. Unter diesen Aspekten rücken in den letzten Jahren verschiedene nicht-medikamentöse Therapieansätze, insbesondere Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie zunehmend in den Blickpunkt, da durch sie eine Besserung der Symptome und somit eine Reduktion der medikamentösen Therapie - die weiterhin nötig ist - erreicht werden kann.

Dieses umfassende, interdisziplinäre Therapie-Konzept des IPS wird zunehmend anerkannt (Bloem, de Vries, & Ebersbach, 2015). Darin nimmt die Ergotherapie einen wichtigen Stellenwert ein. Gleichwohl ist die Evidenz der Ergotherapie, mit ihrem Fokus auf einer Verbesserung der „Activities of Daily Living“ (ADL), im Rahmen des IPS aktuell noch unzureichend und noch nicht gut validiert.



Ziel unserer Studie war, die Wirksamkeit von Ergotherapie zur Behandlung von IPS-assoziierten Defiziten zu untersuchen. Dabei wollten wir nicht nur eine Verbesserung der (Kardinal-) Symptome (quantitativ) isoliert bewerten. Unser Ziel war es vielmehr, in einem weiteren Schritt, möglichst objektiv zu untersuchen, inwieweit durch Ergotherapie auch eine Verbesserung der ADL erreicht werden kann.

### **1.1. Definition des idiopathischen Parkinsonsyndroms**

Als erster beschrieb der Arzt J. Parkinson vor gut 200 Jahren dieses Krankheitsbild als progrediente Erkrankung mit typischen motorischen Symptomen in seinem Schriftstück „An essay on the shaking palsy“ (Parkinson, 2002). In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde die Beschreibung des Krankheitsbilds vom französischen Neurologen J.-M. Charcot modifiziert. Die klinische Definition der Erkrankung durch die typischen motorischen Kardinal-Symptome Tremor, Rigor und Akinese blieb danach fast 200 Jahre unverändert (Jenner et al., 2013). Als Parkinson-Krankheit, Morbus Parkinson oder Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS), wie in der folgenden Arbeit, wird die Erkrankung heutzutage im medizinischen Sprachgebrauch meist bezeichnet.

Über viele Jahre wurde die Diagnose der Erkrankung anhand der UK (United Kingdom) Brain Bank Kriterien gestellt. Die UK Brain Bank Kriterien gelten diesen Kriterien nach für das IPS klinisch als erfüllt, wenn zur Bradykinese noch mindestens ein weiteres Symptom in Form von Rigor und/oder Ruhetremor und/oder posturaler Instabilität hinzukommt. Weitere unterstützende Kriterien sind ein einseitiger Beginn sowie eine Progression der Erkrankung und das Ansprechen auf dopaminerge Medikation (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992).

In den letzten Jahren und Jahrzehnten hat sich das Verständnis des IPS jedoch tiefgreifend verändert. Der Blick für die motorischen

Symptome im Verlauf, nicht-motorische, vegetative und psychische Symptome einerseits und die neuen Erkenntnisse im Bereich der Genetik und Pathologie andererseits, erforderten ein Überdenken der bisherigen Diagnosekriterien (Berg et al., 2014). In den 2015 veröffentlichten klinischen Kriterien der Movement Disorder Society ist nun dem Verlauf mehr Rechnung getragen (posturale Instabilität gilt nicht mehr als Kernkriterium, da es in der Frühphase der Erkrankung nicht vorkommt), und es findet auch die Bedeutung nicht-motorischer Symptome (NMS) eine erste Bewertung in Bezug zur Diagnosestellung (Postuma et al., 2015).

Es ist wichtig, das IPS von atypischen und sekundären Parkinson-Syndromen zu unterscheiden. Die wichtigsten vom IPS abzugrenzenden Parkinson-Syndrome sind die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), die Corticobasale Degeneration (CBD) und die Multisystematrophie (MSA). Die Lewy-Body-Demenz (LBD) hingegen wird aktuell als eine Variante des IPS gesehen (Berg et al., 2014). Trotz gemeinsamer Merkmale unterscheiden sich die atypischen Parkinson-Syndrome sowohl vom IPS als auch untereinander pathophysiologisch, klinisch und auch prognostisch (Fogel, Clark, & Geschwind, 2014; Mahlkecht, Schocke, & Seppi, 2010). Des Weiteren gibt es zahlreiche Ursachen für sekundäre Parkinson-Syndrome, d. h. für Erkrankungen, bei denen eine wohldefinierte Ursache, Parkinson-ähnliche Symptome auslösen kann. Dies sind beispielsweise vaskuläre Erkrankungen, Schädel-Hirn-Trauma und Hydrocephalus (Fenelon, 2003), Medikamente wie Antipsychotika, Umweltgifte (Jesic, Jesic, Filipovic, & Zivanovic, 2012) oder auch Stoffwechselerkrankungen wie der Morbus Wilson (Bandmann, Weiss, & Kaler, 2015).

## 1.2. Epidemiologie

Nach der Demenz vom Alzheimer Typ ist das IPS mit einer Prävalenz von ca. 100-300 pro 100.000 Einwohnern die zweithäufigste

neurodegenerative Erkrankung (Wong, Gilmour, & Ramage-Morin, 2014), deren Prävalenz mit dem Alter kontinuierlich zunimmt (Pringsheim, Jette, Frolkis, & Steeves, 2014). Im Rahmen des demographischen Wandels erlangt sie des Weiteren zunehmend an Bedeutung (Wirdefeldt, Adami, Cole, Trichopoulos, & Mandel, 2011). Das IPS manifestiert sich bevorzugt im höheren Lebensalter. Nur in 5 bis 10% der Fälle tritt die Erkrankung vor dem 40. bis 50. Lebensjahr auf (Ferguson, Rajput, & Rajput, 2016). Im 75. Lebensjahr beträgt die Prävalenz 2 Prozent (Schapira, 2006).

In Deutschland waren Patienten mit IPS im Jahr 2015 in 52.2% der Fälle männlich. Der Erkrankungsbeginn liegt normalerweise im Alter von 65 bis 70 Jahren (Tysnes & Storstein, 2017). Das Durchschnittsalter in Deutschland lag 2015 bei ca. 76 Jahren, wobei die Männer etwas jünger waren als die Frauen (Heinzel et al., 2018). Das Lebenszeitrisko ein IPS zu entwickeln, beträgt bei Männern 2% und bei Frauen 1,3% (Elbaz et al., 2002). Als Grund für die niedrigere Prävalenz bei Frauen werden höhere striatale Dopaminspiegel in Folge einer protektiven Östrogenwirkung diskutiert. Ebenso liegt bei Frauen häufiger ein tremor-dominantes IPS vor, was wiederum mit einer langsameren Progression und besserer Prognose verbunden ist (Haaxma et al., 2007).

### **1.3. Ätiologie**

Die Ursachensuche des IPS ist noch nicht vollständig geklärt und aktuell Gegenstand vieler wissenschaftlicher Studien.

Unterschieden werden monogenetische Erbformen, die autosomal-dominant oder - rezessiven Erbgängen folgen. Auch wenn es dabei große ethnische Unterschiede gibt, wird allgemein davon ausgegangen, dass diese Formen ca. 5 bis 10% der Fälle ausmachen (Tysnes & Storstein, 2017).

Beim größten Teil der Patienten jedoch liegt ein sogenanntes sporadisches Parkinson-Syndrom vor. Für dieses sind zwar genetische Aspekte ebenfalls relevant, jedoch weniger ausschlaggebend. Man spricht hier von einer erhöhten Suszeptibilität durch genetische Varianten. Diskutiert wird hier eine multifaktorielle Genese, die verschiedene Umweltfaktoren, wie Erreger oder Umweltgifte, sowie persönliche Risikofaktoren, beinhalten.

### **1.3.1. Genetik**

Auch wenn bisher über 40 Gene mit ganz unterschiedlichen Vererbungs-Formen (Brockmann & Lohmann, 2017) als mit dem IPS assoziiert, identifiziert wurden, tritt mit 75% der Fälle die deutliche Mehrzahl des IPS sporadisch auf (Goldman, 2014). Monogenetische Formen sind entweder autosomal-dominant (SNCA, LRRK2 und VPS35) oder autosomal-rezessiv (PINK1, DJ-1 und Parkin) vererbt. Die überwiegende Anzahl jedoch ist genetisch komplex (s. o.), folgt nicht den mendelschen Regeln und unterliegt Mutationen (Lill & Klein, 2017). Insgesamt ist das Risiko für Verwandte 1. Grades von Parkinson-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 2 bis 3-fache erhöht (Gasser, 1998).

### **1.3.2. Umwelteinflüsse und persönliche Faktoren**

Da die Prävalenz des IPS mit steigendem Lebensalter kontinuierlich zunimmt, stellt das Älterwerden den mit Abstand wichtigsten Risikofaktor dar (Collier, Kanaan, & Kordower, 2017). Wie unter 1.2. bereits erwähnt, ist das männliche Geschlecht ebenfalls als Risikofaktor anzusehen. Umwelteinflüsse, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert werden, sind die langjährige Exposition mit Schwermetallen oder Pestiziden (Hall et al., 2013).

Zwischen dem Konsum von Nikotin und Kaffee sowie der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika besteht bezüglich des Erkrankungsrisikos eine inverse Korrelation. Dem zu Folge werden diese als protektive Faktoren diskutiert (Gagne & Power, 2010; Hall et al., 2013). Darüber hinaus werden diverse Erreger und im Besonderen eine Veränderung des Darmmikrobioms als wichtige Bestandteile der Ätiologie des IPS diskutiert.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Personen, die im mittleren Lebensalter regelmäßig mit mindestens moderater Intensität körperlich aktiv waren, ein um bis zu 40% geringeres Erkrankungsrisiko hatten (Xu et al., 2010). Dies zeigt die substanzielle Bedeutung von ausreichend körperlicher Bewegung in der Primärprophylaxe des IPS.

## **1.4. Pathophysiologie**

### **1.4.1. Physiologische Grundlagen**

Die Substantia nigra (SN) steht im Mittelpunkt der pathologischen Veränderungen beim IPS. Als Teil der Basalganglien des zentralen Nervensystems (ZNS) ist die SN an der Ausführung willkürlicher Bewegungen beteiligt und auch in verschiedene emotionale und kognitive Funktionen eingebunden. Die Basalganglien bestehen aus 5 subkortikalen Kernen. Außer der Substantia nigra mit ihrer pars compacta und pars reticulata gehören hierzu noch das Putamen, der Nucleus caudatus, der Globus pallidus externus und internus sowie der Nucleus subthalamicus. Putamen und Nucleus caudatus werden zusammen auch als Striatum bezeichnet. Alle diese Kerne bilden ein komplexes, durch verschiedene Neurotransmitter gesteuertes, Netzwerk mit inhibitorischen und desinhibitorischen Anteilen, die sich physiologisch im Gleichgewicht befinden.

Eingeteilt werden die Bahnen der Basalganglien in zwei Parallelschleifen bestehend aus einem direkten und einem indirekten

Weg, die beide über den Thalamus kortikale Strukturen beeinflussen. Über den direkten Weg, dessen Neurone Dopamin-D1-Rezeptoren tragen, wird Bewegung erleichtert (Motorik-fördernd). Ausgehend vom Putamen projizieren diese Neurone auf den Globus pallidus pars interna und die Substantia nigra pars reticulata. Der indirekte Weg, dessen Neurone Dopamin-D2-Rezeptoren tragen, führt zur Unterdrückung von Bewegungen (Motorik-hemmend). Vom Putamen aus projizieren diese Neurone zum Globus pallidus pars externa und zum Nucleus subthalamicus.

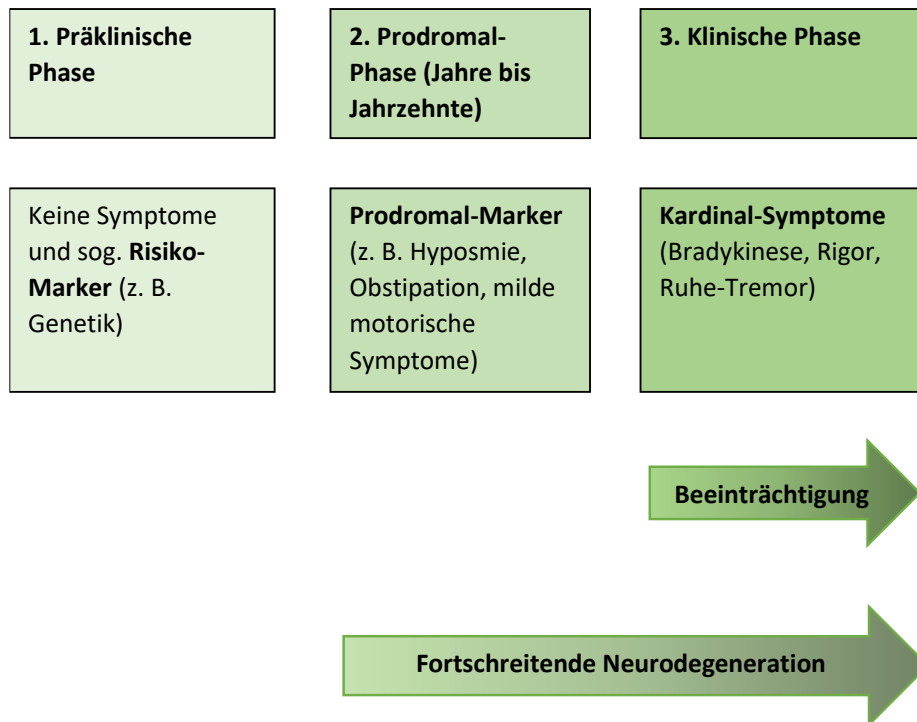
Nach dem Modell der Parallelschaltung dieses direkten-indirekten Weges führt der Dopamin-Mangel im Rahmen des IPS zu einer verminderten Hemmung des indirekten Weges und zu einer reduzierten Erregung des direkten Weges. Daraus resultierend kommt es zu einer verstärkten, die Motorik-hemmenden, Projektion auf den Thalamus und den motorischen Kortex (Bartels & Leenders, 2009).

### **1.4.2. Neuropathologie**

Die motorischen Symptome des IPS werden durch eine Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra pars compacta ausgelöst (Grogger et al., 2013). In der Folge kommt es zum Verlust der dopaminergen Projektion auf die Schaltkreise der Basalganglien. Die Diagnose erfolgt meist erst, wenn die Erkrankung durch motorische Symptome klinisch manifest wird. Zu dem Zeitpunkt sind jedoch bereits ca. 50 bis 60% der dopaminergen Neurone degeneriert (Fearnley & Lees, 1991). Daraus resultiert, dass ein ganz beträchtlicher Teil des neurodegenerativen Prozesses schon Jahre vor der Diagnosestellung stattfindet.

Unterschieden werden hierbei eine erste, präklinische Phase ohne Symptome sowie, vor Ausprägung der typischen Kardinalsymptome, eine sog. Prodromal-Phase mit Prodromal-Symptomen (sog. Prodromal-Markern). Zu diesen Prodromal-Markern gehören spezifische nicht-

motorische Symptome (z. B. Hyposmie und Obstipation) sowie milde motorische Symptome (z. B. eine milde Akinese oder ein reduzierter Armschwung) (Schaeffer, Postuma, & Berg, 2020). Die klinische Phase ist gekennzeichnet durch das Auftreten der typischen motorischen Kardinal-Symptome des IPS.



**Abbildung 1:** Phasen des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Histologisch ist das IPS durch die Bildung von charakteristischen eosinophilen intrazytoplasmatischen Proteinablagerungen, sog. Lewy-Bodies, gekennzeichnet (Forno, 1996). Die primäre fibrilläre Komponente dieser Lewy-Bodies ist  $\alpha$ -Synuclein. Auch wenn die beim IPS auftretende Lewy-Pathologie noch nicht bis ins Detail geklärt ist, gibt es Hinweise dafür, dass  $\alpha$ -Synuclein-Oligomere eine Schlüsselrolle dabei spielen. Über mehrere Mechanismen beeinträchtigen sie die mitochondriale Funktion, stören die intrazelluläre Proteinhomöostase, führen zur vermehrten Spannung des endoplasmatischen Retikulums, bilden

porenartige Strukturen und führen so zur Perforation der Plasmamembran von Neuronen und zur Glutamat-Rezeptor-Dysfunktion. Ausserdem werden ein gestörter Eisenmetabolismus mit vermehrtem oxidativem Stress sowie inflammatorische Prozesse und autoimmunologische Phänomene als mögliche Auslöser diskutiert (Brockmann & Berg, 2017; Lill & Klein, 2017; Pichler et al., 2013).

Im Rahmen des IPS kommt es zu einer selektiven Degeneration bestimmter Nervenzell-Populationen. Dabei sind nicht nur Nervenzellen des ZNS betroffen, sondern auch solche des peripheren Nervensystems. Basierend auf den Hypothesen von Braak wird aktuell ein vom enterischen Nervensystem oder Bulbus olfactorius ausgehender, aufsteigender Prozess diskutiert (Braak & Del Tredici, 2016).

## 1.5. Klinik

### 1.5.1. Motorische Symptome

Klinisch manifestiert sich das IPS durch die drei Kardinal-Symptome Bradykinese, Rigor und Tremor. Des Weiteren ist eine asymmetrische und progrediente Symptomatik typisch.

Bei der **Bradykinese** liegt eine generelle Verlangsamung der Bewegungen vor. Eine Abnahme der Bewegungsamplitude (Hypokinese) und der Bewegungsgeschwindigkeit bei wiederholten Bewegungen ist ebenfalls typisch (Postuma et al., 2015). All dies kann zusätzlich zu sekundären motorischen Symptomen wie Hypomimie (Maskengesicht), Sialorrhoe (Hypersalivation aufgrund verminderter Schluckhäufigkeit), Hypophonie und Mikrographie führen (Bartels & Leenders, 2009).

Der **Rigor** manifestiert sich durch einen erhöhten Muskeltonus, der durch passives Bewegen der Extremitäten oder des Kopfes getestet wird. Willkürliche Aktivierung anderer Muskelgruppen führt häufig zu einer Zunahme des Rigors. Durch diese sog. Koinnervation kann er



verstärkt, und somit, besonders in frühen Stadien der Erkrankung, leichter detektiert werden (Broussolle et al., 2007; Rodriguez-Oroz et al., 2009). Das sog. Zahnrad-Phänomen ist mit dem Rigor assoziiert. Es handelt sich um ein ruckartiges Nachgeben des Muskeltonus beim passiven Durchbewegen der Extremitäten. Entgegen herkömmlicher Postulate ist der Rigor sowohl von der Bewegungsgeschwindigkeit als auch vom Gelenkwinkel abhängig (Endo et al., 2013; Endo, Yoshikawa, Fujimura, & Sakoda, 2015).

Charakteristisch für das IPS ist ein **Ruhetremor** mit einer Frequenz von ca. 4 bis 6 Hertz. Gefunden werden kann er bei bis zu 80% der Patienten (Sveinbjornsdottir, 2016). Der Ruhetremor kann sich allerdings auch an den Lippen oder am Kopf zeigen. Häufig verstärkt sich der Tremor in Situationen mit emotionaler Anspannung. Außerdem können im Rahmen des IPS auch andere Tremores wie Halte- oder Aktionstremor auftreten (Deuschl, Bain, & Brin, 1998; Zach, Dirkx, Bloem, & Helmich, 2015).

An weiteren motorischen Symptomen kommt es zu Veränderungen des Gangbildes, in Form eines kleinschrittigen, schlurfenden Ganges mit häufig einseitig reduziertem Armschwung. Das plötzliche Erstarren innerhalb des Gehens wird als „Freezing“ bezeichnet. Dies kommt bei bis zu 60% der Patienten bevorzugt im fortgeschrittenen Stadium des IPS vor (Giladi, Kao, & Fahn, 1997; Lamberti et al., 1997). Ebenfalls in späteren Stadien der Erkrankung ist eine nach vorn gebeugte, flektierte Körperhaltung typisch. Die Maximalvariante dessen stellt die Kamptokormie dar. Hierunter versteht man eine stärkste thorakolumbale Flexionshaltung, die bei 3-18% der IPS-Patienten vorkommt. Da dies erst im weiteren Krankheitsverlauf auftritt, wird sie aktuell nicht als primäres Diagnosekriterium genutzt (Srivanitchapoom & Hallett, 2016).

### **1.5.2. Nicht-motorische Symptome**

In den letzten Jahren erhalten die nicht-motorischen Symptome (NMS) des IPS immer mehr Aufmerksamkeit. NMS sind bei annähernd allen IPS-Patienten vorhanden. Sie beeinflussen die Lebensqualität der Patienten ganz entscheidend und treten auch bereits im Prodromal-Stadium des IPS auf. (Pfeiffer, 2016).

Zu den NMS gehören vegetative Störungen wie orthostatische Dysregulation, Obstipation, Dranginkontinenz, erektile Dysfunktion sowie Riech- und Schlafstörungen (Araki & Kuno, 2000; Berg et al., 2014; Haehner et al., 2009; Jost & Schimrigk, 1991). Häufige neuropsychiatrische Symptome im Rahmen des IPS sind Depression, Apathie, Angststörungen und kognitive Defizite bis hin zur Parkinson-Demenz. Als weitere NMS, die neben der Depression sehr starke Determinanten der Lebensqualität sind, treten eine rasche Ermüdbarkeit und Schmerz-Syndrome auf (Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006; Skorvanek et al., 2015). Studien der letzten Jahre wiesen darauf hin, dass NMS sogar einen stärkeren Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen des IPS haben können als die motorischen Symptome (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, Kurtis, Chaudhuri, & Group, 2011).

## **1.6. Diagnostik**

Eine große Herausforderung in der Diagnostik des IPS stellt die Differenzierung zu anderen atypischen und sekundären Parkinson-Syndromen dar (Mahlknecht et al., 2010). Auch der Frühdiagnostik, speziell in der Prodromal-Phase ohne, oder mit nur milden motorischen Symptomen, kommt besondere Bedeutung zu, da sie zukünftig individualisierte, neuroprotektive Therapieansätze ermöglichen kann (Brockmann & Berg, 2017). Die Diagnostik sollte sowohl klinische, als auch pathologische und molekulargenetische Aspekte umfassen (Berg, Lang, et al., 2013).

### **1.6.1. Anamnese und klinische Untersuchung**

Die Basis jeder IPS-Diagnostik stellen Anamnese und klinische Untersuchung dar. Anamnestisch sollten persönliche Risikofaktoren, motorische und nicht-motorische Symptome berücksichtigt werden. Die klinische Untersuchung orientierte sich viele Jahre lang an den „UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“. Seit 2015 werden die klinischen Kriterien der internationalen Movement Disorders Society verwendet (Postuma et al., 2015) (s.o.). Beide Kriterien umfassen die klinische Untersuchung der Kardinalsymptome, bei denen die Bradykinese obligater Bestandteil ist. Zu den klinischen Zusatzsymptomen gehört auch das Ansprechen auf die Medikation mit Levodopa. Neben diesen Einschlusskriterien werden auch diverse Ausschlusskriterien, wie positive Pyramidenbahn- oder Kleinhirnzeichen, beachtet (Hughes et al., 1992).

Im Krankheitsverlauf werden zur Beurteilung von Progression und Therapieansprechen klinische Skalen verwendet (siehe 2.6.3.). Die Einteilung in Subtypen des IPS ist prognostisch relevant. Nach dem Erkrankungsalter wird ein early-onset (< 40-50 Jahre) von einem late-onset (> 60 Jahre) IPS unterschieden (Ferguson et al., 2016; Schrag & Schott, 2006). Klassischerweise erfolgt die Einteilung nach dominierendem Kardinalsymptom in einen tremor-dominanten, akinetisch-rigiden oder auch äquivalenten Erkrankungs-Typ. In letzter Zeit wird vermehrt versucht, diese motorisch orientierte Typisierung durch nicht-motorische Symptome zu ergänzen, um so aussagekräftigere Subtypen zu erhalten (Marras, 2015).

### **1.6.2. Bildgebende Verfahren**

Bildgebende Verfahren gehören nicht zur Basisdiagnostik des IPS, jedoch sollte jeder Parkinsonpatient einmal im Leben eine strukturelle Bildgebung erhalten, um sekundäre Parkinsonsyndrome auszuschließen.

Sowohl die Computertomographie (CT) als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) werden meist zur Abklärung möglicher Differentialdiagnosen wie Normaldruckhydrozephalus (NPH), atypischer Parkinson-Syndrome oder auch zum Ausschluss vaskulärer Ursachen eingesetzt. Im Gegensatz zum IPS gehen die atypischen Parkinson-Syndrome im Verlauf häufig mit spezifischen MRT-morphologischen Atrophie-Zeichen einher (Levin, Kurz, Arzberger, Giese, & Hoglinger, 2016; Walter, Zach, Liepelt-Scarfone, & Maetzler, 2017).

Ausserdem kommen bildgebende Methoden aus dem Bereich der Nuklearmedizin zum Einsatz, mit denen spezifische Pathologien nachgewiesen werden können. Mit Hilfe der Dopamin-Transporter-Szintigraphie (DaTScan) lässt sich ein IPS mit hoher Sensitivität und Spezifität von einem Essentiellen Tremor (ET) differenzieren. Zur Differenzierung zwischen IPS und Multisystematrophie bzw. Progressiver Supranukleärer Blickparese werden die Meta-Iodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie bzw. die Positronen-Emissions-Tomographie mit 18 F-Fludeoxyglucose (18 F-FDG-PET) eingesetzt (Pagano, Niccolini, & Politis, 2016). Strahlenbelastung, begrenzte Verfügbarkeit und hohe Kosten sind Limitationen für den routinemäßigen Einsatz dieser Diagnostik im klinischen Alltag (Tolosa, Wenning, & Poewe, 2006).

Im Rahmen der Früh- und Differentialdiagnostik wird die transkranielle Sonographie (TCS) in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmend als zuverlässiges, nicht-invasives, gut verfügbares und kostengünstiges Verfahren zur Detektion einiger Aspekte der Pathophysiologie im Bereich der Substantia nigra (vermehrter Eisengehalt, vermehrte Mikroglia-Aktivierung) beim IPS anerkannt (Berg, Godau, Riederer, Gerlach, & Arzberger, 2010). Physiologisch stellt sich der mesencephale Hirnstamm im axialen Schnitt der TCS schmetterlingsförmig und hypoechogen mit leicht hyperechogener Mittellinie dar. Bei über 90% der IPS-Patienten wird aber eine Hyperechogenität und Vergrößerung der Substantia nigra festgestellt (Berg, 2006). Insgesamt ergibt sich bei gesunden Personen mit

hyperechogener Substantia nigra eine 20-fache Erhöhung des relativen Risikos für IPS nach 5 Jahren (Berg, Behnke, et al., 2013).

### **1.6.3. Zusatzdiagnostik**

Neben der klinischen Untersuchung und einer ausführlichen Anamnese gibt es noch zusätzliche diagnostische Maßnahmen, die vielerorts routinemäßig durchgeführt werden mit dem Ziel, schon früh mögliche Differenzialdiagnosen nicht zu übersehen.

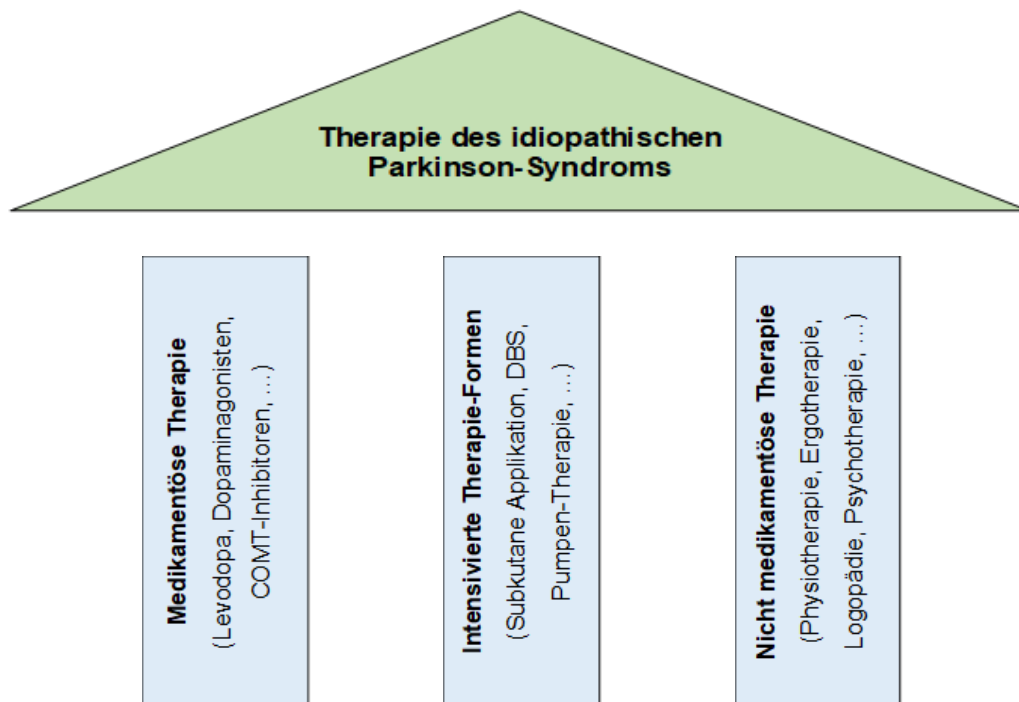
Als allgemeiner Marker für Neurodegeneration gilt die Beeinträchtigung des Riechvermögens (Hypo- bzw. Anosmie). Weitere Prodromalmarker sind z. B. das Auftreten einer Depression, sowie einer REM-Schlafverhaltensstörung, welche mit einem deutlich erhöhten Risiko an IPS zu erkranken, einhergeht (Gaenslen et al., 2014; Siderow et al., 2012).

Die L-Dopa- oder auch Apomorphin-Testung ist ein spezieller pharmakologischer Funktionstest, die als unterstützendes diagnostisches Kriterium gilt. Bei einer Verbesserung um mindestens 30% im MDS-UPDRS Teil III (siehe 2.6.3.) ist der Test als positiv zu bewerten (Timmermann, Eggers, Salimi Dafsari, Pauls, & Barbe, 2012).

Bei Verdacht auf einen monogenetischen Erbgang ist eine genetische Diagnostik sinnvoll und kann auf Wunsch der Patienten eingeleitet werden. Dies gilt insbesondere für IPS-Patienten mit positiver Familienanamnese und mit jungem Erkrankungsalter, speziell auch wenn die Familienplanung der Patienten noch nicht abgeschlossen ist (Gasser, 2015).

## **1.7. Therapie**

Wichtigste Grundlage für die Behandlung des IPS stellt die medikamentöse Therapie dar. Daneben gibt es jedoch eine Vielzahl an weiteren Behandlungsmöglichkeiten, die weniger Nebenwirkungen aufweisen als die dopaminerge Medikation und die, je nach den Bedürfnissen der Patienten, individuell und zusätzlich zu der medikamentösen Therapie in ein multimodales Therapie-Konzept integriert werden sollten.



**Abbildung 2:** Therapie-Konzept des idiopathischen Parkinson-Syndroms

*COMT-Inhibitoren: Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer; DBS: Deep Brain Stimulation*

### 1.7.1. Medikamentöse Therapie

Die pharmakologische Therapie besitzt im interdisziplinären Therapie-Konzept des IPS einen zentralen Stellenwert. Viele Ärzte konzentrieren sich im Rahmen der pharmakologischen Therapie darauf,

einzelne (Kardinal-) Symptome wie den Rigor, die Bradykinese oder den Tremor zu verbessern.

Nachdem in den 1960er Jahren der striatale und nigrale Mangel an Dopamin als pathophysiologische Grundlage des IPS entdeckt wurde, war es naheliegend, diesen Neurotransmitter in Form von L-Dopa medikamentös, zu substituieren. Mitte der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde die orale Gabe durch die Zugabe eines Decarboxylase-Inhibitors (Carbidopa oder Benserazid), möglich. Der Decarboxylase-Inhibitor verhindert den peripheren Abbau des zugeführten L-Dopas, sodass es erst nach Passieren der Blut-Hirn-Schranke zentral metabolisiert wird (Whitfield, Moore, & Daniels, 2014). Die zentrale Verfügbarkeit des L-Dopas konnte dadurch, trotz Reduktion der Dosis erhöht werden. Die Wirksamkeit von L-Dopa auf die motorischen Symptome des IPS ist allen anderen derzeit zur Verfügung stehenden dopaminergen Medikamenten überlegen, sodass es, trotz akuter und vor allem auch langfristiger Nebenwirkungen, auch heute noch der Goldstandard in der modernen medikamentösen Therapie des IPS ist (Hornykiewicz, 2010). Zu den häufigsten, akut auftretenden Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen. Diese sind in der Regel dosisabhängig, lassen mit der Zeit nach und können während der Eindosierungsphase von L-Dopa durch die Gabe eines Antiemetikums (Domperidon) vermindert werden. Akut können des Weiteren orthostatische Hypotension sowie neuropsychiatrische Symptome wie Depression, Halluzinationen oder Schläfrigkeit auftreten (Salat & Tolosa, 2013). Problematisch ist der langfristige Einsatz von L-Dopa aufgrund erheblicher motorischer Komplikationen. Wirkungsfluktuationen und L-Dopa-induzierte Dyskinesien (LID) sind nach 5 bis 10 Jahren bei ungefähr 50% der Patienten vorhanden (Martini, Mocco, & Panov, 2019). Der Pathomechanismus hierfür ist Gegenstand zahlreicher Studien. Zum einen wird die intrinsische Pufferspeicherkapazität für extern zugeführtes Dopamin im Verlauf der Erkrankung kleiner, da dopaminerge Neurone

progredient verloren gehen. Daraus resultiert eine direkte Korrelation zwischen Wirkspiegel und Levodopa-Gehalt im Blut bei einer Halbwertszeit von 1-2 Stunden. Zum anderen ist die L-Dopa-Wirkung auch direkt abhängig von der Magen-Darm-Passage. Wenn im Krankheitsverlauf diese mit Verzögerung oder unregelmäßig funktioniert, wird die Aufnahme der Medikamente beeinträchtigt. Peak-Dose-Dyskinesien und On-/Off-Phänomene sind die Folge (Ceballos-Baumann, 2013; Vlaar, Hovestadt, van Laar, & Bloem, 2011).

Angesichts der Nebenwirkungen bei langjähriger Therapie mit L-Dopa war längere Zeit bei jüngeren Patienten (unter 70 Jahren) zu Beginn der Erkrankung die Monotherapie mit einem Dopamin-Agonisten Mittel der Wahl. Aufgrund des mit Ergot-Dopamin-Agonisten assoziierten generellen Fibrose-Risikos sind diese im Vergleich zu den Non-Ergot-Dopamin-Agonisten (Ropinirol, Rotigotin oder Pramipexol) nur zweite Wahl. (Timmermann et al., 2012). Die Dopamin-Agonisten sind gut wirksam und zeigen eine im Vergleich zu L-Dopa geringere Inzidenz motorischer Spät komplikationen. Mögliche Nebenwirkungen sind jedoch Ödeme, Halluzinationen, Tagesmüdigkeit und Impulskontrollstörungen. Da diese äußerst gravierend sind und zu einer erheblichen Beeinträchtigung im Alltag und im sozialen Umfeld führen können, und weil eine Reihe von Untersuchungen belegen, dass eine niedrige Dosis von L-Dopa auch im Frühstadium der Erkrankung ohne größeres Risiko für frühe Wirkungsfluktuationen im Verlauf gegeben werden kann (Salat & Tolosa, 2013), wird heute individuell unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen und der Alltagsaktivität der Betroffenen über L-Dopa und Dopamin-Agonisten beraten. Das Risiko von L-Dopa-induzierten Dyskinesien beispielsweise steigt erst ab einer L-Dopa-Tagesdosis von über 400 mg signifikant an (Ferrazzoli et al., 2018; Warren Olanow et al., 2013). Neben der oralen Gabe steht auch die transdermale Applikationsform von Rotigotin mittels Pflaster zur Verfügung (Ceballos-Baumann, 2013).



Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer, sog. COMT-Inhibitoren (Entacapon oder Tolcapon) sind bei fortgeschrittenem IPS indiziert, wenn durch die Monotherapie mit L-Dopa oder Dopamin-Agonist keine zufriedenstellende Symptom-Kontrolle mehr erreicht wird. Sie verlängern die Wirkdauer von L-Dopa und ermöglichen häufig eine Dosisreduktion. Als Nebenwirkung tritt bei COMT-Inhibitoren in 5% der Fälle Diarrhoe auf (Ceballos-Baumann, 2013).

In mehreren Studien wird für den MAO-B-Inhibitor Rasagilin in der Dosierung 1 mg pro Tag zumindest kurz- und mittelfristig ein neuroprotektiver Effekt nachgewiesen. In großen, multizentrischen Studien konnte dies im Langzeitverlauf nicht sicher belegt werden (Olanow et al., 2009). Da Rasagilin den Abbau des körpereigenen Dopamins verhindert und somit eine milde symptomatische Wirkung bei sehr geringen Nebenwirkungen hat, wird es häufig im Anfangsstadium der Erkrankung entweder als Monotherapie oder, beim Vorliegen stärkerer Symptome, auch zusätzlich zu L-Dopa oder Dopamin-Agonisten (zur Verlängerung der dopaminergen Wirkung) gegeben (Jann, 2011; McCormack, 2014; Stocchi, Fossati, & Torti, 2015).

Amantadin ist ein, ursprünglich als Virostatikum zur Behandlung der Influenza entwickeltes, Medikament aus der prä-L-Dopa-Ära. Als NMDA-Rezeptorantagonist wirkt es indirekt agonistisch an zentralen Dopamin-Rezeptoren. Es ist Mittel der Wahl zur intravenösen Gabe im Rahmen der akinetischen Krise, kann aber auch, vor allem bei jüngeren Patienten, mit milden Parkinson-Symptomen eingesetzt werden. Nebenwirkungen sind vor allem bei älteren Patienten Halluzinationen, Harnverhalt und erhöhtes Glaukom-Risiko (Ceballos-Baumann, 2013; Hubsher, Haider, & Okun, 2012; Timmermann et al., 2012).

### **1.7.2. Intensivierte Therapie-Formen**

In fortgeschrittenen Stadien des IPS ist, aufgrund von Wirkungsfluktuationen unter bestehender dopaminergem Therapie und

aufgrund des Auftretens ausgeprägter nicht-motorischer Symptome, häufig eine intensiviertere Therapie notwendig.

Zur schnellen Intervention in Off-Phasen steht der Dopamin-Agonist Apomorphin zur subkutanen Applikation zur Verfügung. Dies kann entweder per Injektion oder mittels einer kontinuierlichen Pumpen-Versorgung erfolgen. Alternativ zur Apomorphin-Pumpe besteht die Möglichkeit einer Duodopa-Therapie in Form einer Jejunal-Sonde (Timmermann et al., 2012).

Das IPS ist die häufigste Indikation für eine tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation = DBS). Hierbei erfolgt die neurochirurgische Implantation von elektrischen Sonden bevorzugt in den Nucleus subthalamicus oder den Globus pallidus internus, um diese Kerne zu modulieren. Dies führt zur deutlichen Verbesserung der motorischen Kardinal-Symptome, Verminderung von Dyskinesien sowie zur Möglichkeit dopaminerge Medikation zu reduzieren (Honey et al., 2017). Vorteile des Verfahrens sind die Adaptierbarkeit der Einstellungen und die Reversibilität. Neben den allgemeinen Operations- und Infektionsrisiken dieses invasiven Verfahrens, können auch Nebenwirkungen in Form psychokognitiver Beeinträchtigungen auftreten. Ursprünglich stellten Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien die Hauptindikation für die DBS dar. In den letzten Jahren wird die DBS zur Verbesserung der Lebensqualität bereits in früheren Stadien der Erkrankung befürwortet (deSouza, Moro, Lang, & Schapira, 2013; Larson, 2014).

### **1.7.3. Neue Therapie-Ansätze**

Nachdem die herkömmliche medikamentöse Therapie beim IPS rein symptomatisch ist, wird seit einigen Jahren an der Entwicklung einer ursachenspezifischen Pharmakotherapie geforscht. Stellvertretend für eine Vielzahl von therapeutischen Strategien sind im Folgenden zwei vielversprechende Ansätze erwähnt.

Beim IPS aufgrund mitochondrialer Mutationen (bspw. bei Parkin- oder PINK-1 Mutationen) werden aktuell in Studien Nahrungsergänzungsmittel wie Coenzym Q oder Vitamin K2 erprobt, um die Funktion der Atmungskette zu unterstützen und dadurch das IPS kausal zu therapieren.

Beim IPS werden aktuell Phase-I-Studien durchgeführt, die mittels aktiver oder passiver Immunisierung eine Antikörper-Bildung gegen  $\alpha$ -Synuclein induzieren, um so dessen Akkumulation zu verhindern (Brockmann & Berg, 2017).

### **1.7.4. Nicht-medikamentöse Therapie**

Das Therapie-Konzept des IPS hat sich traditionell auf die medikamentöse Behandlung konzentriert. Aber auch mit optimalem medizinischem Management kommt es im Verlauf der Erkrankung, bedingt durch Abnahme der Funktionalität, durch verminderte Mobilität, vermehrte Inaktivität und verstärkte Abhängigkeit, zu Einschränkungen im Alltag und damit auch zu verminderter Lebensqualität. Dies führte in den letzten Jahren zu einer verstärkten Einbeziehung rehabilitativer Maßnahmen ins multimodale, interdisziplinäre Therapie-Konzept beim IPS (Jansa & Aragon, 2015).

Individuell angepasst kommen Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie sowie Psychotherapie zum Einsatz. Gemeinsames Ziel dieser Maßnahmen ist der Erhalt funktioneller Fertigkeiten, die Verbesserung der Selbständigkeit, ein verminderter Pflegebedarf und damit auch eine Entlastung der Angehörigen.

Die Physiotherapie ist unter den nicht-medikamentösen Therapie-Ansätzen am besten untersucht. Eine kurzfristige Wirksamkeit der physiotherapeutischen Maßnahmen beim IPS wurde bereits nachgewiesen (Tomlinson et al., 2012).

Das allgemeine Therapie-Ziel der Ergotherapie ist eine Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und somit

auch eine Reduktion der Aktivitäts- und Teilnahmebeschränkungen im Alltag der Patienten. Die Selbstständigkeit der Patienten soll durch die Therapie verbessert werden oder möglichst erhalten bleiben (Jackson, 2019). Der Fokus der Ergotherapie liegt darauf, die Einschränkungen der Patienten in ihrem Alltag, die individuell als am stärksten belastend empfunden werden, gezielt zu vermindern (Cakmak et al., 2016).

Die Ergotherapie ist in vielen Ländern bereits in den Therapie-Leitlinien des IPS verankert, sodass viele Parkinson-Patienten aktuell bereits regelmäßig Ergotherapie erhalten.

In einer ersten großen randomisierten klinischen Studie (OTiP-Studie) konnte belegt werden, dass mittels ambulant durchgeführter Ergotherapie aus Sicht der Patienten eine subjektive Verbesserung der ADL erreicht werden kann und dass dadurch auch ihre Hilfsbedürftigkeit im Alltag sinkt. Folglich wird sowohl die Lebensqualität der Patienten als auch die der Angehörigen positiv beeinflusst (Sturkenboom et al., 2014). Obwohl die Ergotherapie damit einen sehr wichtigen Beitrag zur Therapie der Parkinson-Patienten leisten kann, existieren bisher nur wenige Studien, die die Wirksamkeit und Effektivität von Ergotherapie bei IPS bestätigen. Therapie-Erfolge im Rahmen von Gruppentherapie oder multidisziplinären Verfahren konnten bereits gezeigt werden. In neueren Studien lag der Fokus meist auf einer Verbesserung der ADL. In der Vergangenheit gab es aber auch Studien, in denen sich positive Therapie-Effekte auf die Kardinal-Symptome des IPS ergaben. So ließ sich beispielsweise durch neuromuskuläres Training der Tremor positiv beeinflussen (Craig, Svircev, Haber, & Juncos, 2006) und auch eine Verbesserung der Bradykinese durch Gruppen-Ergotherapie nachweisen (Gauthier, Dalziel, & Gauthier, 1987).

Insgesamt jedoch zeigen bis heute randomisierte klinische Studien, insbesondere solche, die Veränderungen der ADL untersuchten, nur geringe bis mäßige Behandlungseffekte. Einige konnten sogar keinerlei Verbesserungen nachweisen (Clarke et al., 2009; Clarke et al.,

2016; Sturkenboom et al., 2014). Um den Stellenwert der Ergotherapie als Basistherapie im Rahmen des IPS weiter zu etablieren, sind in Zukunft größere valide Studien notwendig, in der die Effizienz der Ergotherapie untersucht wird (Deane et al., 2002; Gauthier, Dalziel, & Gauthier, 1987; Sturkenboom et al., 2013).

Mit der „Parkinson-Multimodal-Komplex-Behandlung“ (PD-MCT) existiert in Deutschland, besonders für Patienten mit fortgeschrittenem IPS, seit ca. 10 Jahren ein multiprofessionelles Behandlungskonzept im stationären Bereich (Richter et al., 2019). In diesem speziellen Therapie-Konzept sind u. a. Ergotherapie, Physiotherapie, Logopädie neben einer ärztlich-neurologischen sowie psychiatrischen Betreuung inklusive neurologischer Fachpflegekraft involviert. Bei einer stationären Behandlungsdauer zwischen 7 und 21 Tagen konnte hierbei eine Verbesserung der motorischen und nichtmotorischen Symptome nachgewiesen werden (Muller et al., 2017).

### **1.8. Krankheitskosten**

Die direkten Kosten im Rahmen des IPS beinhalten vor allem Diagnostik, medikamentöse Therapie, stationäre Behandlung, ambulante Arztbesuche und Pflegekosten. In Europa liegt die Schätzung der jährlichen Kosten eines durchschnittlichen IPS-Patienten zwischen 10.000 und 20.000 €, während die jährlichen Kosten in fortgeschrittenen Stadien bis zu 30.000 € betragen können (Lindgren, von Campenhausen, Spottke, Siebert, & Dodel, 2005). 87% der direkten Kosten entfallen auf die medikamentöse Therapie. Neben der Pharmakotherapie stellen die stationäre Pflege sowie die Langzeitpflege Hauptkostenpunkte dar (von Campenhausen et al., 2011). In den USA ergab eine Studie im Jahr 2013 durchschnittliche jährliche Gesamtkosten von ca. 77.000 \$ für Parkinson-Patienten (Richy, Pietri, Moran, Senior, & Makaroff, 2013). Speziell der vermehrte Einsatz von Dopamin-Agonisten

in den letzten Jahren führt zu einer dreifachen Erhöhung der Kosten. Heilmittel, wie Physio- und Ergotherapie hingegen machen nur 4% der direkten Kosten aus (Keller et al., 2003). Wenn durch Ergotherapie nachgewiesen positive Effekte auf die Motorik sowie mehr Selbstständigkeit der Patienten in ihrem Alltag erreicht werden würden und in dem Zuge weniger Einsatz teurer Medikamente notwendig wäre, ließen sich hierdurch angesichts der o. g. Zahlen auch indirekt Krankheitskosten einsparen.

Die medikamentösen Kosten korrelieren direkt mit der Erkrankungsdauer, der Erkrankungsschwere inklusive motorischer Komplikationen und dem Patientenalter (Winter et al., 2010). Prädiktoren für die Höhe der direkten Krankheitskosten sind motorische Komplikationen, Stürze, Alpträume und Demenz (Spotke et al., 2005).

Für die Ergotherapie wurde in einer ökonomischen Bewertung festgestellt, dass aufgrund einer Verbesserung der Selbstständigkeit häufig die Notwendigkeit einer Heimunterbringung hinausgezögert wird. Dies führt indirekt sogar zu einer Senkung der Krankheitskosten (Sturkenboom et al., 2015).

Ypinga et al. untersuchten die Wirksamkeit und die Kosten spezieller Physiotherapie für Patienten mit IPS. Hierbei ergaben sich niedrigere direkte Therapie-Kosten, da weniger Therapie-Einheiten zum Erreichen der Therapieziele notwendig waren. Ausserdem zeigten sich niedrigere Gesamtkosten sowie eine verringerte Mortalität für Patienten mit IPS (Ypinga et al., 2018).

Das Verhindern der Progression des IPS führt, über eine Steigerung der Selbstständigkeit und eine Reduktion der Behinderung, insgesamt zu einer Senkung der Krankheitskosten (Lindgren et al., 2005).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studienziel**

Die Studie der vorliegenden Doktorarbeit ist eine randomisierte, kontrollierte, einfach-verblindete Studie. Ihr Ziel ist eine quantitative und möglichst objektive Beurteilung des Therapieerfolges von Ergotherapie im Rahmen des IPS.

Aktuell besteht noch immer eine Diskrepanz zwischen bereits weit verbreiteter Ergotherapie im Therapie-Konzept des IPS einerseits und einer geringen Evidenz der Wirkung der Ergotherapie andererseits. Studien-Designs und Endpunkte vergangener Studien wurden diskutiert und teilweise in Frage gestellt (de Vries, Sturkenboom, & Bloem, 2016; Gage & Storey, 2004; Murphy & Tickle-Degnen, 2001). Bisher gibt es weder von ärztlicher Seite noch seitens der Patienten einen allgemein anerkannten, klinischen Endpunkt, der den Nachweis der Wirksamkeit von Ergotherapie auf die motorische Symptomatik des IPS wissenschaftlich belegt (de Vries et al., 2016). Um ein besseres Verständnis für die Bedeutung verschiedener Endpunkte zu erhalten, nutzten wir im Rahmen der Studie ganz unterschiedliche Beurteilungskriterien.

### **2.2. Endpunkte der Studie**

Als Endpunkte der Studie wurden zum einen der MDS-UPDRS als aktueller Gold-Standard in der Beurteilung des Behandlungserfolgs in klinischen Studien gewählt (Brooks et al., 2019; Goetz, Tilley, Shaftman, Stebbins, Fahn, Martinez-Martin, Poewe, Sampaio, Stern, Dodel, Dubois, Holloway, Jankovic, Kulisevsky, Lang, Lees, Leurgans, LeWitt, Nyenhuis,

Olanow, Rascol, Schrag, Teresi, van Hilten, LaPelle, et al., 2008). Hierbei wurde der MDS-UPDRS Teil II (siehe Seite 30 - 33) zur Beurteilung der Einschränkungen der ADL aus Sicht der Patienten benutzt. Die Beurteilung der motorischen Einschränkungen aus ärztlicher Sicht erfolgte mittels des MDS-UPDRS Teil III (siehe Seite 35 - 36). Der MDS-UPDRS Teil III wurde beispielsweise auch in einer aktuellen Studie von Scherbaum et al., auf die in der Diskussion (ab Seite 62) noch genauer eingegangen wird, verwendet (Scherbaum et al., 2020). Zum anderen gelang eine konkrete Bewertung der Ergotherapie aus subjektiver Sicht der Patienten mittels eines halbstrukturierten Evaluierungs-Formulars (siehe Seite 60 - 61).

Eine gemeinsame Schwäche dieser Skalen ist deren Subjektivität bei der Erhebung. Deshalb war es unser Ziel, diese subjektiven Bewertungen durch möglichst objektive Messungen zu ergänzen. Hierzu wurde eine Quantitative Bewegungsmessung durchgeführt. Tests mittels PegBoard sowie Digitomotographie und Tremormotographie (siehe Seite 38 - 41) stellten eine objektive (quantitative) Beurteilung der Motorik und insbesondere der Feinmotorik dar. Konkret ergaben sich daraus die folgenden Fragestellungen:

Zeigt sich nach Durchführung des Ergotherapie-Trainings:

- 1) Eine Verbesserung in den Einschränkungen der ADL und in spezifischen Symptomen der Erkrankung aus Sicht des Patienten sowie eine Verbesserung der motorischen Einschränkungen aus Sicht des Arztes?
- 2) Eine Verbesserung der motorischen Einschränkungen im Rahmen einer objektiven, quantitativen Bewegungsmessung?

### **2.3. Ergotherapie**



Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine klare Indikation für Ergotherapie (Bradykinese und/oder Beeinträchtigung der Feinmotorik) hatten und die gleichzeitig an der Durchführung von Ergotherapie interessiert waren (siehe 2.5. Patienten). 10 Ergotherapie-Einheiten zu je 60 Minuten wurden mit einer Therapie-Frequenz von einer Sitzung pro Woche durchgeführt. Die Ergotherapie fand im Zentrum für ambulante Rehabilitation des Universitätsklinikums Tübingen für alle Patienten unter Anleitung durch dieselbe zertifizierte Ergotherapeutin statt.

Vor Beginn der Ergotherapie erfolgte durch die Ergotherapeutin eine ausführliche ergotherapeutische Anamnese und Untersuchung zur Detektion und genauen Beurteilung der individuellen Beschwerden und Einschränkungen. Dies war notwendig, um auf die Patienten und deren spezifische Probleme individuell während der Ergotherapie-Einheiten eingehen zu können. Ein Therapie-Ziel war die Verminderung der Einschränkungen im Bereich der ADL. Subjektiv wahrgenommene Beeinträchtigungen zeigten sich unter den Probanden beispielsweise beim An-/Ausziehen von Kleidung, bei der Handschrift oder auch bei der Nahrungsaufnahme. Als Voraussetzung zur Verbesserung dieser Aktivitäten wurde ein besonderer Therapie-Fokus auf die individuellen feinmotorischen Defizite gelegt. Nachdem sich bereits in früheren Studien vereinzelt Hinweise auf positive Therapie-Effekte von Ergotherapie auf die Kardinal-Symptome des IPS zeigten (siehe 1.7.4.), lag ein weiterer Fokus auch auf der Verbesserung des Rigors, des Tremors und der Bradykinese. Da davon auszugehen ist, dass emotionale Aufregung und Anspannung im Alltag zu einer Verschlechterung der Kardinal-Symptome führen, wurden insbesondere im Rahmen der Ergotherapie-Einheiten auch Übungen zur Entspannung und Körperwahrnehmung durchgeführt.

Die Patienten sollten die unter ergotherapeutischer Anleitung erlernten Übungen auch selbstständig zu Hause durchführen und so idealerweise in ihren Alltag integrieren.

## 2.4. Studien-Design

Im Rahmen dieser Studie wurden aus der Ambulanz der Abteilung Neurodegeneration des Universitätsklinikums Tübingen insgesamt 41 Patienten mit IPS rekrutiert.

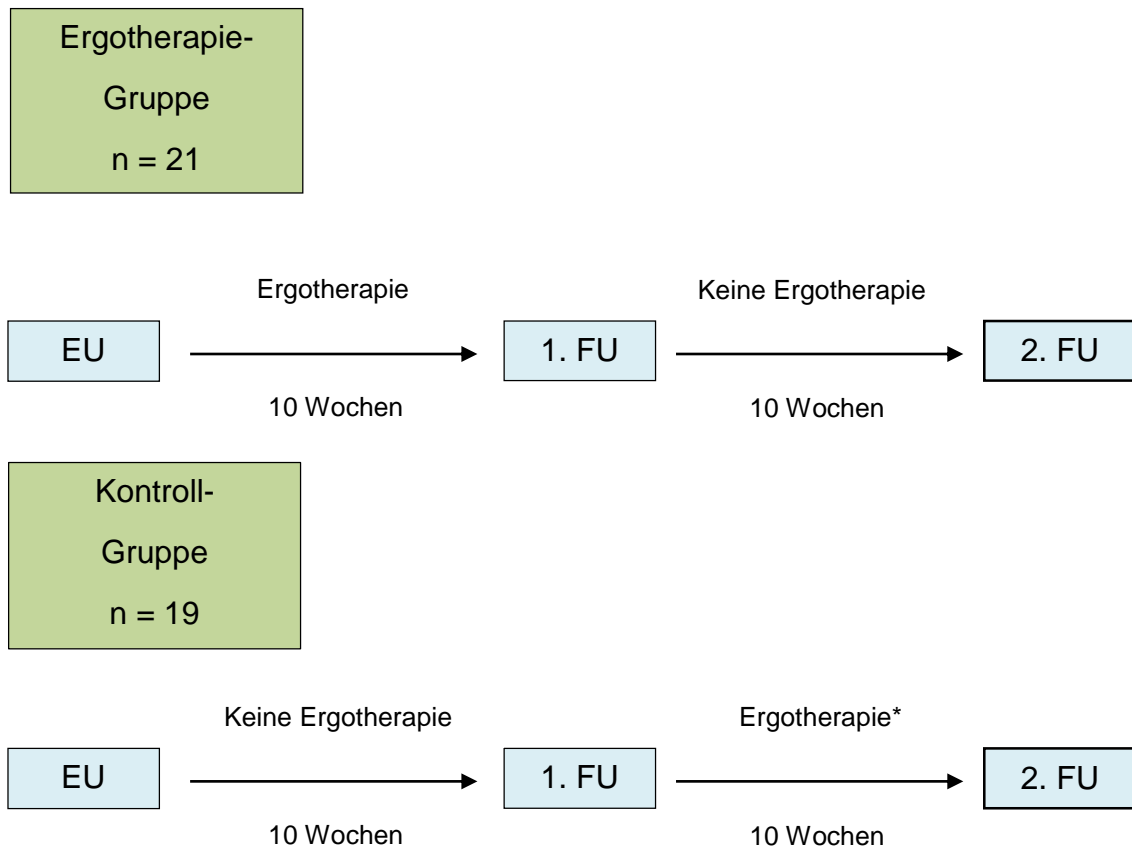
Die Studie wurde mit einem explorativen, randomisierten kontrollierten Design mit zwei Studien-Gruppen erstellt. Die Ergotherapie-Gruppe erhielt Ergotherapie für einen Zeitraum von zehn Wochen, gefolgt von einer Periode ohne Ergotherapie. Um allen Patienten die Möglichkeit zu geben, Ergotherapie zu erhalten, bekamen die Patienten der Kontroll-Gruppe nach den ersten zehn Wochen ohne therapeutische Intervention dasselbe Ergotherapie-Training wie die Ergotherapie-Gruppe. Die ergotherapeutische Intervention der Kontroll-Gruppe ging in die Analysen allerdings nicht mit ein.

Alle Patienten wurden zu Studienbeginn und zur 1. Folgeuntersuchung (nach zehn Wochen) untersucht. Zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der Behandlungseffekte in der Ergotherapie-Gruppe wurden alle Untersuchungen nochmals nach 20 Wochen bei der 2. Folgeuntersuchung wiederholt (siehe Abbildung 3).

Erhielten die Patienten bereits vor der Studie anderweitige Therapien (beispielsweise Physio- oder Logopädie) sollten diese während des Studienzeitraumes nicht unterbrochen, sondern unverändert weitergeführt, werden.

Um Veränderungen der Parkinson-Medikation als mögliche Störgröße zur Beurteilung der Wirkung der Ergotherapie möglichst zu minimieren, sollten die Patienten ihre Medikation bezüglich des IPS wenn möglich während der Studie nicht umstellen.

Die Patienten wurden zufällig (nach einem computergenerierten Code), von dem die Studie betreuenden Doktoranden, einer der Studien-Gruppen zugewiesen.



**Abbildung 3:** Übersicht der Studiengruppen und Studienablauf

*n: Anzahl der Probanden; EU: Erstuntersuchung; 1. FU: Erste Folgeuntersuchung; 2. FU: Zweite Folgeuntersuchung; Ergotherapie\*: Therapie-Einheiten, die in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden*

## 2.5. Patienten

### 2.5.1. Rekrutierung

Die Rekrutierung der Parkinson-Patienten erfolgte über die Neurologische Poliklinik Tübingen nach den in **2.5.2.** aufgelisteten Einschlusskriterien. Entweder wurden die möglichen Probanden telefonisch oder direkt im Rahmen eines Termins in der Neurologischen Ambulanz auf eine Teilnahme an der Studie angesprochen. Nach erfolgter Aufklärung und mit ihrem schriftlichen Einverständnis erfolgte

die Aufnahme der Probanden in die Studie. Des Weiteren wurden mögliche Probanden, die bereits an früheren Studien teilnahmen, aus einer vorhandenen Datenbank der Abteilung Neurodegeneration Tübingen ausgewählt.

### **2.5.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

1. Einwilligungsfähigkeit und schriftliches Einverständnis
2. Diagnose IPS (nach UK Brain Bank Criteria) (Hughes et al., 1992)
3. Hoehn und Yahr Stadium 2-3
4. MoCA  $\geq$  18 Punkte
5. Aktuell keine Depression (BDI  $>$  18 Punkte)
6. Klare klinische Indikation für Ergotherapie
7. Keine Ergotherapie aufgrund des IPS bisher erhalten
8. Keine, zusätzlich zum IPS, die Beweglichkeit beeinflussende Erkrankung (z. B. zerebrale Ischämie, Neuropathie, Arthrose)

Voraussetzung für die Durchführung der Studie war das informierte Einverständnis der Probanden nach der Deklaration von Helsinki ("World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects," 2004) und eine Genehmigung durch die Ethikkommission Tübingen.

Basierend auf diesen Kriterien wurden insgesamt 41 Probanden für die Studie rekrutiert. Eine Probandin wurde nach der Erstuntersuchung, aufgrund eines zu langen Anfahrtsweges zum Universitätsklinikum Tübingen, aus der Studie ausgeschlossen. Daher wurden die Daten von 40 Patienten zur Analyse herangezogen.

## **2.6. Untersuchungsmethoden**

### **2.6.1. Anamnese**

Nach ausführlicher Information über die Studie und erteiltem Einverständnis wurden mittels einer standardisierten Anamnese demographische Daten, die Medikation der Patienten, die Erstmanifestation und die Erstdiagnose des IPS, die Erkrankungsdauer sowie eine Familienanamnese erhoben. Motorische und nicht-motorische Symptome des IPS wurden mit Hilfe der im Folgenden dargestellten standardisierten Anamnesebögen erfasst.

Alle Patienten füllten am Ende der Studie zusätzlich ein halbstrukturiertes Bewertungsformular aus, mit dem sie die ergotherapeutische Intervention retrospektiv beurteilten.

Der Arzt, der die neurologische Untersuchung durchführte, wurde für die neurologische Untersuchung im Rahmen des MDS-UPDRS zertifiziert und zur Vermeidung des Rosenthal-Effekts (Rosenthal, 1963) verblindet. Der Rosenthal-Effekt ist ein sozialpsychologisches Phänomen, bei dem Probanden durch den Untersucher besser bewertet werden, weil der Untersucher sich von eigenen positiven Erwartungen beeinflussen lässt.

### **Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil I, II und IV**

Der MDS-UPDRS (Teile I-IV) wird im klinischen Alltag ebenso angewandt wie in Studien. Aktuell ist diese Bewertungsskala der klinische Goldstandard zur Beurteilung der Schweregrade des IPS (Brooks et al., 2018). Mit Hilfe des MDS-UPDRS kann man das aktuelle Ausmaß der Symptomatik und die Einschränkungen der Parkinson-Patienten im klinischen Alltag erfassen. Über diese motorischen Symptome und Einschränkungen hinaus erfasst der MDS-UPDRS auch viele, mit dem IPS einhergehende nicht-motorische Symptome, die die Lebensqualität subjektiv sogar mehr beeinträchtigen können als die motorischen Symptome (Skorvanek et al., 2015). Nachteile des MDS-UPDRS sind u. a. dessen interne Konsistenz, dessen diskriminative

Validität und dessen pragmatischen Anwendung (Martinez-Martin et al., 1994). Das Hauptproblem bezüglich der Verwendung des MDS-UPDRS jedoch ist die Subjektivität, die mit der Bewertung einhergeht, sowohl seitens der Patienten beim anamnestischen Teil II als auch seitens des Arztes beim klinisch-neurologischen Teil III.

Seit 2008 gibt es von der Movement Disorder Society eine modifizierte Version des UPDRS (MDS-UPDRS), die in dieser Studie verwendet wurde (Goetz, Tilley, Shaftman, Stebbins, Fahn, Martinez-Martin, Poewe, Sampaio, Stern, Dodel, Dubois, Holloway, Jankovic, Kulisevsky, Lang, Lees, Leurgans, LeWitt, Nyenhuis, Olanow, Rascol, Schrag, Teresi, van Hilten, & LaPelle, 2008).

Die Skala beinhaltet 4 Teilen:

- Teil I und Teil II beinhalten eine ausführliche Anamnese zu den wichtigsten motorischen und nicht-motorischen Symptomen der Parkinsonerkrankung. Darüber hinaus werden in Teil IV motorische Komplikationen der Therapie erfragt (Wirkungs-Fluktuationen und Dyskinesien).
- Im Teil III (siehe 2.6.3.) erfolgt eine umfassende klinisch-neurologische Untersuchung zur Einschätzung der motorischen Symptome des Patienten.

Im Detail bezieht sich die anamnestischen Teile I, II und IV auf folgende Aspekte:

Teil I: Nicht-motorische Aspekte des täglichen Lebens

Kognitive Beeinträchtigung, Halluzinationen und Psychosen, Depression, Ängstlichkeit, Apathie, dopaminerges Dysregulations-Syndrom (Impulskontrollstörung), Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Schmerzen und Missempfindungen, Inkontinenz, Obstipation, orthostatische Dysregulation, Fatigue.

Teil II: Motorische Aspekte des täglichen Lebens

Sprechen, Speichelfluss, Kauen und Schlucken, Essen, Ankleiden, Körperpflege, Handschrift, Hobbys, Drehen im Bett, Tremor, Aufstehen, Laufen und Freezing.

### Teil IV: Motorische Komplikationen

A Dyskinesien (Dauer, funktionelle Beeinträchtigung)

B Wirkungsfluktuationen (Dauer der Off-Phase, funktionelle Beeinträchtigung, Komplexität)

C Off-Dystonien (Schmerzen in der Off-Phase)

Zur Beurteilung der motorischen Symptomatik der Probanden wurde im Rahmen der Studie als aktueller klinischer Goldstandard der MDS-UPDRS Teil II (anamnestischer Teil) und Teil III (klinisch-neurologischer Teil) verwendet. Dies ermöglichte eine Beurteilung der motorischen Beeinträchtigung sowohl aus ärztlicher Sicht als auch aus der Perspektive der Patienten.

Statistisch ist eine Einzelauswertung der Items des MDS-UPDRS nicht zulässig. Um dennoch eine Einschätzung der Wirksamkeit auf einzelne Aspekte der motorischen Fähigkeiten und ADL zu gewinnen, erfolgte eine Auswertung anhand der von Goetz et al. klinisch-metrisch definierten Faktoren. Deshalb wurden, zusätzlich zu der Gesamtpunktzahl von Teil II und III des MDS-UPDRS, 6 der insgesamt 14 Faktoren ausgewählt. Zu diesen Faktoren gehörten aus dem MDS-UPDRS Teil II Bestandteile der ADL sowie aus dem MDS-UPDRS Teil III die motorischen Hauptsymptome des IPS (Goetz, Tilley, Shaftman, Stebbins, Fahn, Martinez-Martin, Poewe, Sampaio, Stern, Dodel, Dubois, Holloway, Jankovic, Kulisevsky, Lang, Lees, Leurgans, LeWitt, Nyenhuis, Olanow, Rascol, Schrag, Teresi, van Hilten, & LaPelle, 2008).

Um sowohl die ärztliche Perspektive (MDS-UPDRS Teil III) als auch die Perspektive der Patienten (MDS-UPDRS Teil II) zu gleichen Anteilen vergleichen zu können, umfassten die ausgewählten Faktoren jeweils drei Faktoren des MDS-UPDRS Teil II und drei Faktoren des

MDS-UPDRS Teil III. Die Faktoren des MDS-UPDRS Teil II (Selbstwahrnehmung) waren folgende:

- Faktor 1: Sprechen, Speichelfluss, Kauen/Schlucken, Handschrift, Hobbys
- Faktor 2: Essen, Tremor
- Faktor 3: An-/Ausziehen, Hygiene, Drehen im Bett, Aufstehen, Gang/Gleichgewicht, Freezing

### **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

Der MoCA-Test wurde 1996 von Dr. Ziad Nasreddine entwickelt. Bei neurodegenerativen Erkrankungen wird er häufig als Screening-Methode für leichte kognitive Störungen angewendet. In ihm werden unterschiedliche kognitive Bereiche wie Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visokonstruktive Fähigkeiten, konzeptionelles Denken, Rechnen und Orientierung berücksichtigt. Bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 30 liegt der vorgeschlagene Cut-Off bei 26 (Velayudhan et al., 2014). Eine milde kognitive Beeinträchtigung kommt bei IPS auch in frühen Stadien der Erkrankung häufig vor (Kletzel, Hernandez, Miskiel, Mallinson, & Pape, 2017; Litvan et al., 2011). Speziell für die Früherkennung einer Demenz im Sinne eines milden kognitiven Defizits eignet sich der MoCA mit hoher Sensitivität und Spezifität hervorragend für Patienten, die im MMS (Minimal-Status) einen unauffälligen Wert erzielten (Nasreddine et al., 2005). Auch beim Vorliegen einer mit IPS assoziierten Demenz ist der MoCA sehr gut dafür geeignet, um diese zu detektieren (Velayudhan et al., 2014). Wir führten diesen Test im Rahmen der Studie durch, um ein kognitives Defizit als mögliche Störgröße für die therapeutische Wirksamkeit der Ergotherapie bewerten zu können.



### 2.6.2. Fragebögen

Die Probanden wurden gebeten, selbständig verschiedene Fragebögen auszufüllen. Dadurch konnten subjektive Einschränkungen im Alltag, die Lebensqualität und besonders auch die nicht-motorischen Symptome des IPS wie Depression, Schlafstörungen und Schmerzen erfasst werden.

Durch das Beck Depressions Inventar (BDI) können die Patienten verschiedene Aspekte ihrer Stimmung selbst beurteilen. Wir nutzten dieses weltweit häufig angewandte Verfahren, um den Schweregrad einer depressiven Symptomatik erfassen zu können (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961). Eine Erhebung der vegetativen Symptome (orthostatische Dysregulation, Inkontinenz, Obstipation, Sexualität) erfolgte mittels eines Teils der Unified MSA Rating Scale (UMSARS) (Wenning et al., 2004). Ein Screening auf soziale Angststörungen wurde mit Hilfe des Mini-Social-Phobia-Inventary (Mini-SPIN) durchgeführt (Connor, Kobak, Churchill, Katzelnick, & Davidson, 2001). Zur Erfassung von, für das IPS typischen, REM-Schlafstörungen diente der REM Sleep Behavior Disorder Scale Screening Questionnaire (RBDSQ) (Stiasny-Kolster et al., 2007). Der Grad der Tagesmüdigkeit wurde durch die Erhebung der Epworth Sleepiness Scale (ESS) erfasst (Johns, 1991). Eine krankheitsspezifische Detektion nächtlicher Schlafstörungen im Rahmen des IPS erfolgte durch die Parkinson`s Disease Sleep Scale Revised Version (PDSS-2) (Martinez-Martin et al., 2019). Zur Beurteilung chronischer Schmerzen, als eines der häufigsten nicht-motorischen Symptome im Rahmen des IPS, diente das Brief Pain Inventory (BPI), welches zur Beurteilung chronischer Schmerzsyndrome beispielsweise auch im Rahmen onkologischer Erkrankungen entwickelt wurde (Radbruch et al., 1999). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde zum einen mit Hilfe des EuroQuol 5 Dimensionen (EQ-5D) beurteilt (Devlin & Brooks, 2017). Darüber hinaus erfolgte durch 39 Parkinson-spezifische Fragen, eine subjektive Selbst-Einschätzung der Lebensqualität im Rahmen des Parkinson`s Disease Questionnaire

(PDQ-39) (Jenkinson, Fitzpatrick, Peto, Greenhall, & Hyman, 1997). Zur quantitativen Ermittlung der Händigkeit (Rechts-, Links- oder Beidhänder) speziell auch für die Auswertungen der quantitativen Bewegungsmessung, wurde das Edinburgh Handedness Inventory (EHI) erhoben (Oldfield, 1971).

Die detaillierte Auswertung dieser oben genannten, ergänzenden Fragebögen war nicht Fragestellung dieser Dissertation. Daher wird auf eine genaue Darlegung und Beschreibung der einzelnen Fragebögen verzichtet.

### **2.6.3. Klinisch-neurologische Untersuchung**

Im Rahmen einer allgemeinen klinisch-neurologischen Untersuchung wurde die Bewusstseinslage, der geistige Zustand, die Sprache der Probanden sowie das mögliche Vorliegen einer Ataxie oder einer anderweitigen Koordinationsstörung beurteilt. Ausserdem erfolgte die Untersuchung der Hirnnerven, der Motorik und der Sensibilität.

Zur gezielten Parkinson-spezifischen Untersuchung wurden folgende Untersuchungsbögen eingesetzt:

#### **MDS-UPDRS Teil III**

Diese multidimensionale Skala eignet sich mit hoher Reliabilität und Validität zur Erfassung motorischer und nicht-motorischer Symptome des IPS (Martinez-Martin et al., 1994). Im Rahmen der Anwendung von Teil III des MDS-UPDRS erfolgt eine neurologische Untersuchung und Beurteilung aller relevanten motorischen Symptome des IPS (MovementDisorderSociety, 2003).

Vor Beginn dieser Untersuchung erfragt der Untersucher, ob der Patient wegen der Parkinson-Erkrankung Medikamente einnimmt, ob er sich im On oder im Off befindet und wieviel Zeit seit einer eventuellen

Levodopa-Einnahme vergangen ist. Danach erfolgt im Rahmen einer ausführlichen Untersuchung eine Beurteilung von Bradykinese, Rigor, Tremor und posturaler Instabilität. Des Weiteren erfolgt eine Beurteilung der Körperhaltung, der Mimik, der Sprache sowie des Gangbildes und des Aufstehens vom Stuhl. Die maximal erreichbare Punktzahl des MDS-UPDRS beträgt 132 Punkte (Goetz, Tilley, Shaftman, Stebbins, Fahn, Martinez-Martin, Poewe, Sampaio, Stern, Dodel, Dubois, Holloway, Jankovic, Kulisevsky, Lang, Lees, Leurgans, LeWitt, Nyenhuis, Olanow, Rascol, Schrag, Teresi, van Hilten, LaPelle, et al., 2008). Werte bis 32 Punkte entsprechen einer milden Symptomatik, Werte zwischen 33 und 58 entsprechen einer mäßigen Symptomatik und bei Werten ab 59 liegt eine schwere Symptomatik vor (Martinez-Martin et al., 2015).

Analog zum MDS-UPDRS Teil II (siehe 2.6.1.) wurden auch beim MDS-UPDRS Teil III (klinisch-neurologische Untersuchung) drei repräsentative Faktoren (siehe Seite 32) ausgewählt, die zur Datenanalyse herangezogen wurden:

- Faktor 2: Amplitude des Ruhetremors (obere und untere Extremität rechts und links, Lippen/Kiefer), Konstanz des Ruhetremors
- Faktor 3: Rigor (Nacken, obere und untere Extremität rechts und links)
- Faktor 4: Finger-Tippen, Handbewegungen, Pronation/Supination (rechte Hand)

### **Hoehn & Yahr**

Durch die Hoehn & Yahr Skala (Hoehn & Yahr, 1967) erfolgt eine Schweregrad-Einteilung des IPS. Ursprünglich gab es 6 klinische Stadien von 0 bis 5, die inzwischen leicht modifiziert wurden. Nachteilig ist die starke Gewichtung auf die posturale Instabilität mit dementsprechender Vernachlässigung anderer wichtiger, speziell auch nicht-motorischer Symptome des IPS. Nichtsdestotrotz ist sie im klinischen Alltag zur raschen und leicht nachvollziehbaren Beurteilung des

Krankheitsstadiums weit verbreitet und international anerkannt (Goetz et al., 2004).

Stadium 0	Keine Anzeichen der Erkrankung
Stadium 1	Einseitige Symptome
Stadium 1,5	Einseitige Symptome mit Beteiligung der Körperachse
Stadium 2	Beidseitige Symptome ohne Gleichgewichtsstörung
Stadium 2,5	Leichte beidseitige Symptomatik mit Ausgleich beim Zug-Test
Stadium 3	Leichte bis mäßige beidseitige Symptomatik, leichte Haltungsinstabilität, Selbständigkeit erhalten
Stadium 4	Schwere Symptomatik mit starker Behinderung, Patient ist noch allein steh- und gehfähig
Stadium 5	Patient ist ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

Zur Einschätzung von Dyskinesien im Rahmen des IPS wurde bei der klinisch-neurologischen Untersuchung des Weiteren die Modified Abnormal Involuntary Movement Scale (M-AIMS) erhoben (Buhmann, Rizos, Emmans, & Jost, 2016).

Da Dyskinesien innerhalb unserer Studie primär nicht zur Fragestellung gehörten, floss diese Skala ebenso wie ein Teil der Fragebögen (siehe Seite 34) nicht in die Auswertung dieser Studie mit ein. Deshalb wird auf diese in der Dissertation nicht genauer eingegangen.

### **2.6.4. Quantitative Bewegungsmessung**

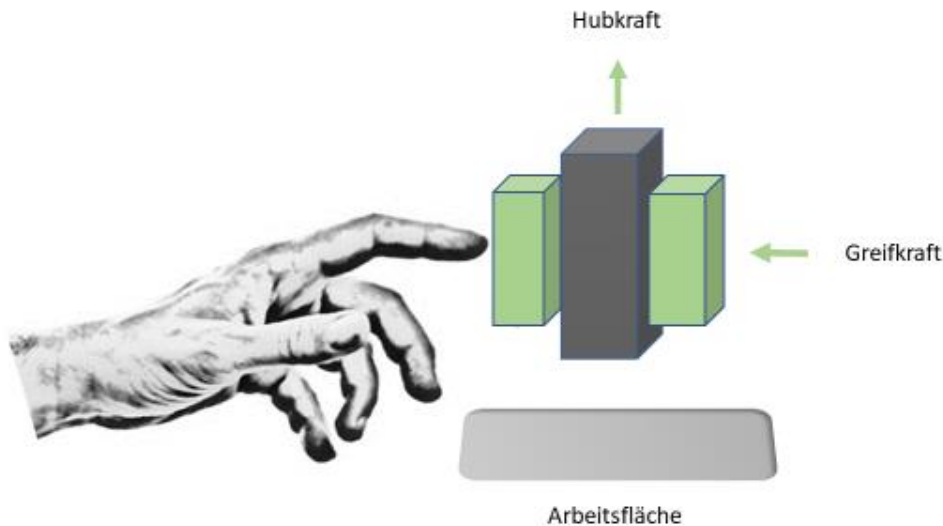
Die Quantitative Bewegungsmessung („Q-Motor-Assessment“) stellt ein ebenso objektives, wie schnelles und einfach anwendbares Messverfahren zur validen Detektion und Quantifizierung der

Bradykinese und des Tremors bei IPS (Forssberg, Ingvarsson, Iwasaki, Johansson, & Gordon, 2000), bei MSA (Muratori, Reilmann, & Gordon, 2003) aber auch der Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington (Reilmann, Bohlen, Kirsten, Ringelstein, & Lange, 2011) dar.

Im Rahmen der Quantitativen Bewegungsmessung erfolgte die objektive quantitative Erfassung von Bradykinese und Tremor beider Hände unter Verwendung dreidimensionaler Lage- und Kraftsensoren. Innerhalb der Studie führten die Probanden folgende Übungen durch:

### **Greif-Hebe-Kraft (Grip-Lift) der Tremormotographie**

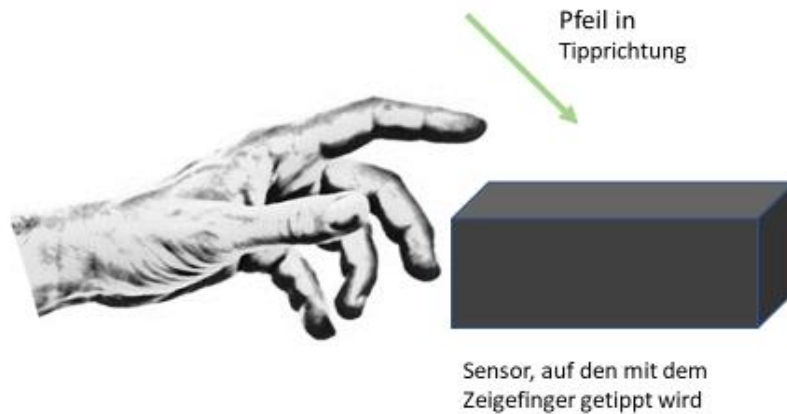
Rasches Anheben eines ca. 300 g schweren Sensors auf eine Höhe von ca. 20 cm im Präzisionsgriff für 20 Sekunden, jeweils dreimal mit der rechten und der linken Hand. Ein im Lieferumfang enthaltener 3-D-Positionssensor misst dabei die Ausrichtung und die Position der Hand des Probanden.



**Abbildung 4:** Greif-Hebe-Kraft der Tremormotographie (schematisch)

### **Schnelles Finger-Tippen (Speeded Tapping) der Digitomotographie**

Rhythmisches, möglichst schnelles Fingertippen auf einen Sensor für 10 Sekunden, jeweils dreimal mit dem Zeigefinger der rechten und der linken Hand.



**Abbildung 5:** Schnelles Finger-Tippen der Digitomotographie (schematisch)

### **Metronom Tippen (Metronome Tapping) der Digitomotographie**

Rhythmisches Fingertippen auf einen Sensor für 10 Sekunden mit Unterstützung eines Metronoms und danach für 10 Sekunden im selben Rhythmus jedoch ohne Unterstützung eines Metronoms, jeweils dreimal mit dem Zeigefinger der rechten und der linken Hand.

Die Hebe- und Tipp-Aufgaben waren Teil einer spezifischen quantitativen Bewegungsmessung. Diese wurden für die Bewertung der Motorik im Rahmen der Huntington-Krankheit (Reilmann et al., 2001; Reilmann & Schubert, 2017) und des IPS sowie für Dyskinesien im Rahmen des IPS (Maetzler et al., 2015; Schaeffer et al., 2015) bereits in der Vergangenheit validiert. Für eine detailliertere Beschreibung des Aufbaus verweisen wir auf die Arbeit von Bechtel et al. (Bechtel et al., 2010). Alle Aufgaben wurden standardisiert, beginnend mit der rechten Hand, ausgeführt. Die Bewegungsmessungen wurden in der „On-Phase“ der Patienten durchgeführt.

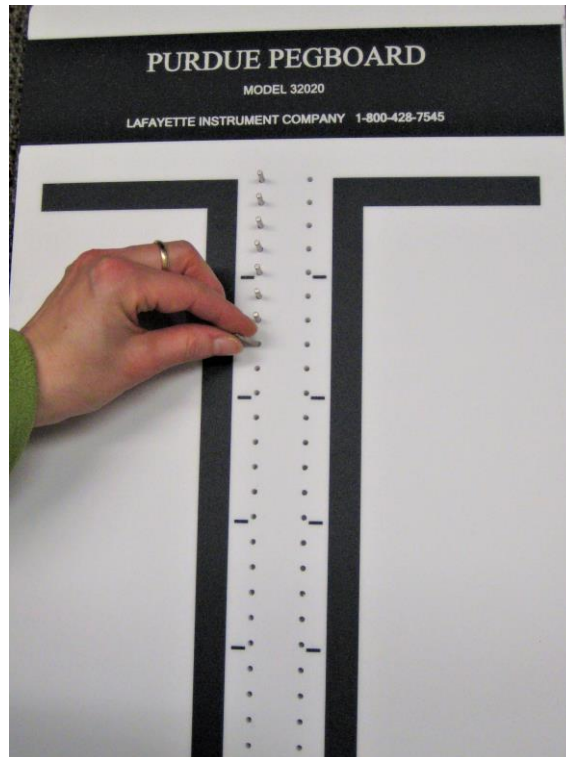
Alle mit der Quantitativen Bewegungsmessung erfassten Daten wurden verblindet, d. h. nur unter Angabe der zugeordneten Patienten-ID, unter Anleitung von Dr. R. Reilmann (Universitätsklinikum Münster) ausgewertet.

### **2.6.5. Purdue-Pegboard-Test**

Das Purdue-Pegboard wurde bereits 1948 entwickelt und besteht aus einem rechteckigen Brett mit in zwei vertikal angeordneten Reihen aus 25 kleinen Löchern sowie vier konkaven Schalen und darin enthaltenen kleinen Metallstiften. Der ursprüngliche Purdue-Pegboard-Test ist vierteilig und wird zur Beurteilung der Koordination und Geschicklichkeit der oberen Extremität interdisziplinär eingesetzt und erfasst motorische Beeinträchtigungen der Parkinson-Erkrankung gut (Proud & Morris, 2010).

Bei dieser Studie wurde die benötigte Zeit gemessen, in der die Probanden möglichst schnell eine definierte Zahl kleiner Metallstifte in eine vertikale Reihe stecken sollten. Die benötigte Zeit wurde dabei für jeweils die rechte und linke Hand separat gemessen.

Der Pegboard-Test sowie die Quantitative Bewegungsmessung dienten der objektiven Quantifizierung der Feinmotorik sowie des Tremors



**Abbildung 6:** Purdue-PegBoard-Test (Aufbau und Handhabung), © TREND-Studie, Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Neurologie, Hoppe-Seyler-Strasse 3, 72076 Tübingen

## 2.7. Datenanalyse und Statistik

Zur Erfassung der Daten sowie zur Erstellung von Graphiken und Tabellen wurde Word 2016, Excel 2016 und Access 2016 (Microsoft Corporation, USA) verwendet. Die statistische Auswertung und Daten-Analyse erfolgte mittels SPSS Version 24.0 (SPSS Inc., IBM, USA).

Die Daten der Quantitativen Bewegungsmessung wurden von Dr. Ralf Reilmann (Universitätsklinikum Münster) verblindet und teilautomatisiert ausgewertet. Die Daten der Körperseite, die stärker von den Parkinson-Symptomen (bewertet mit dem MDS-UPDRS) betroffen waren, wurden für Longitudinal-Analysen verwendet. Da die etablierte MDS-UPDRS-Faktorstruktur für Bewegungen der rechten und linken



Hand getrennt ist, wurden Korrelationen unter Verwendung von Daten der Quantitativen Bewegungsmessung der rechten Hand und Faktor 4 (Bewegungen der rechten Hand) der MDS-UPDRS durchgeführt.

Für die Beurteilung der Feinmotorik wurden sechs Digitomotographie-Parameter für die Analysen einbezogen, die von Maetzler et al. (Maetzler et al., 2015) für das IPS validiert wurden. Dabei handelte es sich um Mittelwert und Standardabweichung des Interpeak-Intervalls (IPI-Mittelwert, IPI-SD) während des schnellen Finger-Tippens, sowie Mittelwert und Variationskoeffizient der Tipp-Kraft (TF-Mittelwert, TF CoV) und Mittelwert und Variabilität der Tipp-Abweichung DEV (DEV Mean, DEV SD) aus dem vordefinierten Metronome-Rhythmus.

Zur Beurteilung des Tremors wurden die Parameter "Orientierungs-Index" und "Positions-Index" der Tremormotographie ausgewählt.

Vergleiche zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem exakten Fisher-Test, dem Mann-Whitney-U-Test oder dem Student-t-Test durchgeführt. ANCOVA wurde bei wiederholten Maßnahmen verwendet, um longitudinale Veränderungen bei Probanden mit und ohne Ergotherapie zu bewerten. Die Variablen wurden unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests auf Normalverteilung geprüft. Nicht normalverteilte Parameter wurden für die Progressionsanalyse dekadisch logarithmiert. Im Hinblick auf das Design der explorativen Studie wurde keine Korrektur für Mehrfachtests vorgenommen.

Eine Korrelationsanalyse für die Q-Motor-Daten mit MDS-UPDRS-Parametern wurde unter Verwendung des Pearson-Korrelationskoeffizienten durchgeführt.

Ein p-Wert von  $< 0.05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Charakterisierung der Kohorte

Ausgewertet wurden im Rahmen dieser Studie die Daten von 41 Patienten. 40 von ihnen (97.6%) schlossen die Studie auch ab. Eine Probandin nahm an den Folgeuntersuchungen nicht mehr teil, da ihr die Wegstrecke von ihrem Wohnort nach Tübingen zu weit war.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung betrug das Durchschnittsalter der Probanden 63.0 Jahre (Standardabweichung 11.8 Jahre). Der Mittelwert der Erkrankungsdauer seit Erstmanifestation lag bei 4.1 Jahren (Standardabweichung 2.8 Jahre) und der Median der Erkrankungsdauer seit Erstdiagnose bei 1.5 Jahren (Spannweite 1-12 Jahre). 52% der Studienteilnehmer waren männlich. Der Mittelwert der MDS-UPDRS Gesamtpunktzahl (Teile I-IV) betrug bei der Erstuntersuchung 38.1 Punkte (Standardabweichung 10.7 Punkte), der Mittelwert der MDS-UPDRS Teil II Punktzahl bei Erstuntersuchung lag bei 7.7 (Standardabweichung 3.8 Punkte) und der Mittelwert der MDS-UPDRS Teil III Punktzahl bei Erstuntersuchung betrug 23.9 Punkte (Standardabweichung 7.5 Punkte).

Die 1. Folgeuntersuchung fand nach etwa 10 Wochen statt (Mittelwert 11.9; Standardabweichung 3.7). Hierbei entsprachen die Fragebögen und die Untersuchungen denen der Erstuntersuchung.

**Fazit 3.1:** Die Rate an Studienabbrechern war mit  $n = 1$  (entsprechend 2.4%) sehr gering. Sowohl der Mittelwert der Erkrankungsdauer seit Erstmanifestation (4.1 Jahre) als auch der Median der Erkrankungsdauer seit Erstdiagnose (1.5 Jahre) waren relativ kurz.

## 3.2. Gruppenvergleich

Zwischen den Probanden der Ergotherapie-Gruppe und denen der Kontroll-Gruppe bestanden in Bezug auf Alter, Geschlecht, Alter bei Erstmanifestation und Erstdiagnose, der Erkrankungsdauer nach Erstmanifestation, Lateralität des IPS, Hoehn&Yahr-Stadium sowie MDS-UPDRS-Punktzahl zu Studienbeginn ( $p > 0.05$ ) keine signifikanten Unterschiede.

Alle Individuen zeigten MoCA-Scores  $\geq 20$  Punkte, ohne signifikante Gruppen-Unterschiede (Ergotherapie-Gruppe 29.0, 23-30; Kontroll-Gruppe 28.0, 20-30;  $p = 0.49$ ). Beide Gruppen zeigten leichte Veränderungen der Levodopa-Äquivalenz-Dosis (LED) (Tomlinson et al., 2010) bei den Folgeuntersuchungen (hauptsächlich aufgrund von im Bedarfsfall eingenommenen Medikamenten), allerdings auch ohne signifikante Gruppenunterschiede aufzuweisen.

Änderungen der LED zwischen EU und FU1 wurden als Kovariante (kontinuierliche Variable) für die folgenden longitudinalen Analysen verwendet.

Die Ergotherapie-Gruppe bestand aus 21 Probanden. Davon hatten 9 Probanden ein akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom, ein Proband war Tremor-dominant und 11 Probanden wiesen einen Äquivalenztyp auf. 13 Probanden hatten ein rechts-betontes IPS und 8 Probanden hatten eine links-betonte Ausprägung.

Die Kontroll-Gruppe bestand aus 19 Probanden. Davon hatten 14 Probanden ein akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom und 5 Probanden wiesen einen Äquivalenztyp auf. 12 Probanden hatten eine rechts-betonte Ausprägung und 7 Probanden waren links-betont (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Allgemeine Parameter bei Erstuntersuchung im Vergleich der beiden Gruppen (Schaeffer et al., 2019)

## Ergebnisse

Erstuntersuchung	Ergotherapie- Gruppe  n = 21	Kontroll- Gruppe  n = 19	p-Wert
<b>Epidemiologische Parameter</b>			
Alter (in Jahren) <sup>1</sup>	61.4 (11.8)	64.7 (11.9)	0.39
Geschlecht (männlich in %) <sup>3</sup>	10 (47.6)	11 (57.9)	0.55
Erkrankungsdauer nach ED bei EU (in Jahren) <sup>2</sup>	1.0 (1-7)	2.0 (1-12)	0.74
Erkrankungsdauer nach EM bei EU (in Jahren) <sup>1</sup>	3.8 (2.3)	4.4 (3.4)	0.50
<b>Motorische Parameter</b>			
Hoehn & Yahr Anzahl (in %) <sup>3</sup>			> 0.99
- 2 – 2.5	20 (95.2)	19 (100)	
- 3	1 (4.8)	0 (0)	
Ausprägungstyp Anzahl (in %) <sup>3</sup>			0.08
- akinetisch-rigide	9 (42.9)	14 (73.7)	
- Tremor-dominant	1 (4.8)	0 (0.0)	
- äquivalent	11 (52.4)	5 (26.3)	
Lateralität Anzahl (in %) <sup>3</sup>			0.99
- rechtsbetont	13 (61.9)	12 (63.2)	
- linksbetont	8 (38.1)	7 (36.8)	
MDS-UPDRS I (in Punkten) <sup>1</sup>	6.1 (2.6)	6.6 (3.1)	0.59
MDS-UPDRS II (in Punkten) <sup>1</sup>	7.0 (3.9)	8.4 (3.6)	0.25
MDS-UPDRS III (in Punkten) <sup>1</sup>	24.5 (6.6)	23.2 (8.5)	0.57
MDS-UPDRS IV (in Punkten) <sup>2</sup>	0.0 (0-2)	0.0 (0-6)	0.48
MDS-UPDRS I-IV (in Punkten) <sup>1</sup>	37.7 (9.2)	38.5 (12.4)	0.83
<b>Kognition</b>			

## Ergebnisse

MoCA <sup>2</sup>	29.0 (23-30)	28.0 (20-30)	0.49
-------------------	--------------	--------------	------

*n*: Patientenzahl; *p*: Signifikanz; Ergotherapie-Gruppe:: Ergotherapie – keine Ergotherapie; Kontroll-Gruppe: Keine Ergotherapie – Ergotherapie; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ED: Erstdiagnose; EM: Erstmanifestation; EU: Erstuntersuchung; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; <sup>1</sup>Werte als Mittelwert (Standardabweichung), T-Test für unabhängige Stichproben; <sup>2</sup>Werte als Median (Spannweite), Mann-Whitney-U-Test; <sup>3</sup>Anzahl (Werte in Prozent), Exakter Test nach Fisher

**Fazit 3.2.:** Zwischen der Ergotherapie-Gruppe und der Kontroll-Gruppe bestanden bei Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede.

### 3.3 Progressionsanalyse

Eine Gruppen-abhängige Verbesserung der Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil II wurde für die Ergotherapie-Gruppe nach 10 Wochen Ergotherapie (*p*-Wert Gruppe x Intervention = 0.030) beobachtet. Während sich im Rahmen der Erstuntersuchung in der Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil II kein signifikanter Unterschied zwischen der Ergotherapie-Gruppe und der Kontroll-Gruppe zeigte, ergab sich für die Ergotherapie-Gruppe im Verlauf nach 10 Wochen (nach Durchführung der Ergotherapie-Einheiten) eine signifikant niedrigere Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil II (*p*-Wert Gruppe = 0.003). Des Weiteren wurde auch noch ein anhaltender Effekt der durchgeführten Ergotherapie für die Ergotherapie-Gruppe bei der 2. Folgeuntersuchung gesehen.

Hinsichtlich der Einzelanalyse der Faktoren des MDS-UPDRS Teil II (siehe Seite 32 - 33) zeigten sich vor Durchführung der Ergotherapie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Ergotherapie-Gruppe und der Kontroll-Gruppe. Nach Durchführung der Ergotherapie-Einheiten ergaben sich in der Ergotherapie-Gruppe signifikant niedrigere Werte als

in der Kontroll-Gruppe (p-Wert Gruppe, Faktor 1: p-Wert = 0.043, Faktor 2: p-Wert = 0.017, Faktor 3: p-Wert 0.019).

Im Zeitverlauf zeigten sowohl die Ergotherapie-Gruppe als auch die Kontroll-Gruppe eine signifikante Verbesserung (p-Wert Intervention = 0.003). Dies lag vor allem an einer deutlich niedrigeren Punktzahl der Ergotherapie-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Ergotherapie-Gruppe und der Kontroll-Gruppe ergab sich im Zeitverlauf jedoch nicht (p-Wert Gruppe x Intervention, Faktor 1: p-Wert = 0.15, Faktor 2: p-Wert = 0.22, Faktor 3: p-Wert = 0.15).

Des Weiteren zeigten sich bei der Ergotherapie-Gruppe bei der Gesamtpunktzahl des UPDRS-Teil II und beim Faktor 1 des MDS-UPDRS nach Durchführung der Ergotherapie signifikant niedrigere Werte als zu Studienbeginn (p-Wert Intervention).

Für die Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil III und die Analyse seiner individuellen Faktoren (Ruhe-Tremor und Rigor sowie Finger-Tippen, Handbewegungen, Pronation/Supination der rechten Hand) nach Durchführung der Ergotherapie wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt. Jedoch zeigten sich auch hier bei Faktor 2 und 3 nach Durchführung der Ergotherapie niedrigere Werte im Sinne einer Verbesserung bzw. im Sinne eines positiven Therapie-Effekts (Tabelle 2).

Analysen der Quantitativen Bewegungsmessung zeigten zwar bei der 1. Folgeuntersuchung beim Mittelwert des Interpeak-Intervalls (IPI Mean) einen neuen Gruppeneffekt. Ein signifikanter Therapieeffekt lag jedoch nicht vor, sodass dies nicht als relevant eingestuft wurde. Insgesamt zeigten sich für alle Parameter der Quantitativen Bewegungsmessung keine Gruppen-spezifischen Unterschiede nach Durchführung der Ergotherapie. Alle Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung des PegBoard-Tests bei der 1. Folgeuntersuchung (p-Wert Intervention: p-Wert = 0.010). Diese war allerdings ebenfalls nicht Gruppen-spezifisch und wurde am ehesten im Rahmen eines allgemeinen Lerneffekts interpretiert (Tabelle 2).

## Ergebnisse

**Tabelle 2:** Longitudinale Analysen des MDS-UPSRS und der quantitativen Bewegungsmessung (Schaeffer et al., 2019)

MDS-UPDRS	Ergotherapie-Gruppe n=21	Kontroll-Gruppe n=19	p-Wert Gruppe	p-Wert Intervention	p-Wert Gruppe × Intervention
<b>Teil II: Motorische Aspekte der ADL (Gesamtpunktzahl)</b>					
- EU	7.0 (3.9)	8.4 (3.6)	0.25		
- FU1	5.1 (3.1)	8.1 (3.7)	<b>0.003</b>	<b>0.003</b>	<b>0.030</b>
- FU2	5.3 (2.6)				
<b>Faktor 1: Sprache, Speichelfluss, Kauen/Schlucken, Handschrift, Hobbys</b>					
- EU	3.2 (2.2)	3.8 (1.7)	0.25		
- FU1	2.4 (1.9)	3.6 (1.7)	<b>0.043</b>	<b>0.018</b>	0.15
- FU2	2.6 (1.5)				
<b>Faktor 2: Essen, Tremor</b>					
- EU	1.7 (0.8)	2.0 (0.7)	0.30		
- FU1	1.3 (0.7)	1.9 (1.0)	<b>0.017</b>	0.09	0.22
- FU2	1.4 (0.6)				
<b>Faktor 3: An-/Ausziehen, Hygiene, Drehen im Bett, Aufstehen aus dem Bett, Gang/Gleichgewicht, Freezing</b>					
- EU	2.0 (2.0)	2.5 (2.0)	0.38		
- FU1	1.3 (1.2)	2.5 (1.8)	<b>0.019</b>	0.22	0.15
- FU2	1.3 (1.5)				

## Ergebnisse

<b>Teil III: Motorische Untersuchung (Gesamtpunktzahl)</b>					
- EU	24.5 (6.6)	23.2 (8.5)	0.57		
- FU1	26.1 (8.8)	24.9 (9.9)	0.70	0.09	0.93
- FU2	24.0 (8.0)				
<b>Faktor 2: Ruhetremor</b>					
- EU	3.1 (3.1)	1.8 (2.8)	0.17		
- FU1	2.6 (3.1)	2.1 (2.5)	0.68	0.76	0.10
- FU2	2.9 (3.1)				
<b>Faktor 3: Rigor</b>					
- EU	4.4 (2.7)	3.6 (2.1)	0.41		
- FU1	3.9 (2.6)	3.5 (2.1)	0.60	0.46	0.79
- FU2	4.0 (2.2)				
<b>Faktor 4: Finger-Tippen, Handbewegungen, Pronation/Supination der rechten Hand</b>					
- EU	3.9 (2.2)	4.9 (2.5)	0.21		
- FU1	4.3 (2.0)	4.9 (2.9)	0.42	0.29	0.23
- FU2	4.0 (1.8)				
<b>Quantitative Bewegungsmessung</b>					
<b>Pegboard (s)</b>					
- EU	69.8 (9.9)	80.4 (22.2)	0.10		
- FU1	66.3 (8.3)	75.0 (18.0)	0.21	<b>0.010</b>	0.51
- FU2	66.7 (10.4)				



## Ergebnisse

<b>Orientierungs-Index (deg/s)</b>					
- EU	3.57 (0.80)	3.82 (2.77)	0.39		
- FU1	6.64 (9.11)	3.41 (1.77)	0.61	0.78	0.14
- FU2	6.41 (13.38)				
<b>Positions-Index (deg/s)</b>					
- EU	0.82 (0.20)	0.83 (0.49)	0.27		
- FU1	1.05 (0.89)	1.63 (3.82)	0.58	0.95	0.76
- FU2	0.83 (0.43)				
<b>IPI Mittelwert (s)</b>					
- EU	0.22 (0.06)	0.31 (0.39)	0.15		
- FU1	0.21 (0.04)	0.28 (0.18)	<b>0.002</b>	0.37	0.67
- FU2	0.21 (0.04)				
<b>IPI SD (s)</b>					
- EU	0.04 (0.02)	0.06 (0.10)	0.36		
- FU1	0.03 (0.02)	0.07 (0.15)	0.47	0.72	0.38
- FU2	0.03 (0.01)				
<b>TF Mittelwert (N)</b>					
- EU	2.14 (1.90)	2.33 (2.07)	0.99		
- FU1	2.01 (1.58)	1.96 (2.20)	0.17	0.07	0.81
- FU2	1.97 (1.53)				
<b>TF CoV</b>					
- EU	17.1 (7.0)	16.7 (7.4)	0.96		
- FU1	15.3 (5.3)	15.6 (9.6)	0.58	0.41	0.31
- FU2	15.7 (6.2)				

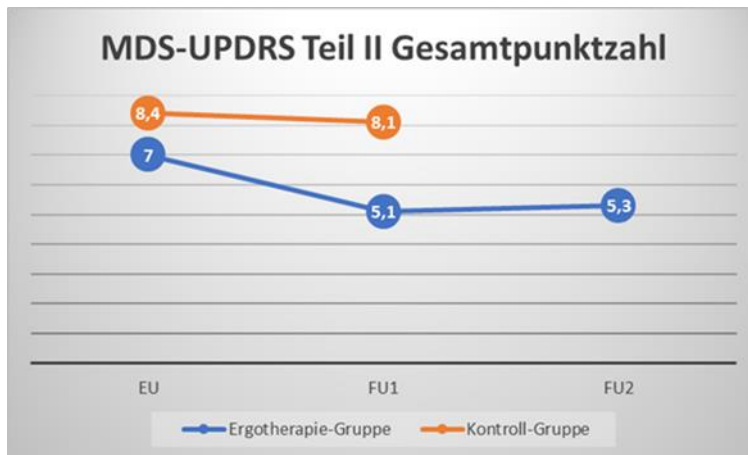
## Ergebnisse

<b>DEV Mittelwert (s)</b>					
- EU	-0.02 (0.04)	-0.03 (0.08)	0.57		
- FU1	0.18 (0.08)	0.18 (0.08)	0.31	0.07	0.15
- FU2	0.17 (0.07)				
<b>DEV SD (s)</b>					
- EU	0.18 (0.07)	0.20 (0.12)	0.99		
- FU1	0.18 (0.08)	0.18 (0.08)	0.99	0.51	0.51
- FU2	0.17 (0.07)				

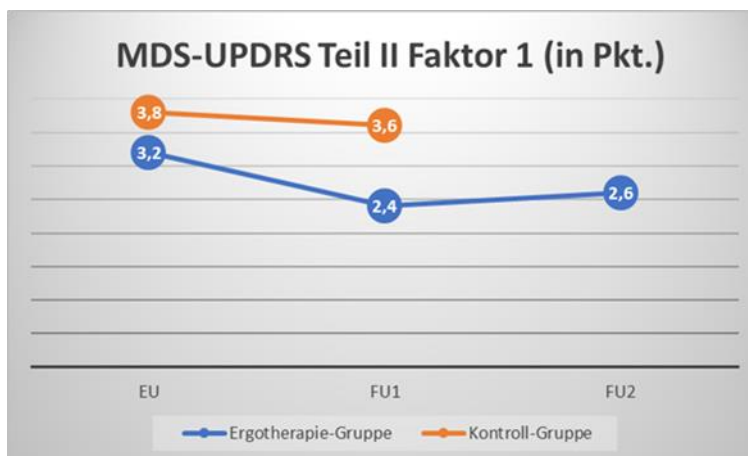
*Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Werte als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben; p-Wert Gruppe: Ergotherapie-Gruppe in Bezug zur Kontroll-Gruppe bei EU und bei FU1; p-Wert Intervention: Veränderungen beider Gruppen zwischen EU und FU1; p-Wert Gruppe x Intervention: Gruppenspezifische Veränderungen von der EU zur FU1; ADL: Activities of Daily Living; deg: Degrees; EU: Erstuntersuchung; Ergotherapie-Gruppe: Ergotherapie in Woche 1 bis 10; Kontrolle-Gruppe: keine Ergotherapie; CoV: Variationskoeffizient; DEV: Variabilität der Tipp-Abweichung vom vordefinierten Metronom-Rhythmus; FU1: 1. Folgeuntersuchung; FU2: 2. Folgeuntersuchung; IPI: Inter-Peak-Intervall; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society - Einheitliche Parkinson Bewertungsskala; n: Anzahl; N: Newton; p: Signifikanzniveau; s: Sekunden bzw. pro Sekunde; SD: Standardabweichung; TF: Tipp-Kraft*

## Ergebnisse

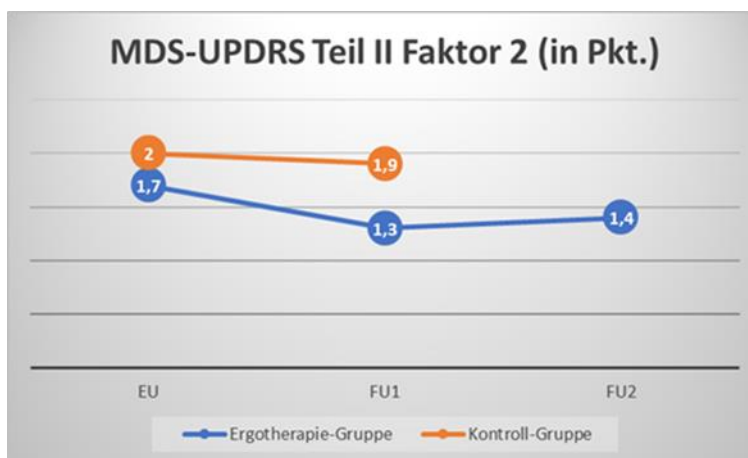
### MDS-UPDRS Teil II Gesamtpunktzahl:



### MDS-UPDRS Teil II Faktor 1 (Sprechen, Speichelfluss, Kauen/Schlucken, Handschrift, Hobbys):

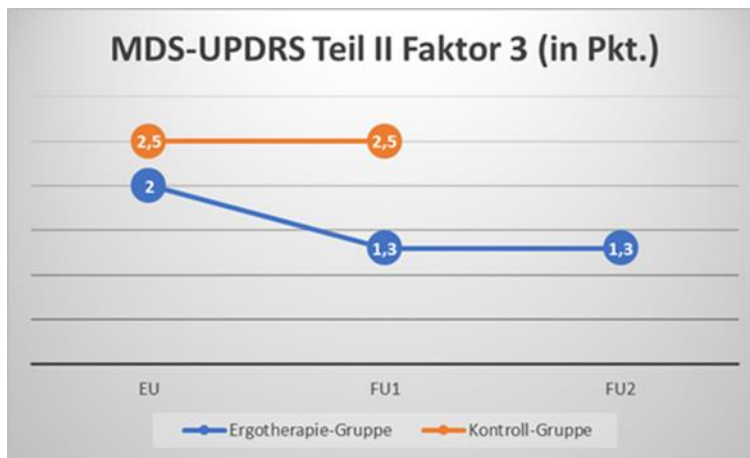


### MDS-UPDRS Teil II Faktor 2 (Essen, Tremor):

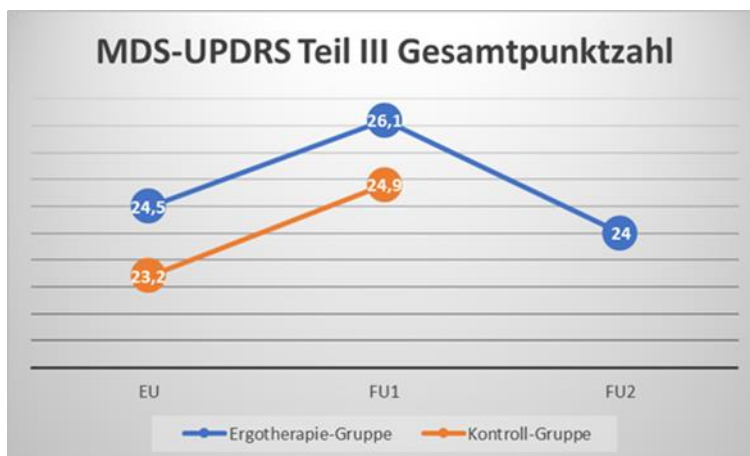


## Ergebnisse

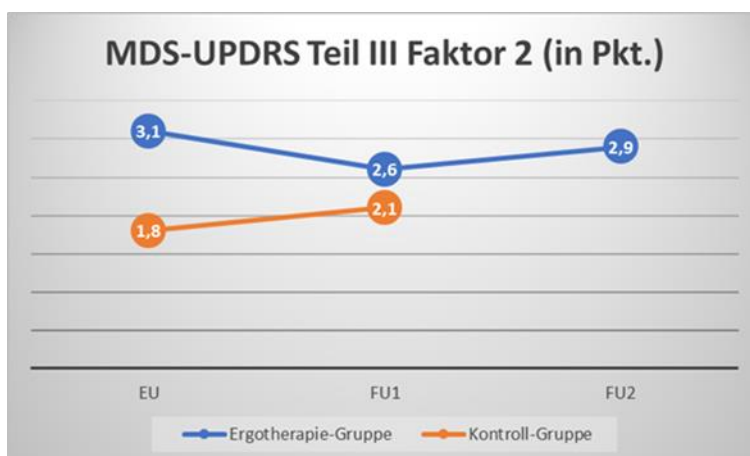
MDS-UPDRS Teil II Faktor 3 (An-/Ausziehen, Hygiene, Drehen im Bett, Aufstehen aus dem Bett, Gang/Gleichgewicht, Freezing):



MDS-UPDRS Teil III Gesamtpunktzahl:

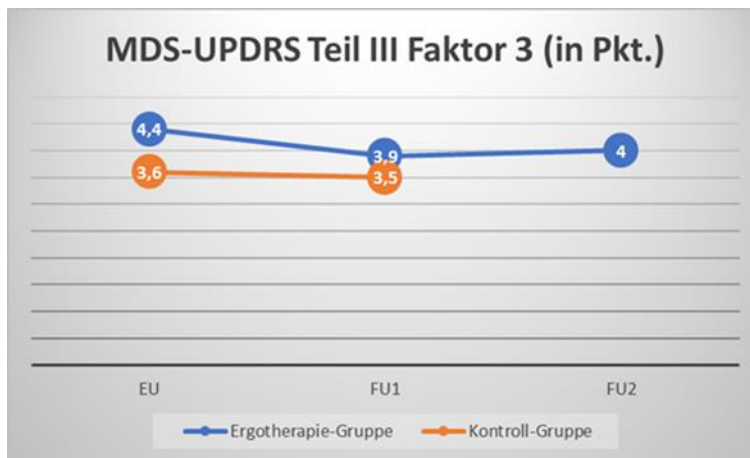


MDS-UPDRS Teil III Faktor 2 (Amplitude des Ruhetremors der oberen/unteren Extremität rechts/links, Lippen/Kiefer, Konstanz d. Ruhetremors):

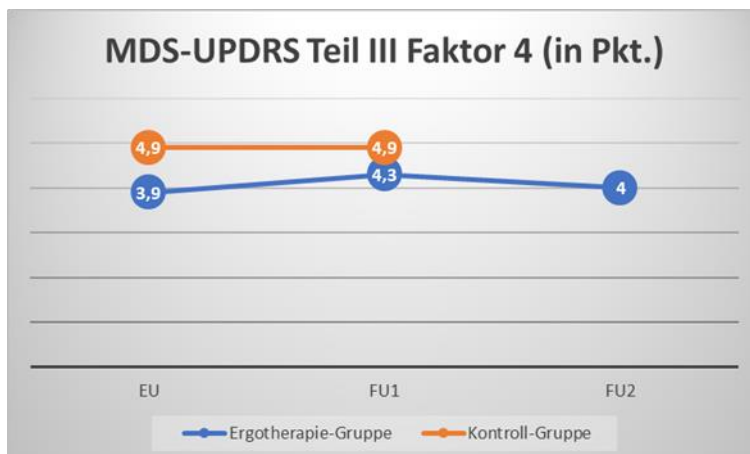


## Ergebnisse

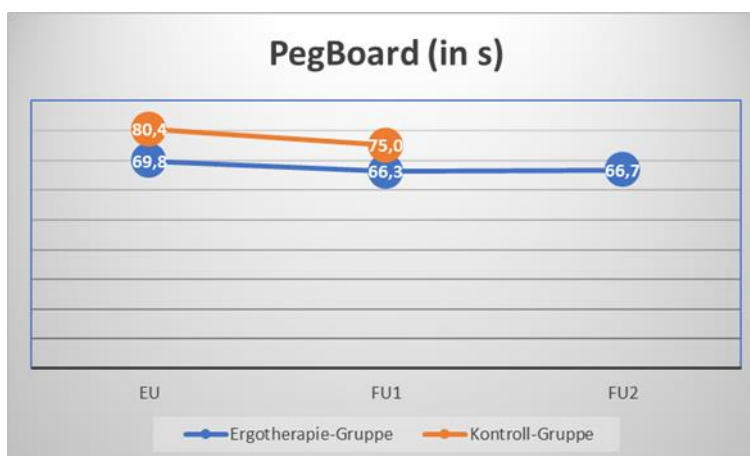
MDS-UPDRS-Teil III Faktor 3 (Rigor des Nackens, der oberen/unteren Extremität rechts/links):



MDS-UPDRS Teil III Faktor 4 (Finger-Tippen, Handbewegungen, Pronation/Supination der rechten Hand):

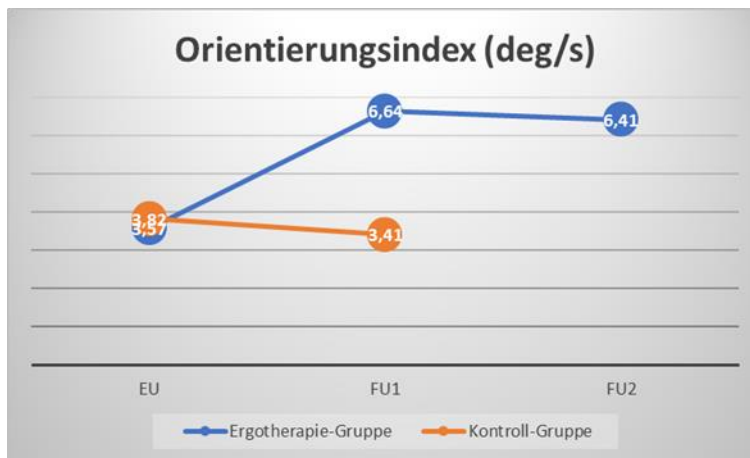


PegBoard:

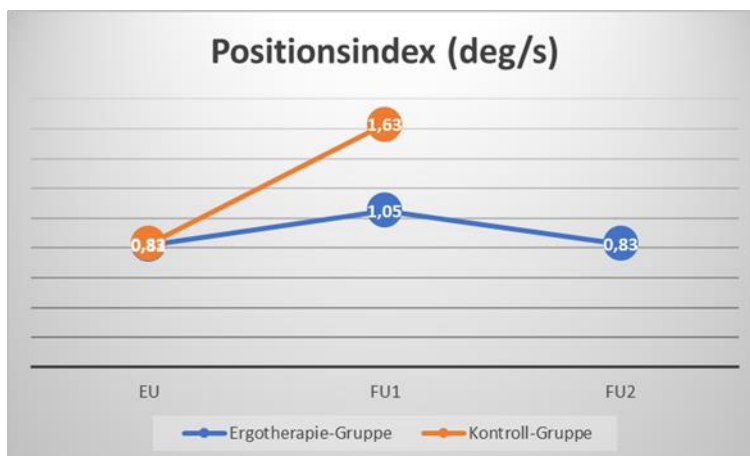


# Ergebnisse

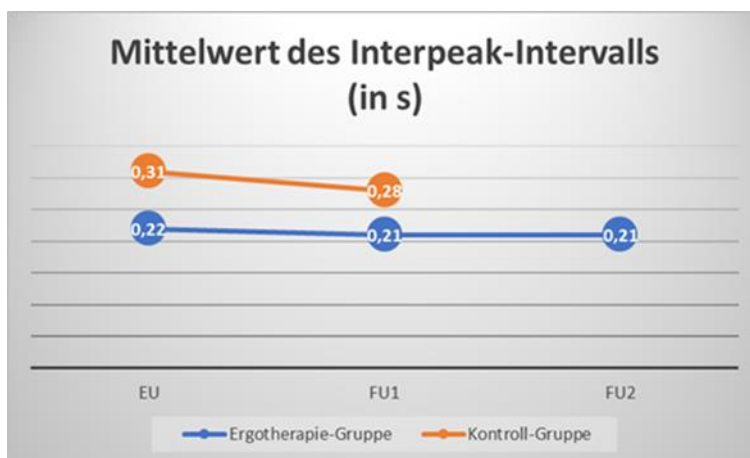
## Orientierungsindex:



## Positionsindex:

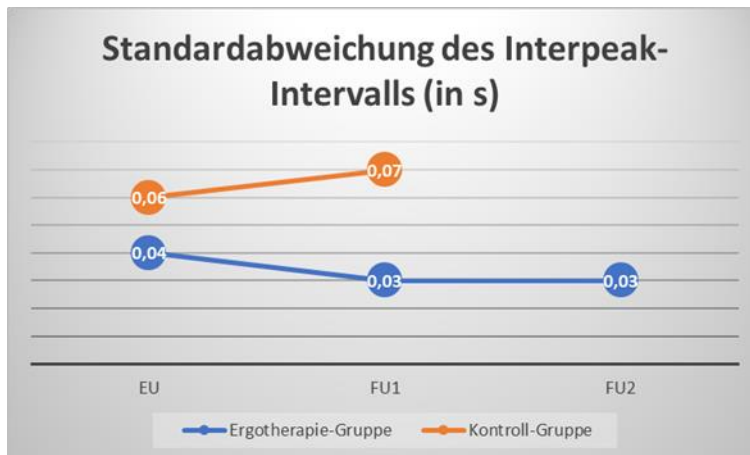


## Mittelwert des Interpeak-Intervalls:

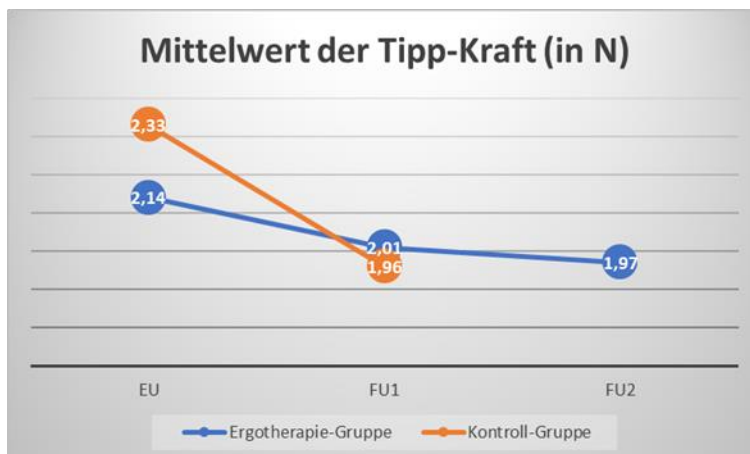


## Ergebnisse

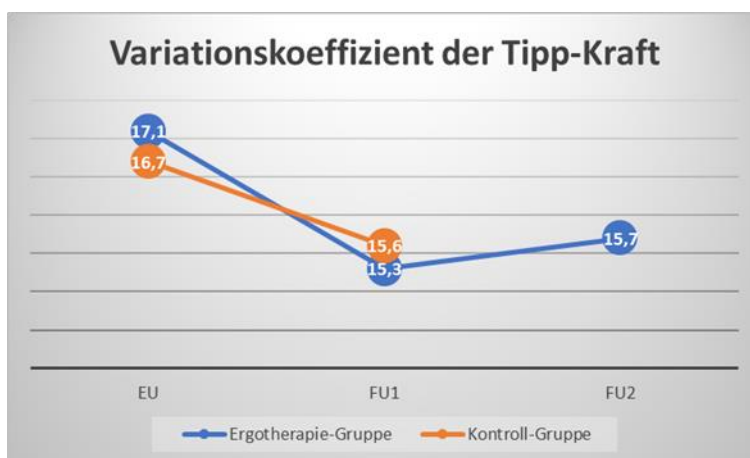
### Standardabweichung des Interpeak-Intervalls:



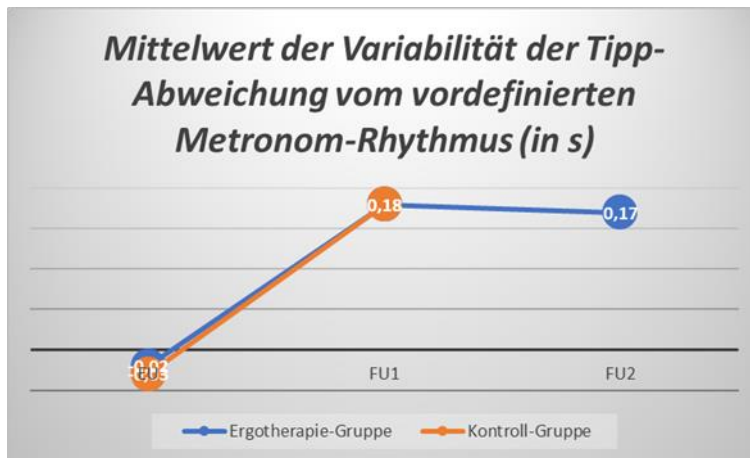
### Mittelwert der Tipp-Kraft:



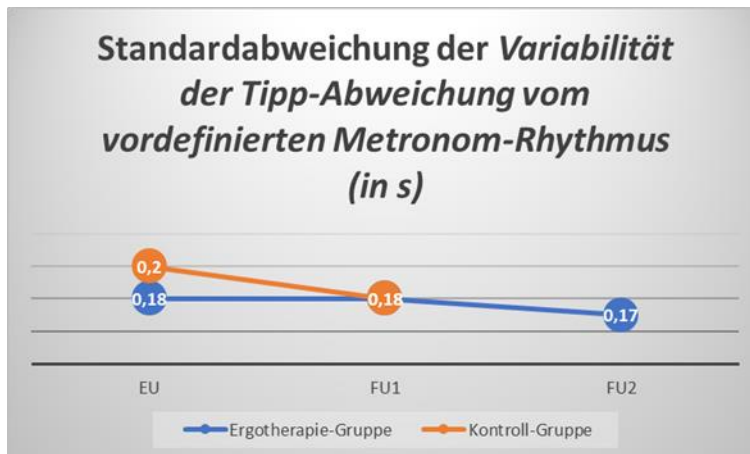
### Variationskoeffizient der Tipp-Kraft:



Mittelwert der Variabilität der Tipp-Abweichung vom vordefinierten Metronom-Rhythmus:



Standardabweichung der Variabilität der Tipp-Abweichung vom vordefinierten Metronom-Rhythmus:



**Abbildung 7:** Progressionen des MDS-UPDRS Teil II und des MDS-UPDRS Teil III sowie der quantitativen Bewegungsmessung im Vergleich der Ergotherapie-Gruppe und der Kontroll-Gruppe

*EU: Erstuntersuchung; FU1: 1. Folgeuntersuchung; FU2: 2. Folgeuntersuchung; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; deg: Degrees; N: Newton; Pkt.: Punktzahl; s: Sekunden bzw. pro Sekunde*

**Fazit 3.3.:** Es zeigte sich Gruppen-abhängige Verbesserung der Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil II der Ergotherapie-Gruppe bei der 1. Folgeuntersuchung mit signifikant niedrigerer Gesamtpunktzahl im



Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Auch ein anhaltender Effekt der durchgeführten Ergotherapie wurde für die Ergotherapie-Gruppe bei der 2. Folgeuntersuchung festgestellt. Bei allen Patienten lag beim PegBoard-Test bei der 1. Folgeuntersuchung eine signifikante Verbesserung im Rahmen eines allgemeinen Lerneffektes vor. Bei der Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil III und seinen individuellen Faktoren ergaben sich nach Durchführung der Ergotherapie insgesamt keine signifikanten Veränderungen.

### **3.4. Korrelationen**

Zur Überprüfung, inwiefern die angewandten Methoden der Quantitativen Bewegungsmessung tatsächlich eine Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten detektieren, erfolgte eine Korrelationsanalyse mit dem klinischen Goldstandard zur Erfassung motorischer Defizite (Teil III des MDS-UPDRS). Neben der Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil III wurden der Faktor 2 (Finger-Tippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination der rechten Hand) und der Faktor 4 (Ruhetremor) ausgewählt. Da mit den quantitativen Messmethoden nur eine Bewegung, jedoch kein Rigor zu detektieren ist, wurde der Faktor 3 nicht angewandt.

Die PegBoard-Ergebnisse zeigten eine hohe Korrelation mit dem MDS-UPDRS Teil III und mit Faktor 4 (Finger-Tippen, Handbewegungen, Pronation/Supination der rechten Hand). Zwischen dem PegBoard und Faktor 2 (Ruhe-Tremor-Parameter) des MDS-UPDRS Teil III wurden keine signifikanten Korrelationen beobachtet.

Die Tremormotographie-Parameter (Orientierungs- und Positions-Index) sowie der Parameter des Metronom-Tippens (Standardabweichung der Variabilität der Tipp-Abweichung vom vorgegebenen Rhythmus) korrelierten auf mittlerem Signifikanzniveau mit dem Faktor 2 des MDS-UPDRS Teil III (Ruhe-Tremor-Parameter). Zwischen den Parametern Digitomotographie, der Gesamtpunktzahl des

## Ergebnisse

MDS-UPDRS Teil III und den ausgewählten Faktoren des MDS-UPDRS Teil III gab es signifikanten keine Korrelationen (Tabelle 3).

Korrelationen	MDS-UPDRS Teil III (Gesamt- punktzahl)	MDS-UPDRS Teil III (Faktor 2)	MDS-UPDRS Teil III (Faktor 4)
PegBoard	0.527**	-0.052	0.445**
Orientierungs-Index	0.019	0.384*	-0.172
Positions-Index	0.018	0.359*	-0.093
IPI Mean	0.046	-0.040	0.122
IPI SD	0.046	-0.041	0.244
TF Mean	0.046	-0.050	0.129
TF CoV	0.046	0.004	0.252
DEV Mean	0.059	-0.071	0.305
DEV SD	0.049	0.341*	-0.100

**Tabelle 3:** Korrelationen der Quantitativen Bewegungsmessung

\*\* Signifikanz-Niveau der Korrelation 0.01 (2-tailed); \* Signifikanz-Niveau der Korrelation 0.05 (2-tailed); CoV: Variationskoeffizient; DEV: Variabilität der Tapp-Abweichung vom vordefinierten Metronom-Rhythmus; IPI: Inter-Peak-Intervall; Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TF: Tipp-Kraft

**Fazit 3.4.:** Eine hohe Korrelation bestand zwischen den PegBoard-Ergebnissen und dem MDS-UPDRS Teil III sowie dem Faktor 4. Zwischen einzelnen Tremormotographie-Parametern sowie denen des Metronom Tippens ergab sich eine signifikante Korrelation mit dem MDS-UPDRS Faktor 2. Keine signifikanten Korrelation ergab sich zwischen der Digitomotographie und der Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil III.

### 3.5. Patienten-Bewertung der Ergotherapie

Die subjektive Bewertung der Ergotherapie aus Sicht der Probanden erfolgte in beiden Studiengruppen im Rahmen der 2. Folgeuntersuchung.

Die deutliche Mehrheit der Patienten (70%) berichtete über eine Verbesserung der Parkinson-Symptome nach Durchführung der Ergotherapie. 31 Patienten (77.5%) wollten nach Beendigung der Studie, in der sie 10 Ergotherapie-Einheiten erhielten, weiterhin Ergotherapie von einer/einem Therapeutin/en angeleitet erhalten. 36 Patienten (90%) wollten die ergotherapeutisch erlernten Übungen selbstständig weiter durchführen.

Bei der Frage nach Verbesserungen konkreter Tätigkeiten, gab es interindividuell sehr viele verschiedene Antworten, beispielsweise vielfältige ADL aber auch spezifische individuelle Bewegungen. Ein Patient berichtete sogar speziell über eine Verbesserung seines Tremors (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Patienten-Bewertung der Ergotherapie (Schaeffer et al., 2019)

Bewertung	Ja	Unentschlossen	Nein
Hat die Ergotherapie die Symptome des IPS bei Ihnen verbessert? (Anzahl; in %)	28 (70.0)	10 (25)	2 (5.0)
Möchten Sie die Ergotherapie in Zukunft weiterführen? (Anzahl; in %)	31 (77.5)	0 (0.0)	9 (22.5)
Möchten Sie die erlernten Übungen selbstständig weiterführen? (Anzahl; in %)	36 (90.0)	0 (0.0)	4 (10.0)

## Ergebnisse

---

<b>Was genau hat sich nach der Ergotherapie verbessert? (Anzahl der Nennungen, Mehrfach-Nennungen möglich)</b>	Essen (2), Kochen (1), Trinken (1), Greifen (1), Anziehen (1), Handhabung von Münzen (2), Maschinenschreiben (1), Handschrift (6), Öffnen von Flaschen (1), Körperhygiene (2), Musizieren (1), Malen (1), Handarbeit (1), Gehen (6), Körperhaltung (1), Tremor (1), Mobilität/Feinmotorik (8)		

*IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom*

**Fazit 3.5.:** Seitens der Patienten wurde die Ergotherapie mehrheitlich sehr positiv bewertet. Es trat eine merkliche Verbesserung ihrer Parkinson-Symptome auf. Der Wunsch nach erneuter Ergotherapie bzw. weiterer Durchführung von Ergotherapie sowie die Bereitschaft zur selbstständigen Weiterführung der erlernten Übungen waren groß. Die Vielfalt an Verbesserungen in verschiedenen Bereichen des Alltags war individuell ebenfalls groß.

## 4. Diskussion

In unserer Studie ergaben sich Aspekte, die auf eine Reduktion der Einschränkungen im Bereich der „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (Activities of Daily Living = ADL) im Rahmen des IPS nach Durchführung von Ergotherapie hindeuten. Im Gegensatz zu dieser subjektiven Einschätzung der Patienten, zeigten sich jedoch in der ärztlichen Bewertung motorischer Einschränkungen sowie in der objektiven quantitativen Bewegungsmessung keine signifikanten Unterschiede. Die in Abschnitt **2.2.** innerhalb der verfolgten Studienziele formulierten, konkreten Fragestellungen trafen angesichts unserer Ergebnisse teilweise zu. Eine Verbesserung der Einschränkungen der ADL in der subjektiven Wahrnehmung der Patienten konnte nachgewiesen werden. Aus ärztlicher Sicht jedoch konnte dieser Nachweis mittels der verwendeten MDS-UPDRS III Skala nicht erbracht werden. Objektive (quantitative) Parameter zeigten keine signifikanten Verbesserungen. Anders als in unserer Studie konnten Müller et al. bei der Untersuchung der Wirksamkeit von PD-MCT (siehe Seite 22), bei dem ebenfalls der MDS-UPDRS als Endpunkt verwendet wurde, eine Verbesserung in allen 4 Teilen des MDS-UPDRS nachweisen (Müller et al., 2017).

Ebenfalls mit der Wirkung von PD-MCT beschäftigte sich eine ganz aktuelle Studie von Scherbaum et al. (Scherbaum et al., 2020). Primäre Endpunkte, die auch in unserer Studie erhoben wurden, waren hierbei der PDQ-39 sowie der EQ-5D (siehe Seite 34 - 35). Als sekundäre Endpunkte dienten u. a. das Hoehn&Yahr-Stadium (siehe Seite 36 - 37) sowie der MDS-UPDRS Teil III (siehe Seite 35 - 36) und der PegBoard-Test (siehe Seite 40 - 41). In dieser Studie wiesen die Patienten allerdings eine ausgeprägtere Symptomatik auf, was sich auch in einer längeren Krankheitsdauer im Vergleich zu unserer Studie zeigte. Nach Abschluss dieses Therapie-Konzepts ergaben sich signifikante Verbesserungen zum einen in der für das IPS spezifischen

gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit Hilfe des PDQ-39 sowie auch bei den motorischen Symptomen inklusive eines nachhaltigen Therapie-Effekts, die durch den MDS-UPDRS Teil III bewertet wurden. Des Weiteren wurde bei der Studie von Scherbaum et al. analog zu unserer Studie eine wenn auch leicht andere Form des PegBoard-Tests durchgeführt. Es zeigte sich darin eine signifikante Verbesserung direkt nach Erhalt der PD-MCT ohne anhaltenden Effekt.

Dass der Nachweis von signifikanten Therapie-Effekten bei den beiden genannten Studien innerhalb des MDS-UPDRS Teil III gelang, könnte einerseits vom deutlich intensiveren Therapie-Konzept im Vergleich zu unserer Ergotherapie-Anwendung herrühren. Andererseits könnte es auch in der, im Rahmen unserer Studie meist nur leichten bis mäßigen Symptom-Ausprägung, begründet sein.

Welchen Stellenwert die Therapie-Intensität im Rahmen der Wirksamkeit der nicht-pharmakologischen Therapie-Ansätze einnimmt, ließ sich auch bereits an einer nochmals deutlicheren Verbesserung durch eine 4-wöchige intensive multidisziplinäre Rehabilitation nachweisen (Ferrazzoli et al., 2018).

### **4.1. Bewertung der Patienten**

In der subjektiven Wahrnehmung der Patienten, erfasst durch den MDS-UPDRS Teil II, zeigte sich nach durchgeführtem Training eine signifikante Verbesserung der Punktzahl in der Ergotherapie-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Auch in der persönlichen Evaluation der Ergotherapie nach Abschluss der 10 Therapie-Einheiten berichtete die Mehrzahl der Patienten über eine Verminderung ihrer Einschränkungen bzw. über eine Verbesserung ihrer Beschwerden. Wie positiv die Patienten die Ergotherapie beurteilten, zeigte sich auch darin, dass eine große Mehrheit der Patienten angab, gerne weiterhin Ergotherapie zu erhalten, und dass 90% der Patienten angaben, die unter

ergotherapeutischer Anleitung erlernten Übungen selbstständig im häuslichen Umfeld weiter durchführen zu wollen.

Der positive Therapie-Effekt zeigte sich also sowohl im MDS-UPDRS II als derzeitige Goldstandard-Bewertungs-Skala (Brooks et al., 2018) als auch direkt in der Einschätzung seitens der Patienten. Zusätzlich ergaben sich auch Anzeichen für einen anhaltenden Therapie-Effekt, der sich im Vergleich zur Erstuntersuchung in einer weiterhin niedrigeren Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil II nach einem Therapie-freien Intervall von 10 Wochen darstellte. Der Therapie-Effekt der Ergotherapie war also durchaus als nachhaltig anzusehen. Eine solch subjektiv wahrgenommene Verminderung der Einschränkungen im Bereich der ADL seitens der Patienten durch Ergotherapie wurde, ebenso wie ein nachhaltiger positiv wahrgenommener Therapie-Effekt bereits in einer früheren Studie, bewertet mittels des „Canadian Occupational Performance Measure“ (Law et al., 1990), beschrieben (Sturkenboom et al., 2014). In dieser Studie von Sturkenboom et al. wurde ein nachhaltiger Therapie-Effekt durch Ergotherapie nach 3 bzw. auch noch nach 6 Monaten festgestellt. Die Folgeuntersuchungen erstreckten sich also über einen längeren Zeitraum als in unserer vorliegenden Studie. Unter diesem Aspekt wäre es sehr interessant zu untersuchen, ob der positive Therapie-Effekt der Ergotherapie, analog zu Sturkenbooms Studie, auch in unserer Studie über solch einen längeren Zeitraum nachweisbar bleibt.

### **4.2. Ärztliche Bewertung**

In der verblindeten Bewertung des Studienarztes zeigten sich, entgegen der subjektiven Einschätzung der Probanden im MDS-UPDRS Teil II und in der Evaluation der Ergotherapie, keine signifikanten Effekte. Die ärztliche Bewertung erfolgte mittels des MDS-UPDRS Teil III in einer klinisch-neurologischen Untersuchung. Um in der Beurteilung eine interindividuelle Variabilität zu vermeiden, wurden alle Probanden von

demselben Arzt untersucht. Es ergab sich also eine Diskrepanz zwischen der subjektiven Wahrnehmung der Patienten und der ebenfalls subjektiven Einschätzung des klinischen Untersuchers.

Eine Ursache für diese Diskrepanz könnte die unterschiedliche Fokussierung der Ergotherapie einerseits und des MDS-UPDRS Teil III andererseits sein. Der Fokus des MDS-UPDRS Teil III liegt auf den klinischen (Kardinal-) Symptomen des IPS. Das primäre Therapie-Ziel der Ergotherapie hingegen fokussiert sich auf eine Verminderung der Einschränkungen im Bereich der ADL. Die Diskrepanz unserer Ergebnisse könnte darauf hindeuten, dass es schwierig ist, eine direkte Korrelation zwischen den Einschränkungen der ADL einerseits und den (Kardinal-) Symptomen andererseits herzustellen.

Im Gegensatz zu unserer Studie zeigte sich in einer früheren Studie nach Durchführung von PD-MCT eine Verbesserung des schnellen Finger-Tippens mit gleichzeitiger Verbesserung im MDS-UPDRS Teil III (Finger-Tippen) (Muller et al., 2017). Im Unterschied zu unserer Studie ergaben sich hierbei signifikante Verbesserungen in einzelnen Teilen des MDS-UPDRS Teil III. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten in einer deutlich intensiveren und interdisziplinäreren Therapie innerhalb der PD-MCT begründet sein.

### **4.3. Quantitative Bewegungsmessung**

Ziel unserer Studie war es ferner in einem weiteren Schritt einen objektiven (quantitativen) Nachweis der Wirksamkeit der Ergotherapie bei IPS zu erbringen.

In früheren Studien wurden positive Therapie-Effekte der Ergotherapie auf die Kardinal-Symptome des IPS postuliert (siehe 1.7.4.). In unserer Studie erfolgte nun, zusätzlich zum MDS-UPDRS Teil III, eine Quantitative Bewegungsmessung. Im Gegensatz zum MDS-UPDRS Teil III, bei dem die Patienten aus ärztlicher Perspektive beurteilt werden, erfolgte bei der Quantitativen Bewegungsmessung die



Beurteilung der motorischen Einschränkungen auf eine objektive (quantitative) Weise ganz unabhängig von subjektiver ärztlicher Beurteilung.

### **4.3.1. PegBoard**

Innerhalb der objektiven (quantitativen) Messungen ergab sich nur im PegBoard-Test eine, allerdings nicht Gruppen-spezifische, signifikante Verbesserung bei der 1. Folgeuntersuchung im Vergleich zur Erstuntersuchung. Da diese jedoch auch bei der Kontroll-Gruppe vorlag, konnte sie nicht direkt mit der Ergotherapie in Zusammenhang gebracht werden. Es handelte es sich somit am ehesten um einen allgemeinen Lerneffekt. Ausserdem kann man davon ausgehen, dass die Patienten tendenziell bei der Erstuntersuchung aufgeregter waren als bei den folgenden Untersuchungen. Diese emotionale Aufregung (Nervosität) beeinflusst den Tremor (Gironell et al., 2018) und somit auch die Feinmotorik negativ. Bei verminderter Nervosität, wenn die Patienten sozusagen entspannter sind, resultierten als Erklärung für die signifikante Verbesserung bei der 1. Folgeuntersuchung zwangsläufig bessere Ergebnisse im PegBoard-Test.

An dieser Stelle muss zudem diskutiert werden, ob die PegBoard Messung tatsächlich in der Lage ist, eine (fein-) motorische Beeinträchtigung zu detektieren. In den zu diesem Zweck erfolgten Korrelations-Analysen, stellte sich tatsächlich eine hohe Korrelation mit der Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil III sowie dessen Faktor 4 (Finger-Tippen, Handbewegungen, Pronation/Supination der rechten Hand) dar. Dies lässt sich dadurch erklären, dass eine bessere (Fein-) Motorik der oberen Extremitäten mit großer Sicherheit zu einer schnelleren Zeit im PegBoard-Test führt. Nach den Ergebnissen dieser Studie eignet sich der PegBoard-Test also sehr gut zur Beurteilung der (fein-) motorischen Fertigkeiten von Patienten im Rahmen des IPS.

Zwischen dem PegBoard-Test und dem Faktor 2 (Ruhe-Tremor-Parameter) bestanden allerdings keine signifikanten Korrelationen. Zur

Beurteilung des Ruhe-Tremors scheint der Test mittels PegBoard demnach weniger gut geeignet. Bezüglich des (Ruhe-) Tremors stellt sich allerdings auch die Frage, inwieweit er die Patienten in ihrem Alltag überhaupt beeinträchtigt. Denn der für das IPS typische (Ruhe-) Tremor ist zwar stigmatisierend, verschwindet aber oder lässt zumindest bei Bewegung nach (Postuma et al., 2015). Er ist somit nach der klinischen Erfahrung häufig deutlich weniger belastend für die Patienten bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten als es die anderen Kardinal-Symptome (Bradykinese und Rigor) sind. Eine spezifische Beurteilung des Tremors steht somit für die Patienten möglicherweise nicht im Fokus ihrer motorischen Beeinträchtigungen.

### **4.3.2. Tremor- und Digitomotographie**

Die Messungen der Tremor- und Digitomotographie nach der Ergotherapie-Behandlung ergaben keine signifikanten Verbesserungen im Sinne eines positiven Therapie-Effekts. Die in der Vergangenheit bereits postulierten positiven Therapie-Effekte zeigten sich aktuell in der Quantitativen Bewegungsmessung nicht. Ein Grund hierfür könnte sein, dass unser relativ einheitliches Mess-Protokoll nicht gut geeignet war, um eine individuelle Verbesserung nach einem individuellen Therapie-Ansatz im Rahmen der Ergotherapie widerzuspiegeln. Vermutlich ist es mit der Quantitativen Bewegungsmessung nicht möglich, speziell Aspekte der ADL in ihrer ganzen Komplexität zu erfassen.

Erneut ist hier die Frage zu stellen, inwiefern die Tremor- und Digitomotographie geeignet ist, um motorische Defizite bei Parkinson zu detektieren. Diesbezüglich zeigte sich eine hohe Korrelation der Tremormotographie mit dem aktuellen klinischen Goldstandard zur Bewertung des Tremors (Faktor 2 des MDS UPDRS Teil III). Daraus ergibt sich, dass der dreidimensionale Ansatz der Tremormotographie gut geeignet ist, den Tremor, als eines der Kardinal-Symptome im Rahmen der Parkinson-Erkrankung, zu erkennen. Die Ergebnisse

unserer Studie zeigen, dass die Tremormotographie der Quantitativen Bewegungsmessung ein valides Instrument zur Beurteilung des Tremors ist. Daher könnte die Tremormotographie in Zukunft nützlich sein, um Behandlungs-Effekte zu bewerten, die sich speziell auf die Verbesserung des Tremors konzentrieren.

Hingegen ließen sich in unserer Studie die Ergebnisse von Maetzler et al (Maetzler et al., 2015) für die Digitomotographie (Schnelles Fingertippen / Metronom Tippen) nicht reproduzieren. Angesichts der mehrheitlich milden Symptomatik unserer Probanden könnte dies darauf hindeuten, dass die Digitomotographie möglicherweise für die Beurteilung der Feinmotorik in frühen Stadien des IPS nicht ideal ist. Studien mit ähnlichem Design bei Parkinson-Patienten mit stärkerer Symptom-Ausprägung bzw. bereits längerem Krankheitsverlauf könnten möglicherweise diesbezüglich noch genauere Erkenntnisse liefern.

Des Weiteren korrelierte die Standardabweichung der Variabilität der Tipp-Abweichung vom vorgegebenen Rhythmus auf mittlerem Signifikanzniveau mit dem Faktor 2 des MDS-UPDRS Teil III. Eine Erklärung hierfür könnte möglicherweise sein, dass sich der Tremor innerhalb der Messungen von unterschiedlicher Ausprägung (bezüglich Frequenz, Amplitude, Konstanz) zeigte. Folglich könnte die Digitomotographie (Standardabweichung der Variabilität der Tipp-Abweichung vom vorgegebenen Rhythmus) in Zukunft zur objektiven und quantitativen Beurteilung der, in Faktor 2 des MDS-UPDRS Teil III enthaltenen, Ruhe-Tremor-Parameter dienen.

Speziell zur objektiven Beurteilung von spezifischen motorischen Symptomen im Rahmen des IPS ist die Quantitative Bewegungsmessung sehr vielversprechend. Im Gegensatz zur subjektiven ärztlich-klinischen Beurteilung wird bei der Quantitativen Bewegungsmessung zusätzlich das Problem der Interrater-Variabilität vermieden. Problematisch ist jedoch, dass sie die individuellen Behandlungseffekte von Ergotherapie insgesamt nicht gut widerzuspiegeln.

#### **4.4. Bewertung der Diskrepanz zwischen subjektiver Einschätzung des Patienten und des Arztes sowie objektiver quantitativer Bewegungsmessung**

Insgesamt zeigte sich in dieser Studie weiterhin eine Diskrepanz zwischen dem subjektiven Empfinden der Patienten einerseits und der objektiven (quantitativen) Bewertung sowie klinischen-ärztlichen Beurteilung andererseits. Daraus ergibt sich die grundsätzliche Frage, ob die Ergotherapie wirklich eine wirksame Therapie zur Verbesserung von Einschränkungen im Rahmen des IPS darstellt, oder ob die subjektive Wahrnehmung lediglich Ausdruck eines Placebo-Effekts oder einer vermehrten Zuwendung im Rahmen der Therapie ist.

Zur Beantwortung dieser Frage lohnt es sich, die derzeit als Goldstandard geltende Beurteilungs-Skala MDS-UPDRS neu, und vor allem auch aus einer anderen Perspektive genauer, zu betrachten und zu bewerten. Der Fokus des MDS-UPDRS Teil II liegt auf einer Beurteilung der subjektiv erlebten Einschränkungen innerhalb der ADL seitens der Patienten. Der MDS-UPDRS Teil III hingegen fokussiert sich auf die motorischen (Kardinal-) Symptome des IPS ungeachtet ihrer Relevanz für die ADL. Der Behandlungsschwerpunkt der Ergotherapie liegt in erster Linie auf einer Verbesserung der Einschränkungen der ADL und somit auch auf dem Erhalt der Selbstständigkeit. Diese unterschiedlichen Schwerpunkte der Ergotherapie einerseits und des MDS-UPDRS andererseits haben zur Folge, dass sich eine Beurteilung der Ergotherapie-Effekte durch diese Bewertungs-Skala als schwierig erweist. Demnach wäre es zur umfassenden Beurteilung der Wirksamkeit von Ergotherapie wichtig, zusätzlich eine Bewertung der ADL aus ärztlicher Sicht durchzuführen.

Die subjektive Bewertung der Ergotherapie seitens der Patienten war in unserer Studie mehrheitlich sehr positiv. Im Gegensatz zu dieser relativ einheitlichen positiven Beurteilung ergaben sich jedoch bei

genauerem Hinsehen große individuelle Unterschiede. Mit ihrer positiven Einschätzung bezogen sich die Patienten nämlich auf ein weites Spektrum verschiedener Einschränkungen im Bereich der ADL, verschiedener Symptome und (fein-) motorischer Defizite. Häufig genannte Verbesserungen betrafen dabei das Gangbild, die Handschrift und die Feinmotorik. Aber auch eine Verbesserung des Musizierens, eine Verbesserung der Körperhaltung oder eine Verminderung des Tremors wurden genannt. Dies zeigt den individuellen Fokus der Patienten in gleicher Weise wie den dafür notwendigen spezifischen Therapie-Ansatz, mit dem die Ergotherapie sich gezielt nach den Bedürfnissen der Patienten richtet und ganz unterschiedliche Funktionen einer Bewegung gezielt trainiert.

Daraus wird der individuelle Therapie-Ansatz der Ergotherapie deutlich. Dieser sollte die Ausführung, der individuell am meisten beeinträchtigten Tätigkeiten des einzelnen Patienten fokussieren und gezielt verbessern, um dadurch dessen Selbstständigkeit und Unabhängigkeit trotz vorhandener Einschränkungen im Alltag möglichst lange zu bewahren. Im Rahmen der Gesamtpunktzahlen der einzelnen MDS-UPDRS-Teile sind viele verschiedene Symptome und Einschränkungen im Bereich der ADL, die charakteristischerweise im Rahmen des IPS vorkommen, jeweils zu gleichen Anteilen enthalten. Die einzelnen Aspekte sind dabei alle zu gleichen Anteilen gewichtet. Eine spezifische, individuelle Gewichtung der individuell als am stärksten belastendsten Einschränkungen im Alltag ist darin nicht enthalten. Individuelle Therapie-Ziele und Behandlungs-Effekte werden damit nicht berücksichtigt und vor allem auch nicht entsprechend dem individuellen Ausmaß der Einschränkungen bewertet. Aus dieser Perspektive betrachtet sind die MDS-UPDRS-Gesamtpunktzahlen in ihrer Gesamtheit für die Bewertung einzelner, individueller Behandlungseffekte nicht gut geeignet.

Individuelle Therapie-Ansätze und somit auch individuelle Therapie-Effekte spielen jedoch in der nicht-pharmakologischen Therapie

des IPS und speziell auch in der Ergotherapie eine zentrale Rolle. Die Stärke und auch der Anspruch der Ergotherapie in der Einzel-Therapie ist es, eben auf jeden Patienten und dessen Bedürfnisse individuell eingehen zu können. Das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen im Verlauf der Studie ist möglicherweise auch dadurch bedingt.

Um gezielt bestimmte Konstellationen von Einschränkungen und Symptomen innerhalb der vorgegebenen Möglichkeiten des MDS-UPDRS zu bewerten, wurden in dieser Studie einzelne, definierte Faktoren des MDS-UPDRS verwendet (siehe 2.6.1.). In Faktor 1 des MDS-UPDRS Teil II sind beispielsweise das Sprechen und die Handschrift enthalten. Im Rahmen allgemeiner therapeutischer Maßnahmen und speziell auch bei der Ergotherapie bedürfen einzelne Elemente innerhalb der Faktoren (beispielsweise auch innerhalb des Faktors 1) ganz unterschiedlicher Therapie-Ansätze. Angesichts dieser unterschiedlichen Therapie-Ansätze stellt sich jedoch die Frage, inwieweit diese Faktoren im Rahmen der Beurteilung von gemeinsamen Therapie-Effekten genutzt werden können.

### **4.5. Limitationen der Studie**

Diese Studie unterliegt mehreren Einschränkungen. Zu allererst ist dabei die kleine Stichprobengröße der Gruppen zu nennen. Es stellte sich im Rahmen der Rekrutierung heraus, dass es mitunter schwierig war, für die Studie geeignete Probanden zu finden. Das Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Tübingen umfasst ganz Baden-Württemberg bzw. große Teile des süddeutschen Raumes mit dementsprechend langen Anfahrtswegen zum Klinikum. Der Aufwand einer Teilnahme an unserer Studie war somit, aufgrund der zurückzulegenden Wegstrecke, für manchen geeigneten Patienten einfach zu groß (siehe 3.1.).

Des Weiteren erhalten die meisten Patienten mit IPS, die sich in der Parkinson-Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen vorstellen

die Empfehlung zur Durchführung von Ergotherapie mit Rezeptierung derselben. Dies hat zur Folge, dass die meisten Patienten, bei denen Ergotherapie indiziert ist, diese auch bereits erhalten. Patienten mit längerem Krankheitsverlauf und dementsprechend meist ausgeprägter Symptomatik waren deswegen aufgrund ihres IPS bereits in ergotherapeutischer Behandlung. Somit erfüllten sie nicht die Einschluss-Kriterien der Studie und mussten aus der Studie ausgeschlossen werden (siehe 2.5.2.). Dies war ein weiterer Grund, weshalb es nicht gelang, eine größere Zahl an Patienten mit IPS und gleichzeitiger Indikation zur Ergotherapie für die Studie zu rekrutieren.

Aus dem mehrheitlich relativ kurzen Krankheitsverlauf unserer Probanden und der deswegen meist nur milden Symptom-Ausprägung ergab sich noch ein weiterer problematischer Aspekt. Die Mehrzahl der Probanden wies zu Beginn der Studie relativ niedrige MDS-UPDRS-Punktzahlen auf. Dies ist durch eine geringe Symptom-Ausprägung bei meist relativ kurzem Krankheitsverlauf zu erklären. Bei Patienten mit längerem Krankheitsverlauf und dementsprechend stärkerer Symptomatik hätten sehr wahrscheinlich höhere MDS-UPDRS-Punktzahlen vorgelegen. Höhere MDS-UPDRS-Werte zu Beginn der Studie hätten möglicherweise zu einer stärkeren Verbesserung durch die Ergotherapie, zu deutlicheren Therapie-Effekten und dadurch auch zu signifikanteren Ergebnissen geführt. Um dies genauer zu untersuchen, wären in Zukunft ähnliche Studien sinnvoll, in die Patienten mit längerem Krankheitsverlauf und stärkerer Symptom-Ausprägung eingeschlossen werden.

Das Studien-Design war auf 10 Ergotherapie-Einheiten zu je 60 Minuten mit einer Therapie-Frequenz einmal pro Woche ausgelegt. Auch wenn die Patienten, die unter ergotherapeutischer Anleitung erlernten Übungen, zwischen den einzelnen Therapie-Einheiten selbstständig im häuslichen Umfeld durchführen sollten, bestand aufgrund des Studien-Designs ein relativ großes Zeit-Intervall zwischen den einzelnen Therapie-Terminen. Es zeigte sich in der Studie im Rahmen dieses

Therapie-Intervalls ein, an niedrigeren Gesamtpunktzahlen des MDS-UPDRS Teil II bei der 1. und 2. Folgeuntersuchung ersichtlicher, positiver und auch nachhaltiger Effekt der Ergotherapie. Interessant für künftige Studien wäre es, ob eine höhere Therapie-Frequenz möglicherweise zu einem stärkeren Therapie-Effekt und auch zu größerer Nachhaltigkeit führen würde. Bei Patienten mit längerem Krankheitsverlauf und stärkerer Symptom-Ausprägung könnte man dies beispielsweise auch im Rahmen einer stationären Rehabilitationsmaßnahme, mit dementsprechend höherer Therapie-Frequenz, untersuchen.

Die Patienten sollten ihre einzelnen Untersuchungstermine im Rahmen der Studie während ihrer „On-Phase“ durchführen. Dementsprechend wurde versucht, die Termine jeweils zu ähnlichen Tageszeiten zu vereinbaren. Es galt, Abweichungen hinsichtlich des Zeitpunkts der Medikamenten-Einnahme möglichst zu vermeiden. Dies gelang jedoch aus terminlichen Gründen seitens der Patienten aber auch mitunter Seitens der Ärzte nicht immer. Daraus ergaben sich geringfügige Unterschiede bezüglich der Tageszeit aber auch bezüglich der „On/Off-Phasen“. Auch gelang es aus ethischen Gründen nicht bei allen Patienten, die Parkinson-Medikation während des Zeitraums der Studie nicht zu verändern. Bei Aggravation ihrer Symptomatik mussten die Medikamente mitunter auch während der Studie angepasst werden. Letzteres wurde im Rahmen der Analysen als Kovariante beachtet. Trotzdem gilt es bei der Interpretation der Ergebnisse, die bezüglich der Medikamenten-Einnahme unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte ebenso zu berücksichtigen wie die Anpassung der Medikation während der Studie.

Ähnlich wie in früheren Studien konnte ein Placebo-Effekt in der Ergotherapie-Gruppe letztendlich nicht ausgeschlossen werden.

In der Vergangenheit bereits aufgrund des IPS erhaltene Ergotherapie galt, wie bereits erwähnt, als Ausschluss-Kriterium bei der Patienten-Rekrutierung. Logopädie und Physiotherapie jedoch sollten die Patienten während der Studie wie gewohnt weiter durchführen, sollten



sie diese Therapie bereits im Vorfeld der Studie erhalten haben. Dementsprechend könnten positive Therapie-Effekte, wie beispielsweise Verbesserungen des Gangbilds, auch ursächlich mit gleichzeitig erhaltener Physiotherapie zusammenhängen. Überwiegend bewerteten die Patienten die Ergotherapie als sehr positiv (siehe 3.5.). Dies lässt möglicherweise den Rückschluss zu, dass die Probanden subjektiv, auch im Sinne eines Rosenthal-Effekts (siehe Seite 30), der Meinung waren, motorische Verbesserungen während der Studie seien eine Wirkung der Ergotherapie. Ausserdem fand die Evaluierung der Ergotherapie für alle Probanden ganz am Ende der Studie im Rahmen der 2. Folgeuntersuchung statt. Das Zeit-Intervall zwischen Durchführung der Ergotherapie und Bewertung derselben war demnach in der Ergotherapie-Gruppe länger als in der Kontroll-Gruppe. Dies könnte eine subjektiv andere Bewertung der Ergotherapie im Vergleich beider Studien-Gruppen zur Folge haben.

### **4.6. Ausblick**

Abschließend stellt sich angesichts der Ergebnisse dieser Studie die Frage, ob die derzeit verwendeten standardisierten Bewertungsskalen zur Beurteilung positiver Therapie-Effekte im Rahmen des IPS nach Durchführung individueller ergotherapeutischer Maßnahmen wirklich geeignet sind. Aufgrund der Diskrepanz zwischen subjektiver Bewertung der ADL seitens der Patienten und der klinisch-neurologischen Untersuchung ärztlicherseits scheint es von hoher Relevanz zu sein, eine zusätzliche, klinisch-basierte Bewertung funktioneller Beeinträchtigungen im Rahmen der ADL in die Beurteilungen mit einzubeziehen. Dies ist bereits in anderen Skalen wie beispielsweise der Unified Dyskinesia Rating Scale implementiert (Goetz, Nutt, & Stebbins, 2008).

Ausgehend von den Ergebnissen der Quantitativen Bewegungsmessung gelang es, analog zu früheren nicht-

pharmakologischen Studien, aktuell in dieser Studie nicht, den Behandlungserfolg von Ergotherapie ausreichend und vor allem auch objektiv zu erfassen.

Um dies in Zukunft bewerkstelligen zu können, wäre es sinnvoll zu gleichen Anteilen eine ausgewogene Bewertung aus der Perspektive der Patienten einerseits und aus ärztlicher sowie therapeutischer Sichtweise andererseits zu generieren. Dies sollte in erster Linie eine Bewertung der Einschränkungen der ADL und darüberhinausgehend in einem weiteren Schritt auch noch eine Bewertung der motorischen Defizite direkt umfassen. Allerdings besteht die Herausforderung genau darin, eine Verbindung zwischen den Einschränkungen im Alltag (ADL) einerseits und den motorischen Defiziten (Symptome) andererseits herzustellen. Subjektive Bewertungsskalen sollten dabei durch möglichst objektive ergänzt werden.

Passend zur individualisierten Medizin, wie sie derzeit in allen Bereichen der Medizin gefördert wird, sollte des Weiteren eine spezifische Bewertung der individuellen Symptom-Belastung, mit unterschiedlicher Gewichtung, der den Alltag am meisten einschränkenden Beschwerden, erfolgen. Solche, bereits in klinischen Studien im Rahmen des IPS benutzte Skalen sind beispielsweise „The Canadian Occupational Performance Measure for patients` s evaluation of daily living activities“ (subjektiv, individualisiert) (Law et al., 1990) und „The Continous-Scale physical functional performance test“ (objektiv, nicht individualisiert) (Cress, Petrella, Moore, & Schenkman, 2005; Hearty, Schenkman, Kohrt, & Cress, 2007). Darin sind subjektive Beurteilungen ebenso enthalten wie objektive. Darüber hinaus wird in ihnen auch individuellen Aspekten Beachtung geschenkt.

Des Weiteren liegt seit ein einigen Jahren das Augenmerk vermehrt auch auf den nicht motorischen Symptomen im Rahmen des IPS (unter anderem auf kognitiven Defiziten oder Depression). Wie belastend diese NMS für die Patienten und deren Angehörigen sind, wird im klinischen Alltag apparent. In aktuellen Studien wurden bereits

positive Effekte der Ergotherapie mit speziellem Fokus auf die psychosozialen Belange der Patienten beobachtet (Coleman, Driver, Parker, & Lovell, 2019).

Unter diesem Aspekt lohnt es sich, nochmals die positive Evaluierung der Ergotherapie seitens der Patienten sowie die signifikant niedrigere Gesamtpunktzahl des MDS-UPDRS Teil II nach Durchführung der Ergotherapie zu betrachten. In beiden Bewertungen lagen seitens der Patienten eine sehr positive Wahrnehmung bzw. ein positiver Therapie-Effekt vor. Das IPS bringt für die Patienten im Alltag deutliche motorische Einschränkungen und Behinderungen mit sich.

In diesem Zusammenhang möchte ich an die einleitenden Worte des 80-jährigen Parkinson-Patienten erinnern: „Für jede noch so simpel erscheinende Tätigkeit im Alltag benötige ich nun so viel mehr Zeit als früher, dass mich ständig das Gefühl beschleicht, der Tag habe nicht genug Stunden, um alles zu erledigen.“ Solche Einschränkungen und Gedanken führen automatisch zu vermindertem Selbstbewusstsein und in einem weiteren Schritt, wenn man Tag für Tag mit seinen eigenen motorischen Einschränkungen konfrontiert wird, möglicherweise auch zu negativer Beeinflussung der Stimmungslage.

In bisherigen Studien war es schwierig, eine einheitliche Prävalenzrate depressiver Störungen im Rahmen des IPS zu ermitteln (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarland, & Leentjens, 2008). Beispielsweise wurde in einer Meta-Analyse von Reijnders et al. eine Prävalenzrate von 35% für klinisch signifikante depressive Symptome angegeben. Dies zeigt den Stellenwert, den die Stimmungslage gerade auch im Rahmen des IPS besitzt. Eine subjektiv wahrgenommene Verbesserung der ADL stärkt das Selbstvertrauen, schenkt einem den Glauben an seine eigenen Fähigkeiten und sorgt für ein besseres Selbstvertrauen und für eine bessere Stimmung. Dadurch können depressive Symptome positiv beeinflusst werden und somit in einem weiteren Schritt auch zu einer Steigerung der individuellen Lebensqualität der Patienten beitragen.

Die große Stärke der Ergotherapie liegt zum einen in ihrer Individualität. Diese ermöglicht es, während der Therapie speziell auf die spezifischen (individuellen) Beschwerden des Patienten mit den damit verbundenen individuellen Einschränkungen im Alltag gezielt eingehen zu können. Zum anderen hat die Ergotherapie aber auch einen ganzheitlichen Therapie-Ansatz. Positive Effekte auf die Kognition oder die Stimmungslage führen so indirekt zur Verbesserung der Motorik und zu weniger Einschränkungen der ADL bzw. besserer Teilhabe im Leben.

In Zukunft sollte es damit möglich sein, die großen Stärken der Ergotherapie, nämlich deren Individualität mit Fokus auf die spezifischen Beschwerden auch mit den damit verbundenen individuellen Einschränkungen jedes Patienten im Alltag einerseits sowie deren ganzheitlichen Aspekt andererseits, gezielt beurteilen zu können.

## 5. Zusammenfassung

Mit einer Prävalenz von ca. 100-300 pro 100.000 Einwohnern ist das IPS eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, deren Bedeutung im Rahmen des demographischen Wandels weiter zunimmt.

Neben der rein medikamentösen Therapie gewinnt in den letzten Jahren zunehmend ein interdisziplinäres Therapie-Konzept an Bedeutung. Das Ziel vieler nicht-pharmakologischer Therapie-Ansätze liegt häufig in einer Verbesserung der ADL, wohingegen die medikamentöse Therapie in erster Linie auf die Linderung der (Kardinal)-Symptome ausgerichtet ist.

Ziel dieser explorativen, klinischen Studie war, die Wirksamkeit von Ergotherapie als wichtiges und bereits international anerkanntes Therapie-Konzept im Rahmen des IPS zu untersuchen. Die subjektiven Bewertungen seitens der Probanden und aus ärztlicher Perspektive wurden dabei durch objektive (quantitative) Bewegungsmessungen ergänzt.

Insgesamt stimmt diese Studie mit früheren klinischen Studien überein und zeigt eine individuelle Verbesserung der ADL aus der Sicht der Patienten im Rahmen des MDS-UPDRS Teil II und in der freien Selbsteinschätzung. Aus ärztlicher Perspektive ließen sich jedoch, ähnlich wie in bisherigen Studien, mittels Beurteilung durch den MDS-UPDRS Teil III ebenso wenig signifikante Verbesserungen nachweisen wie in der Quantitativen Bewegungsmessung.

Die Diskrepanz zwischen der Selbstwahrnehmung der Patienten mit Fokussierung auf die funktionellen Beeinträchtigungen im Alltag einerseits und der ärztlichen klinisch-basierten Bewertung mit Fokussierung auf die motorischen Kardinalsymptome andererseits, blieb also bestehen. Sie stellt damit die aktuell als Goldstandard geltenden

Bewertungsbögen als mögliche Ergebnis-Parameter für nicht pharmakologische, klinische Studien in Frage, da diese aktuell noch in erster Linie auf die Verbesserung der Kardinal-Symptome ausgerichtet sind.

Wünschenswert zur Beurteilung eines ebenso individuell wie ganzheitlich ausgerichteten Ergotherapie-Effekts, wären im Zeitalter individualisierter sowie interdisziplinärer Medizin Beurteilungs-Skalen, die sowohl die Perspektive der Patienten als auch die der Ärzte repräsentieren und die trotzdem möglichst objektiv und individuell sind.

## 6. Literaturverzeichnis

- Araki, I., & Kuno, S. (2000). Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *68*(4), 429-433.
- Bandmann, O., Weiss, K. H., & Kaler, S. G. (2015). Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*, *14*(1), 103-113. doi:10.1016/s1474-4422(14)70190-5
- Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2009). Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, *45*(8), 915-921. doi:10.1016/j.cortex.2008.11.010
- Bechtel, N., Scahill, R. I., Rosas, H. D., Acharya, T., van den Bogaard, S. J., Jauffret, C., . . . Reilmann, R. (2010). Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology*, *75*(24), 2150-2160. doi:10.1212/WNL.0b013e3182020123
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Berg, D. (2006). In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography--a new approach for early detection of substantia nigra damage. *J Neural Transm (Vienna)*, *113*(6), 775-780. doi:10.1007/s00702-005-0447-5
- Berg, D., Behnke, S., Seppi, K., Godau, J., Lerche, S., Mahlknecht, P., . . . Poewe, W. (2013). Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*, *28*(2), 216-219. doi:10.1002/mds.25192
- Berg, D., Godau, J., Riederer, P., Gerlach, M., & Arzberger, T. (2010). Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm (Vienna)*, *117*(11), 1287-1292. doi:10.1007/s00702-010-0504-6
- Berg, D., Lang, A. E., Postuma, R. B., Maetzler, W., Deuschl, G., Gasser, T., . . . Stern, M. (2013). Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol*, *12*(5), 514-524. doi:10.1016/s1474-4422(13)70047-4
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., . . . Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, *29*(4), 454-462. doi:10.1002/mds.25844
- Bloem, B. R., de Vries, N. M., & Ebersbach, G. (2015). Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, *30*(11), 1504-1520. doi:10.1002/mds.26363
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2016). Potential Pathways of Abnormal Tau and alpha-Synuclein Dissemination in Sporadic Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *8*(11). doi:10.1101/cshperspect.a023630
- Brockmann, K., & Berg, D. (2017). [New therapy approaches for Parkinson's disease]. *Nervenarzt*, *88*(4), 391-396. doi:10.1007/s00115-017-0299-x

- Brockmann, K., & Lohmann, K. (2017). [Genetic risk variants in Parkinson's disease and other movement disorders]. *Nervenarzt*. doi:10.1007/s00115-017-0348-5
- Brooks, C., Eden, G., Chang, A., Demanuele, C., Kelley Erb, M., Shaafi Kabiri, N., . . . Thomas, K. (2018). Quantification of discrete behavioral components of the MDS-UPDRS. *J Clin Neurosci*. doi:10.1016/j.jocn.2018.10.043
- Brooks, C., Eden, G., Chang, A., Demanuele, C., Kelley Erb, M., Shaafi Kabiri, N., . . . Thomas, K. (2019). Quantification of discrete behavioral components of the MDS-UPDRS. *J Clin Neurosci*, 61, 174-179. doi:10.1016/j.jocn.2018.10.043
- Broussolle, E., Krack, P., Thobois, S., Xie-Brustolin, J., Pollak, P., & Goetz, C. G. (2007). Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord*, 22(7), 909-914. doi:10.1002/mds.21484
- Buhmann, C., Rizos, A., Emmans, D., & Jost, W. H. (2016). [Intercultural adaptation of the AIMS in German language: A scale for abnormal involuntary movements]. *Nervenarzt*, 87(4), 411-417. doi:10.1007/s00115-016-0099-8
- Ceballos-Baumann, A. (2013). [Pharmacotherapy of Parkinson's disease]. *MMW Fortschr Med*, 155(8), 49-51. doi:10.1007/s15006-013-0640-7
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235-245. doi:10.1016/s1474-4422(06)70373-8
- Clarke, C. E., Furnston, A., Morgan, E., Patel, S., Sackley, C., Walker, M., . . . Wheatley, K. (2009). Pilot randomised controlled trial of occupational therapy to optimise independence in Parkinson's disease: the PD OT trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(9), 976-978. doi:10.1136/jnnp.2007.138586
- Clarke, C. E., Patel, S., Ives, N., Rick, C. E., Dowling, F., Woolley, R., . . . Group, P. R. C. (2016). Physiotherapy and Occupational Therapy vs No Therapy in Mild to Moderate Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 73(3), 291-299. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4452
- Coleman, A. A., Driver, C., Parker, J. K., & Lovell, G. P. (2019). Occupational therapists' perceptions of psychosocial strategies for clients with Parkinson's disease. *Nurs Health Sci*, 21(4), 479-486. doi:10.1111/nhs.12625
- Collier, T. J., Kanaan, N. M., & Kordower, J. H. (2017). Aging and Parkinson's disease: Different sides of the same coin? *Mov Disord*. doi:10.1002/mds.27037
- Connor, K. M., Kobak, K. A., Churchill, L. E., Katzelnick, D., & Davidson, J. R. (2001). Mini-SPIN: A brief screening assessment for generalized social anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 14(2), 137-140.
- Craig, L. H., Svircev, A., Haber, M., & Juncos, J. L. (2006). Controlled pilot study of the effects of neuromuscular therapy in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21(12), 2127-2133. doi:10.1002/mds.21132
- Cress, M. E., Petrella, J. K., Moore, T. L., & Schenkman, M. L. (2005). Continuous-scale physical functional performance test: validity, reliability, and sensitivity of data for the short version. *Phys Ther*, 85(4), 323-335.



- 
- de Vries, N. M., Sturkenboom, I. H., & Bloem, B. R. (2016). Physiotherapy and Occupational Therapy and Mild to Moderate Parkinson Disease. *JAMA Neurol*, *73*(7), 893-894. doi:10.1001/jamaneurol.2016.1277
- deSouza, R. M., Moro, E., Lang, A. E., & Schapira, A. H. (2013). Timing of deep brain stimulation in Parkinson disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol*, *73*(5), 565-575. doi:10.1002/ana.23890
- Deuschl, G., Bain, P., & Brin, M. (1998). Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*, *13 Suppl 3*, 2-23.
- Devlin, N. J., & Brooks, R. (2017). EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy*, *15*(2), 127-137. doi:10.1007/s40258-017-0310-5
- Elbaz, A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., . . . Rocca, W. A. (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*, *55*(1), 25-31.
- Endo, T., Hamasaki, T., Okuno, R., Yokoe, M., Fujimura, H., Akazawa, K., & Sakoda, S. (2013). Parkinsonian rigidity shows variable properties depending on the elbow joint angle. *Parkinsons Dis*, *2013*, 258374. doi:10.1155/2013/258374
- Endo, T., Yoshikawa, N., Fujimura, H., & Sakoda, S. (2015). Parkinsonian Rigidity Depends on the Velocity of Passive Joint Movement. *Parkinsons Dis*, *2015*, 961790. doi:10.1155/2015/961790
- Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, *114* ( Pt 5), 2283-2301.
- Fenelon, G. (2003). [Secondary parkinsonian syndromes]. *Rev Neurol (Paris)*, *159*(5 Pt 2), 3s39-49.
- Ferguson, L. W., Rajput, A. H., & Rajput, A. (2016). Early-onset vs. Late-onset Parkinson's disease: A Clinical-pathological Study. *Can J Neurol Sci*, *43*(1), 113-119. doi:10.1017/cjn.2015.244
- Ferrazzoli, D., Ortelli, P., Zivi, I., Cian, V., Urso, E., Ghilardi, M. F., . . . Frazzitta, G. (2018). Efficacy of intensive multidisciplinary rehabilitation in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *89*(8), 828-835. doi:10.1136/jnnp-2017-316437
- Fogel, B. L., Clark, M. C., & Geschwind, D. H. (2014). The neurogenetics of atypical parkinsonian disorders. *Semin Neurol*, *34*(2), 217-224. doi:10.1055/s-0034-1381738
- Forno, L. S. (1996). Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, *55*(3), 259-272.
- Gaenslen, A., Wurster, I., Brockmann, K., Huber, H., Godau, J., Faust, B., . . . Berg, D. (2014). Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol*, *21*(5), 766-772. doi:10.1111/ene.12382
- Gage, H., & Storey, L. (2004). Rehabilitation for Parkinson's disease: a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil*, *18*(5), 463-482. doi:10.1191/0269215504cr764oa
- Gagne, J. J., & Power, M. C. (2010). Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology*, *74*(12), 995-1002. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d5a4a3

- Gasser, T. (1998). Genetics of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 44(3 Suppl 1), S53-57.
- Gasser, T. (2015). Usefulness of Genetic Testing in PD and PD Trials: A Balanced Review. *J Parkinsons Dis*, 5(2), 209-215. doi:10.3233/jpd-140507
- Gauthier, L., Dalziel, S., & Gauthier, S. (1987). The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther*, 41(6), 360-365.
- Giladi, N., Kao, R., & Fahn, S. (1997). Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord*, 12(3), 302-305. doi:10.1002/mds.870120307
- Gironell, A., Pascual-Sedano, B., Aracil, I., Marin-Lahoz, J., Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2018). Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification. *Parkinsons Dis*, 2018, 4327597. doi:10.1155/2018/4327597
- Goetz, C. G., Nutt, J. G., & Stebbins, G. T. (2008). The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord*, 23(16), 2398-2403. doi:10.1002/mds.22341
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., . . . Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19(9), 1020-1028. doi:10.1002/mds.20213
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170. doi:10.1002/mds.22340
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . Movement Disorder Society, U. R. T. F. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170. doi:10.1002/mds.22340
- Goldman, S. M. (2014). Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 54, 141-164. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937
- Groger, A., Bender, B., Wurster, I., Chadzynski, G. L., Klose, U., & Berg, D. (2013). Differentiation between idiopathic and atypical parkinsonian syndromes using three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(6), 644-649. doi:10.1136/jnnp-2012-302699
- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J., Leenders, K. L., Eshuis, S., . . . Horstink, M. W. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(8), 819-824. doi:10.1136/jnnp.2006.103788
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., . . . Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(7), 490-494. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.12.005

- 
- Hall, T. O., Wan, J. Y., Mata, I. F., Kerr, K. F., Snapinn, K. W., Samii, A., . . . Edwards, K. L. (2013). Risk prediction for complex diseases: application to Parkinson disease. *Genet Med, 15*(5), 361-367. doi:10.1038/gim.2012.109
- Hearty, T. M., Schenkman, M. L., Kohrt, W. M., & Cress, M. E. (2007). Continuous scale physical functional performance test: appropriateness for middle-aged adults with and without Parkinson's disease. *J Neurol Phys Ther, 31*(2), 64-70. doi:10.1097/NPT.0b013e3180676afa
- Heinzel, S., Berg, D., Binder, S., Ebersbach, G., Hickstein, L., Herbst, H., . . . Amelung, V. (2018). Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol, 9*, 500. doi:10.3389/fneur.2018.00500
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology, 17*(5), 427-442.
- Honey, C. R., Hamani, C., Kalia, S. K., Sankar, T., Picillo, M., Munhoz, R. P., . . . Panisset, M. (2017). Deep Brain Stimulation Target Selection for Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci, 44*(1), 3-8. doi:10.1017/cjn.2016.22
- Hornykiewicz, O. (2010). A brief history of levodopa. *J Neurol, 257*(Suppl 2), S249-252. doi:10.1007/s00415-010-5741-y
- Hubsher, G., Haider, M., & Okun, M. S. (2012). Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology, 78*(14), 1096-1099. doi:10.1212/WNL.0b013e31824e8f0d
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 55*(3), 181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181
- Jackson, A. (2019). Aids for activities of daily living in people with Parkinson's disease. *Br J Community Nurs, 24*(5), 229-232. doi:10.12968/bjcn.2019.24.5.229
- Jann, M. W. (2011). Advanced strategies for treatment of Parkinson's disease: the role of early treatment. *Am J Manag Care, 17 Suppl 12*, S315-321.
- Jansa, J., & Aragon, A. (2015). Living with Parkinson's and the Emerging Role of Occupational Therapy. *Parkinsons Dis, 2015*, 196303. doi:10.1155/2015/196303
- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., & Hyman, N. (1997). The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing, 26*(5), 353-357.
- Jenner, P., Morris, H. R., Robbins, T. W., Goedert, M., Hardy, J., Ben-Shlomo, Y., . . . Brooks, D. (2013). Parkinson's disease--the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *J Parkinsons Dis, 3*(1), 1-11. doi:10.3233/jpd-130175
- Jesic, M. P., Jesic, A., Filipovic, J. B., & Zivanovic, O. (2012). Extrapiramidal syndromes caused by antipsychotics. *Med Pregl, 65*(11-12), 521-526.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep, 14*(6), 540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540

- Jost, W. H., & Schimrigk, K. (1991). Constipation in Parkinson's disease. *Klin Wochenschr*, *69*(20), 906-909.
- Keller, S., Kessler, T., Meuser, T., Fogel, W., Bremen, D., & Jost, W. H. (2003). [Analysis of direct costs in therapy of Parkinson disease]. *Nervenarzt*, *74*(12), 1105-1109. doi:10.1007/s00115-003-1582-6
- Kletzel, S. L., Hernandez, J. M., Miskiel, E. F., Mallinson, T., & Pape, T. L. (2017). Evaluating the performance of the Montreal Cognitive Assessment in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *37*, 58-64. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.01.012
- Lamberti, P., Armenise, S., Castaldo, V., de Mari, M., Iliceto, G., Tronci, P., & Serlenga, L. (1997). Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur Neurol*, *38*(4), 297-301.
- Larson, P. S. (2014). Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics*, *11*(3), 465-474. doi:10.1007/s13311-014-0274-1
- Law, M., Baptiste, S., McColl, M., Opzoomer, A., Polatajko, H., & Pollock, N. (1990). The Canadian occupational performance measure: an outcome measure for occupational therapy. *Can J Occup Ther*, *57*(2), 82-87. doi:10.1177/000841749005700207
- Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., & Hoglinger, G. U. (2016). The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*, *113*(5), 61-69. doi:10.3238/arztebl.2016.0061
- Lill, C. M., & Klein, C. (2017). [Epidemiology and causes of Parkinson's disease]. *Nervenarzt*, *88*(4), 345-355. doi:10.1007/s00115-017-0288-0
- Lindgren, P., von Campenhausen, S., Spottke, E., Siebert, U., & Dodel, R. (2005). Cost of Parkinson's disease in Europe. *Eur J Neurol*, *12 Suppl 1*, 68-73. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01197.x
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, *26*(10), 1814-1824. doi:10.1002/mds.23823
- Maetzler, W., Ellerbrock, M., Heger, T., Sass, C., Berg, D., & Reilmann, R. (2015). Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *PLoS One*, *10*(4), e0123914. doi:10.1371/journal.pone.0123914
- Mahlknecht, P., Schocke, M., & Seppi, K. (2010). [Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using MRI]. *Nervenarzt*, *81*(10), 1168-1179. doi:10.1007/s00115-010-3022-8
- Marras, C. (2015). Subtypes of Parkinson's disease: state of the field and future directions. *Curr Opin Neurol*, *28*(4), 382-386. doi:10.1097/wco.0000000000000219
- Martinez-Martin, P., Gil-Nagel, A., Gracia, L. M., Gomez, J. B., Martinez-Sarries, J., & Bermejo, F. (1994). Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord*, *9*(1), 76-83. doi:10.1002/mds.870090112
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., Chaudhuri, K. R., & Group, N. V. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, *26*(3), 399-406. doi:10.1002/mds.23462

- 
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Mario, A., Arakaki, T., Arillo, V. C., Chana, P., . . . Merello, M. (2015). Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(1), 50-54. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.10.026
- Martinez-Martin, P., Wetmore, J. B., Rodriguez-Blazquez, C., Arakaki, T., Bernal, O., Campos-Arillo, V., . . . Vivancos, F. (2019). The Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2): Validation of the Spanish Version and Its Relationship With a Roommate-Based Version. *Mov Disord Clin Pract*, 6(4), 294-301. doi:10.1002/mdc3.12749
- Martini, M. L., Mocco, J., & Panov, F. (2019). Neurosurgical Approaches to Levodopa-Induced Dyskinesia. *World Neurosurg*, 126, 376-382. doi:10.1016/j.wneu.2019.03.056
- McCormack, P. L. (2014). Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 28(11), 1083-1097. doi:10.1007/s40263-014-0206-y
- MovementDisorderSociety. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 18(7), 738-750. doi:10.1002/mds.10473
- Muller, T., Ohm, G., Eilert, K., Mohr, K., Rotter, S., Haas, T., . . . Rothe, H. (2017). Benefit on motor and non-motor behavior in a specialized unit for Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 124(6), 715-720. doi:10.1007/s00702-017-1701-3
- Murphy, S., & Tickle-Degnen, L. (2001). The effectiveness of occupational therapy-related treatments for persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review. *Am J Occup Ther*, 55(4), 385-392. doi:10.5014/ajot.55.4.385
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Olanow, C. W., Rascol, O., Hauser, R., Feigin, P. D., Jankovic, J., Lang, A., . . . Investigators, A. S. (2009). A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 361(13), 1268-1278. doi:10.1056/NEJMoa0809335
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Pagano, G., Niccolini, F., & Politis, M. (2016). Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*, 16(4), 371-375. doi:10.7861/clinmedicine.16-4-371
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223-236; discussion 222. doi:10.1176/jnp.14.2.223
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 22 Suppl 1, S119-122. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.004
- Pichler, I., Del Greco, M. F., Gogele, M., Lill, C. M., Bertram, L., Do, C. B., . . . Minelli, C. (2013). Serum iron levels and the risk of Parkinson disease: a Mendelian randomization study. *PLoS Med*, 10(6), e1001462. doi:10.1371/journal.pmed.1001462

- 
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., . . . Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, *30*(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
- Proud, E. L., & Morris, M. E. (2010). Skilled hand dexterity in Parkinson's disease: effects of adding a concurrent task. *Arch Phys Med Rehabil*, *91*(5), 794-799. doi:10.1016/j.apmr.2010.01.008
- Radbruch, L., Loick, G., Kiencke, P., Lindena, G., Sabatowski, R., Grond, S., . . . Cleeland, C. S. (1999). Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*, *18*(3), 180-187.
- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *23*(2), 183-189; quiz 313. doi:10.1002/mds.21803
- Reilmann, R., Kirsten, F., Quinn, L., Henningsen, H., Marder, K., & Gordon, A. M. (2001). Objective assessment of progression in Huntington's disease: a 3-year follow-up study. *Neurology*, *57*(5), 920-924. doi:10.1212/wnl.57.5.920
- Reilmann, R., & Schubert, R. (2017). Motor outcome measures in Huntington disease clinical trials. *Handb Clin Neurol*, *144*, 209-225. doi:10.1016/B978-0-12-801893-4.00018-3
- Richter, D., Bartig, D., Muhlack, S., Hartelt, E., Scherbaum, R., Katsanos, A. H., . . . Tonges, L. (2019). Dynamics of Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment in Germany from 2010(-)2016: Patient Characteristics, Access to Treatment, and Formation of Regional Centers. *Cells*, *8*(2). doi:10.3390/cells8020151
- Richy, F. F., Pietri, G., Moran, K. A., Senior, E., & Makaroff, L. E. (2013). Compliance with pharmacotherapy and direct healthcare costs in patients with Parkinson's disease: a retrospective claims database analysis. *Appl Health Econ Health Policy*, *11*(4), 395-406. doi:10.1007/s40258-013-0033-1
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, *8*(12), 1128-1139. doi:10.1016/S1474-4422(09)70293-5
- Rosenthal, R. (1963). On the social psychology of the psychological experiment: the experimenter's hypothesis as unintended determinant of experimental results. *Am Sci*, *51*, 268-283.
- Salat, D., & Tolosa, E. (2013). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *J Parkinsons Dis*, *3*(3), 255-269. doi:10.3233/jpd-130186
- Schaeffer, E., Maetzler, W., Liepelt-Scarfone, I., Sass, C., Reilmann, R., & Berg, D. (2015). Quantitative motor assessment of dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, *122*(9), 1271-1278. doi:10.1007/s00702-015-1383-7
- Schaeffer, E., Postuma, R. B., & Berg, D. (2020). Prodromal PD: A new nosological entity. *Prog Brain Res*, *252*, 331-356. doi:10.1016/bs.pbr.2020.01.003
- Schaeffer, E., Streich, S., Wurster, I., Schubert, R., Reilmann, R., Wolfram, S., & Berg, D. (2019). How to evaluate effects of occupational therapy -

- lessons learned from an exploratory randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 67, 42-47. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.09.013
- Schapira, A. H. (2006). The importance of LRRK2 mutations in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 63(9), 1225-1228. doi:10.1001/archneur.63.9.1225
- Scherbaum, R., Hartelt, E., Kinkel, M., Gold, R., Muhlack, S., & Tonges, L. (2020). Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment improves motor symptoms, depression and quality of life. *J Neurol*, 267(4), 954-965. doi:10.1007/s00415-019-09657-7
- Schrag, A., & Schott, J. M. (2006). Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol*, 5(4), 355-363. doi:10.1016/s1474-4422(06)70411-2
- Siderowf, A., Jennings, D., Eberly, S., Oakes, D., Hawkins, K. A., Ascherio, A., . . . Investigators, P. (2012). Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord*, 27(3), 406-412. doi:10.1002/mds.24892
- Skorvanek, M., Rosenberger, J., Minar, M., Grofik, M., Han, V., Groothoff, J. W., . . . van Dijk, J. P. (2015). Relationship between the non-motor items of the MDS-UPDRS and Quality of Life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 353(1-2), 87-91. doi:10.1016/j.jns.2015.04.013
- Spottke, A. E., Reuter, M., Machat, O., Bornschein, B., von Campenhausen, S., Berger, K., . . . Dodel, R. (2005). Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *Pharmacoeconomics*, 23(8), 817-836.
- Srivanitchapoom, P., & Hallett, M. (2016). Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(1), 75-85. doi:10.1136/jnnp-2014-310049
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schafer, S., Moller, J. C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, 22(16), 2386-2393. doi:10.1002/mds.21740
- Stocchi, F., Fossati, C., & Torti, M. (2015). Rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an update. *Expert Opin Pharmacother*, 16(14), 2231-2241. doi:10.1517/14656566.2015.1086748
- Sturkenboom, I. H., Graff, M. J., Hendriks, J. C., Veenhuizen, Y., Munneke, M., Bloem, B. R., . . . group, O. T. s. (2014). Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 13(6), 557-566. doi:10.1016/S1474-4422(14)70055-9
- Sturkenboom, I. H., Hendriks, J. C., Graff, M. J., Adang, E. M., Munneke, M., Nijhuis-van der Sanden, M. W., & Bloem, B. R. (2015). Economic evaluation of occupational therapy in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord*, 30(8), 1059-1067. doi:10.1002/mds.26217
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 139 Suppl 1, 318-324. doi:10.1111/jnc.13691
- Timmermann, L., Eggers, C., Salimi Dafsari, H., Pauls, K. A., & Barbe, M. T. (2012). [Parkinson's disease: current standards in diagnostics and therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 80(10), 560-569. doi:10.1055/s-0032-1312738

- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *5*(1), 75-86. doi:10.1016/S1474-4422(05)70285-4
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., . . . Ives, N. (2012). Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, *345*, e5004. doi:10.1136/bmj.e5004
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *25*(15), 2649-2653. doi:10.1002/mds.23429
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, *124*(8), 901-905. doi:10.1007/s00702-017-1686-y
- Velayudhan, L., Ryu, S. H., Raczek, M., Philpot, M., Lindesay, J., Critchfield, M., & Livingston, G. (2014). Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *Int Psychogeriatr*, *26*(8), 1247-1262. doi:10.1017/s1041610214000416
- Vlaar, A., Hovestadt, A., van Laar, T., & Bloem, B. R. (2011). The treatment of early Parkinson's disease: levodopa rehabilitated. *Pract Neurol*, *11*(3), 145-152. doi:10.1136/practneurol-2011-000011
- von Campenhausen, S., Winter, Y., Rodrigues e Silva, A., Sampaio, C., Ruzicka, E., Barone, P., . . . Reese, J. P. (2011). Costs of illness and care in Parkinson's disease: an evaluation in six countries. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(2), 180-191. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.08.002
- Walter, U., Zach, H., Liepelt-Scarfone, I., & Maetzler, W. (2017). [Helpful instrumental examinations in idiopathic Parkinson's disease]. *Nervenarzt*, *88*(4), 365-372. doi:10.1007/s00115-017-0289-z
- Warren Olanow, C., Kieburtz, K., Rascol, O., Poewe, W., Schapira, A. H., Emre, M., . . . Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease, I. (2013). Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *28*(8), 1064-1071. doi:10.1002/mds.25364
- Wenning, G. K., Tison, F., Seppi, K., Sampaio, C., Diem, A., Yekhelef, F., . . . Poewe, W. (2004). Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*, *19*(12), 1391-1402. doi:10.1002/mds.20255
- Whitfield, A. C., Moore, B. T., & Daniels, R. N. (2014). Classics in chemical neuroscience: levodopa. *ACS Chem Neurosci*, *5*(12), 1192-1197. doi:10.1021/cn5001759
- Winter, Y., Balzer-Geldsetzer, M., von Campenhausen, S., Spottke, A., Eggert, K., Oertel, W. H., & Dodel, R. (2010). Trends in resource utilization for Parkinson's disease in Germany. *J Neurol Sci*, *294*(1-2), 18-22. doi:10.1016/j.jns.2010.04.011
- Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the



- evidence. *Eur J Epidemiol*, 26 Suppl 1, S1-58. doi:10.1007/s10654-011-9581-6
- World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. (2004). *Journal international de bioethique = International journal of bioethics*, 15(1), 124-129.
- Xu, Q., Park, Y., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., & Chen, H. (2010). Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*, 75(4), 341-348. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ea1597
- Ypinga, J. H. L., de Vries, N. M., Boonen, L., Koolman, X., Munneke, M., Zwinderman, A. H., & Bloem, B. R. (2018). Effectiveness and costs of specialised physiotherapy given via ParkinsonNet: a retrospective analysis of medical claims data. *Lancet Neurol*, 17(2), 153-161. doi:10.1016/S1474-4422(17)30406-4
- Zach, H., Dirkx, M., Bloem, B. R., & Helmich, R. C. (2015). The Clinical Evaluation of Parkinson's Tremor. *J Parkinsons Dis*, 5(3), 471-474. doi:10.3233/jpd-150650

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung unter Betreuung von Frau Professor Dr. Daniela Berg durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit ihr sowie durch die neurologische Assistenzärztin Frau Dr. Eva Schäffer.

Als Doktorand war es meine Aufgabe, die Patienten zu rekrutieren, über die Studie zu informieren und die Termine für die jeweiligen Untersuchungen im Rahmen der Studie zu vereinbaren. Nach ausführlicher Anleitung durch die betreuende Ärztin führte ich die Anamnese, klinische Untersuchung sowie die Quantitative Bewegungsmessung mittels „Quantitative Motor Assessment“ und PegBoard-Test selbstständig durch. Die Eingabe und das Management der erfassten Daten war ebenso meine Aufgabe wie deren statistische Analyse.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig (nach Anleitung durch Frau Dr. Eva Schäffer) verfasst zu haben und dabei keine weiteren, als die von mir angegebenen, Quellen verwendet zu haben.

---

Ort, Datum

Unterschrift (Stefan Streich)

## 8. Veröffentlichungen

*In Zusammenhang mit dieser Doktorarbeit wurde folgende Publikation veröffentlicht:*

### **How to evaluate effects of occupational therapy - lessons learned from an exploratory randomized controlled trial**

Eva Schaeffer<sup>1</sup>, Stefan Streich<sup>2</sup>, Isabelle Wurster<sup>2</sup>, Robin Schubert<sup>3</sup>, Ralf Reilmann<sup>4</sup>, Sibylle Wolfram<sup>5</sup>, Daniela Berg<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Christian-Albrecht-University Kiel, Kiel, Germany. Electronic address: [eva.schaeffer@uksh.de](mailto:eva.schaeffer@uksh.de).

<sup>2</sup>Department of Neurodegeneration, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany.

<sup>3</sup>George Huntington Institute, Münster, Germany.

<sup>4</sup>Department of Neurodegeneration, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany; George Huntington Institute, Münster, Germany; Department of Clinical Radiology, University of Münster, Münster, Germany.

<sup>5</sup>Center for Outpatient Rehabilitation (ZAR), Tuebingen, Germany.

<sup>6</sup>Department of Neurology, Christian-Albrecht-University Kiel, Kiel, Germany; Department of Neurodegeneration, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany.

Parkinsonism Relat Disord. 2019 Oct; 67: 42-47. doi:  
10.1016/j.parkreldis.2019.09.013. Epub 2019 Sep 19.

## 9. Anhang

### 9.1. Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Phasen des idiopathischen Parkinson-Syndroms

**Abbildung 2:** Therapie-Konzept des idiopathischen Parkinson-Syndroms

**Abbildung 3:** Übersicht der Studiengruppen und Studienverlauf

**Abbildung 4:** Greif-Hebe-Kraft der Tremormotographie (schematisch)

**Abbildung 5:** Schnelles Finger-Tippen der Digitomotographie (schematisch)

**Abbildung 6:** Purdue-PegBoard (Aufbau und Handhabung)

**Abbildung 7:** Progressionen des MDS-UPDRS Teil II und des MDS-UPDRS Teil III sowie der quantitativen Bewegungsmessung im Vergleich der Ergotherapie-Gruppe und der Kontroll-Gruppe

### 9.2. Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Allgemeine Parameter bei Erstuntersuchung im Vergleich der beiden Gruppen

**Tabelle 2:** Longitudinale Analysen des MDS-UPDRS und der quantitativen Bewegungsmessung

**Tabelle 3:** Korrelationen der Quantitativen Bewegungsmessung

**Tabelle 4:** Patienten-Bewertung der Ergotherapie

## 10. Danksagung

Von ganzem Herzen danken möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. Eva Schäffer für die Ideenentwicklung sowie großartige Unterstützung während der Durchführung der Studie aber vor allem auch im Rahmen der Auswertung. Auch in schwierigen Phasen der Doktorarbeit hat sie mir Dank ihrer großen Motivation und ihrem ganz besonderen Engagement letztendlich die erfolgreiche Durchführung ermöglicht.

Des Weiteren geht mein besonders herzlicher Dank an Frau Prof. Dr. Daniela Berg, die mich mit ihrer warmherzigen, empathischen Art von Anfang an für die Neurologie begeistert hat und die jederzeit ein offenes Ohr für Probleme und Fragen hatte.

Bei Herrn Dr. Ralf Reilmann und seinen Mitarbeitern in Münster möchte ich mich für die Auswertung der mittels der Quantitativen Bewegungsmessung erfassten Daten, bedanken. Danke sagen möchte ich auch Frau Dr. Isabel Wurster, die mich besonders während der Studienplanung, mit ihren Ideen unterstützt hat. Für den stets freundlichen Umgang möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung Neurodegeneration und der Ergotherapie des Zentrums für ambulante Rehabilitation des Universitätsklinikums Tübingen, mit denen ich im Rahmen der Studie zusammenarbeitete, bedanken. Insbesondere waren dies Katharina Gauss, Tanja Heger, Ina Posner, Sibylle Wolfram (Ergotherapeutin), Dr. Kathrin Brockmann und Dr. Benjamin Röben.

Letztendlich jedoch entscheidend für die Realisierung dieser Studie waren die vielen Patienten und deren Angehörigen. Ihre besondere Motivation, im Sinne der Wissenschaft, oft lange Wege und Untersuchungen in Kauf zu nehmen, ist von unschätzbarem Wert.

Abschließend gebührt meinem guten Freund Gele, dem ich diese Arbeit widmen möchte, für seine Worte mein herzlichster Dank.

## Danksagung

---

---

Ort, Datum

Unterschrift (Stefan Streich)