

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Untersuchung der Wirkung von Ergotherapie bei
Essentiellem Tremor mittels Quantitative Motor Assessment**

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

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

vorgelegt von

Wendt, Katarzyna, geb. Wójcik

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Joos

Tag der Disputation 05.04.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Essentieller Tremor	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.3 Klinik und Diagnostik	6
1.1.3.1 Motorische Symptome	8
1.1.3.2 Nicht-motorische Symptome	10
1.1.4 Therapie	11
1.1.4.1 Medikamentöse Therapie	12
1.1.4.2 Chirurgische Therapie	14
1.1.4.3 Nicht-medikamentöse und nicht-chirurgische Therapie	16
1.2 Quantitative Motor Assessment.....	17
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	19
2 Patienten, Material und Methoden	21
2.1 Studienaufbau	21
2.1.1 Studienpopulation und Fallzahl	21
2.1.2 Genehmigung durch die Ethik-Kommission	21
2.1.3 Einschlusskriterien.....	22
2.1.4 Ausschlusskriterien.....	22
2.2 Studiendurchführung.....	23
2.2.1 Anamnese	26
2.2.2 Nicht-motorische Symptome des ET	27
2.2.2.1 Beck Depressions Inventar	27
2.2.2.2 Montreal Cognitive Assessment.....	27
2.2.2.3 Mini-Social Phobia Inventory Spin	28
2.2.2.4 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire....	28
2.2.2.5 Epworth Sleepiness Scale.....	29

2.2.2.6	Parkinson's Disease Sleep Scale	29
2.2.2.7	Brief Pain Inventory	29
2.2.2.8	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale	30
2.2.2.9	Sniffin' Sticks.....	30
2.2.2.10	Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil I.....	31
2.2.3	Funktionalität im Alltag und Lebensqualität	31
2.2.3.1	EuroQuol 5 Dimensionen	31
2.2.3.2	Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire	32
2.2.3.3	Visuelle Analogskala.....	33
2.2.3.4	Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil II.....	34
2.2.4	Klinische Untersuchung.....	34
2.2.4.1	neurologische Untersuchung.....	34
2.2.4.1.1	Allgemeine neurologische Untersuchung	34
2.2.4.1.2	Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III	35
2.2.4.1.3	Fahn Tolosa Marin Clinical Tremor Rating Scale	35
2.2.4.2	Feinmotorik – Purdue Pegboard Test	36
2.2.4.3	Quantitative Motor Assessment	37
2.2.4.3.1	Greifen-Heben	38
2.2.4.3.2	Schnelles Tippen	39
2.2.4.3.3	Metronomes Tippen.....	41
2.3	Ergotherapie.....	42
2.4	Statistische Analyse und Datenverarbeitung	43
3	Ergebnisse.....	45
3.1	Analyse der demographischen und klinischen Daten.....	45
3.1.1	Charakterisierung der Kohorte.....	45
3.1.2	Gruppenvergleich	46
3.2	Progressionsanalyse.....	49
3.2.1	Längsschnittanalyse und Vergleich der motorischen Symptome des ET mittels Quantitative Motor Assessment.....	49

3.2.2	Längsschnittanalyse und Vergleich der (fein)motorischen Symptome des ET mittels MDS-UPDRS Teil III, FTMRS und Purdue Pegboard Test	58
3.2.3	Längsschnittanalyse und Vergleich nicht-motorischer Symptome, der Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität	64
3.3	Korrelation	70
3.3.1	Korrelation zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	70
3.3.2	Korrelation zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung	73
3.4	Evaluation der Ergotherapie	75
4	Diskussion	79
4.1	Demographische und klinische Daten, Gruppenvergleich.....	81
4.2	Quantitative Bewegungsmessung mittels Q-Motor.....	81
4.2.1	Manumotographie.....	82
4.2.2	Digitomotographie	84
4.3	Bewertung der (fein)motorischen Beeinträchtigung mittels MDS-UPDRS Teil III, FTMRS und quantitativer Bewegungsmessung mittels Purdue Pegboard Test	86
4.3.1	MDS-UPDRS Teil III und FTMRS	87
4.3.2	Purdue Pegboard Test	89
4.4	Subjektive Bewertung der Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität.....	90
4.4.1	Evaluation der Ergotherapie.....	91
4.5	Limitationen	92
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	93
5	Zusammenfassung	96
6	Literaturverzeichnis	98
7	Erklärung zum Eigenanteil	111
8	Danksagung.....	112

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verbesserung der Handtremor-Amplitude mittels medikamentöser Therapie bei ET.....	14
Abbildung 2: Entscheidungsbaum für die Behandlung von ET	16
Abbildung 3: Studienübersicht.....	24
Abbildung 4: Purdue Pegboard Test	37
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Vorrichtung zum Greifen-Heben im Präzisionsgriff zwischen Daumen und Zeigefinger (Manumotographie)	38
Abbildung 6: Q-Motor Manumotographie Beispielmessung	39
Abbildung 7: Q-Motor Digitomotographie/ Fingertippen, schematische Darstellung des Messgerätes und der Positionierung der Hand.	40
Abbildung 8: Q-Motor Digitomotographie / schnelles (A) und metronomes (B) Fingertippen, Beispieldatenerfassung	40
Abbildung 9: Q-Motor Digitomotographie Parameterbeschreibung beim Tippen.....	42
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Längsschnittanalyse der motorischen Symptome mittels Quantitative Motor Assessment.....	57
Abbildung 11: Grafische Darstellung der Längsschnittanalyse der motorischen Symptome mittels MDS-UPDRS Teil III, FTMRS Teil A und B sowie Purdue Pegboard Test.....	63
Abbildung 12: Grafische Darstellung der Längsschnittanalyse nicht-motorischer Symptome, der Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität	69
Abbildung 13: Grafische Darstellung der Evaluation der Ergotherapie.....	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zeitliche und inhaltliche Übersicht über den Studienablauf	25
Tabelle 2:	Patientencharakteristika und Gruppenvergleich bei Erstuntersuchung	47
Tabelle 3:	Längsschnittanalyse der motorischen Symptome mittels Quantitative Motor Assessment	51
Tabelle 4:	Längsschnittanalyse der motorischen Symptome mittels MDS- UPDRS Teil III, FTMRS Teil A und B sowie PPT	60
Tabelle 5:	Längsschnittanalyse der nicht-motorischen Symptome, der Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität	65
Tabelle 6:	Korrelation von Q-Motor/ quantitativen Bewegungsmessmethoden und klinischen Parametern (MDS- UPDRS, FTMRS) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung.....	72
Tabelle 7:	Korrelation von Q-Motor/ quantitativen Bewegungsmessmethoden und klinischen Parametern (MDS- UPDRS, FTMRS) zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung	74
Tabelle 8:	Evaluation der Ergotherapie aus Probandensicht beider Studiengruppen	76

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Becks Depression Inventar
BL	base line = Erstuntersuchung
BPI	Brief Pain Inventory
DGN	Deutschen Gesellschaft für Neurologie
CoV	Variationskoeffizient
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EQ-5D-3L	EuroQuol 5 Dimensionen 3 Levels
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ET	Essentieller Tremor
FU	Folgeuntersuchung
FTMRS	Fahn Tolosa Marin Clinical Rating Scale for Tremor
GABA	Gamma-Amminobuttersäure
IPI	Inter-Peak-Interval
IOI	Inter-Onset-Interval
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
ITI	Inter-Tap-Interval
MDS	Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale
mini-SPIN	verkürzter Social Phobia Inventory Spin
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MIT	Mid-Tap-Interval
MRgFUS	Magnet-Resonanz-Tomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Newton
p	Signifikanzniveau
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PPT	Purdue Pegboard Test
PS	Parkinson Syndrom
Q-Motor	"Quantitative Motor Assessment"
QUEST	Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire
RBDSQ	REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
TD	Tap Dauer
TF	Tap Force/ Tippkraft
THS	Tiefe Hirnstimulation
TRS	Tremor Rating Scale

UHDRS-TMS	Unified Huntington's Disease Rating Scale-Total Motor Score
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
ZAR	Zentrum für ambulante Rehabilitation

1 Einleitung

Neben einer Vielzahl an nicht-motorischen Symptomen setzen sich Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) vor allem mit den Einschränkungen motorischer Defizite auseinander.

Insbesondere der Halte- und Aktionstremor kann die Feinmotorik stark beeinträchtigen und dadurch den Alltag der Betroffenen erheblich erschweren.

Durch funktionelle Bewegungsstörungen beeinträchtigte Patienten weisen eine erhöhte Arbeitslosenquote auf, über 50% der Betroffenen verlieren unter anderem tremorbedingt ihren Arbeitsplatz und sind im Krankheitsverlauf auf Hilfe im Alltag angewiesen (Garcin et al., 2021). Dies kann sich oftmals nicht nur negativ auf die Lebensqualität des Patienten selbst auswirken, sondern auch Angehörige in erheblichem Ausmaß belasten.

Die Therapie der ersten Wahl dieser motorischen Defizite bildet weiterhin die medikamentöse Behandlung, gefolgt von der Tiefen-Hirnstimulation und seit Kurzem der Magnet-Resonanz-Tomographie-gesteuerten fokussierten Ultraschalltherapie.

Bei beiden Therapieansätzen muss allerdings mit Nebenwirkungen oder gar Risiken gerechnet werden. Auch ist insbesondere die medikamentöse Therapie bei 30-50 % der ET-Patienten nicht ausreichend wirksam (Zesiewicz et al., 2010). Zudem stellen sie einen erheblichen Kostenfaktor dar.

Daher haben in den letzten Jahren unterschiedliche konservative Maßnahmen zunehmend an Bedeutung gewonnen, insbesondere die Physiotherapie, die Logopädie (bei Stimmtremor) und die Ergotherapie. Diese können, ohne das Risiko von Nebenwirkungen, die Symptomatik deutlich verbessern und können damit eine wichtige Behandlungsoption zur Verbesserung der Selbstständigkeit und damit verbundenen Lebensqualität des Patienten darstellen (Hopfner and Deuschl, 2020).

Patienten mit ET weisen oftmals eine individuell sehr stark schwankende Tremorintensität (sicht- und spürbar in Änderung der Tremorfrequenz und/ oder Amplitude) auf. Häufig wird der Eindruck erweckt, dass die subjektiv empfundene Beeinträchtigung mit der tatsächlichen Intensität des Tremors nicht

übereinstimmen. Einige Patienten fühlen sich trotz hoher Tremorintensität subjektiv in ihrer Lebensqualität und im Allgemeinbefinden kaum beeinflusst, andere hingegen fühlen sich trotz objektiv nur mäßiger Tremorintensität stark beeinträchtigt. Dies ist eine schwierige Ausgangslage für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie, welche nach einer geeigneten quantitativen und objektiven Messmethode motorischer Defizite verlangt.

Es existieren bereits verschiedene Tests, bestehend aus validierten anamnestischen und klinischen Skalen, die zu Testbatterien zusammengefasst werden können. Einen objektiveren Ansatzpunkt bietet das Q-Motor Verfahren. Dieses wurde bereits bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS), Morbus Huntington und der Multisystematrophie als eine objektive, schnelle und einfach anwendbare Messmethode zur Ermittlung und Quantifizierung von Bewegungsstörungen validiert (Forssberg et al., 2000, Muratori et al., 2003, Quinn et al., 2001, Reilmann et al., 2011, Maetzler et al., 2015).

Ziel unserer Pilot-Studie war die Quantifizierung eines Therapieerfolges von Ergotherapie bei Patienten mit ET darüber hinaus die Untersuchung, inwiefern die Ergotherapie die Lebensqualität und Funktionalität der Betroffenen im Alltag positiv beeinflussen kann.

1.1 Essentieller Tremor

1.1.1 Epidemiologie

Der ET wird zu den häufigsten Erkrankungen im Fachgebiet der Neurologie gezählt und ist neben dem Restless-Legs-Syndrom (Nomura et al., 2008, Tison et al., 2005) mit einer Prävalenz von 2,8- 4% bei über 40-Jährigen die häufigste Bewegungsstörung bei Erwachsenen (Louis and Ferreira, 2010).

Lediglich ein geringer Anteil der an ET erkrankten Patienten nimmt eine ärztliche Behandlung in Anspruch, wodurch der ET in seinem Vorkommen unterschätzt wird (Benito-León et al., 2003, Benito-León et al., 2005).

Wie bei einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen, einschließlich dem Parkinson-Syndrom und Morbus Alzheimer steigt die Prävalenz für ET mit dem

Alter deutlich an (Benito-León et al., 2004, Louis and Ferreira, 2010, Tang et al., 2001).

In einer Meta-Analyse betrug die Gesamtprävalenz (alle Altersgruppen) 0,4- 0,9 % und die Prävalenz in der Altersgruppe ≥ 65 -Jährigen 4,6 – 6,3 % (Louis and Ferreira, 2010). Bei den ≥ 95 -Jährigen wurde die ungefähre Prävalenz mit 21,7 % angegeben (Louis et al., 2009).

Auch wenn das Alter eindeutig zum Risikofaktor für den ET zählt, kann das Erkrankungsalter bereits im Kindes-/ Jugendalter liegen und weist eine bimodale Verteilung auf, mit Altersgipfeln im zweiten und sechsten Lebensjahrzehnt (Louis et al., 2001b, Louis and Ferreira, 2010). Die meisten dieser jungen Fälle sind familiär bedingt (Louis and Ottman, 2006).

So stellt neben dem Alter auch die positive Familienanamnese einen weiteren Risikofaktor dar (Clark and Louis, 2018, Louis et al., 2013b).

Studien belegen, dass Verwandte von ET-Patienten ein fünfmal höheres Risiko haben, eine Erkrankung zu entwickeln. Beginn der Tremor des Verwandten in einem frühen Alter ist das Risiko zehnmal höher (Louis et al., 2001c).

In Bezug auf die geschlechtsspezifische Prävalenz beschreibt die Literatur ein erhöhtes Vorkommen beim männlichen Geschlecht.

Das Verhältnis der Prävalenz wird mit 1,08:1 (Männer: Frauen) beschrieben. Ethnische und regionale Unterschiede in der Prävalenz für den ET werden als denkbar erachtet, die gegenwärtige Datenlage ist allerdings ungenügend (Louis and Ferreira, 2010).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Der derzeitige Stand der Wissenschaft assoziiert den ET mit einer multifaktoriellen Erkrankung. Bei der Entstehung scheinen neben genetischen Einflüssen auch Umweltfaktoren relevant zu sein (Louis, 2001, Louis, 2008, Tanner et al., 2001). Allerdings kann die exakte Ätiologie bis heute nicht definiert werden.

Der ET tritt häufig familiär auf, was zu der verbreiteten Ansicht eines autosomal dominanten Erbmusters führte (Bain et al., 1994, Louis, 2009, Rajput et al., 1984). In Studien wurden Mutationen in einigen Familien nachgewiesen, bei

einigen Patienten, die der aktuellen Definition des ET entsprechen, hingegen nicht (Hopfner and Helmich, 2018).

Auch epidemiologische Erkenntnisse lassen das Vorliegen eines monogenen Erbgangs sowie eines sporadischen ET mit genetisch-komplexem Muster hinsichtlich ET vermuten. Einige Studien bestätigen die Assoziation mehrerer Einzel-Nukleotid-Polymorphismen mit ET.

Durch die Identifizierung von genetischen Varianten aus Familienstudien (Jiménez-Jiménez et al., 2016, Naranjo et al., 2018), Studien an Zwillingen (Tanner et al., 2001) und den entdeckten Varianten aus Kandidatengen- und genomweiten Assoziationsstudien konnte darüber hinaus eine Bedeutung von Genen für das ET-Risiko nachgewiesen werden (Chen et al., 2019, Müller et al., 2016, Stefansson et al., 2009, Thier et al., 2012).

In Rahmen dieses Forschungsansatzes deuten Meta-Analysen darauf hin, dass Mutationen in den Genen LINGO1 und STK32B das Risiko für einen ET beeinflussen können (Siokas et al., 2020, Kuhlenbäumer et al., 2014). Bei LINGO1 handelt es sich um ein Protein, das die Zelldifferenzierung während der Entwicklung sowie die Regulierung der Axonregeneration im Zentralnervensystem und synaptische Plastizität zu hemmen scheint (Stefansson et al., 2009).

Eine Vielzahl von Umwelt- und Lebensstilfaktoren wird ferner bezüglich des Entstehens von ET diskutiert. Ob der Konsum von β -Carbolin-Alkaloiden der Harmangruppe, Koffein und Ethanol sowie die Exposition gegenüber landwirtschaftlichen Pestiziden, Blei und anderen Schwermetallen mit ET assoziiert ist und ob dies von ätiologischer Bedeutung ist, ist aber weiterhin unklar. Scheinbar können Antioxidantien und Rauchen sogar vor ET schützen (Louis, 2008, Jiménez-Jiménez et al., 2007, Ong et al., 2019).

Trotz einer Vielzahl an Studien ist umstritten, ob es definierte pathophysiologische Merkmale des ET gibt.

Derzeit werden zwei pathophysiologische Hypothesen hinsichtlich dem ET in Betracht gezogen (Deuschl and Elble, 2009).

Die Erste besagt, dass genetische Faktoren in Kombination mit möglichen nicht-genetischen (z. B. Umwelt-) Faktoren zu einer progressiven, primär

neurodegenerativen Erkrankung führen, die durch strukturelle Schädigung der Zellen einen Tremor und andere Störungen der neurologischen Funktion verursacht und möglicherweise mit anderen neurologischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und dem Parkinson Syndrom und Alterungsprozessen zusammenhängt (Benito-León, 2014, Deuschl and Elble, 2009, Louis and Vonsattel, 2008).

Die zweite Hypothese besagt, dass genetische und/oder möglicherweise nicht-genetische Faktoren eine dynamische oszillatorische Störung des motorischen Systems verursachen (Jankovic and Noebels, 2005, Lorenz and Deuschl, 2007). Bei dieser alternativen Hypothese ist der ET keine primäre neurodegenerative Erkrankung, sondern eine dynamische bis zu einem gewissen Grad potenziell reversible oszillatorische Störung. Durch eine abnorme neuronale Entladung können sekundäre neuronale Schäden und neuroplastische Veränderungen verursacht werden (Deuschl and Elble, 2009, Raethjen and Deuschl, 2012).

Klinische, bildgebende und post-mortem-Analysen thematisieren vor allem eine Beeinträchtigung der Kleinhirnfunktion hinsichtlich ET (Chunling and Zheng, 2016, Deuschl and Elble, 2009, Louis, 2016, Louis et al., 2002b).

Hinsichtlich der Neuropathologie und struktureller Veränderung werden folgende zwei Ansätze verfolgt: zum einen bestätigen einige Studien einen Verlust und eine morphologische Veränderung von Purkinje-Zellen im Kleinhirn in Bezug auf ET (Kuo et al., 2017, Louis et al., 2014, Choe et al., 2016), andere Studien hingegen widerlegen diese Annahme (Symanski et al., 2014) und zum anderen wurde ein Verlust von Neuronen und in einigen Fällen das Auftreten von Lewy-Bodies im Hirnstamm beschrieben (Louis et al., 2007b).

Auf Transmitterebene wurde in einer post-mortem-Studie eine Abnahme der Gamma-Aminobuttersäure-(GABA) Konzentration und GABA-Rezeptoren-Konzentration im Nucleus dentatus des Kleinhirns von ET Patienten nachgewiesen. Die Konzentration der GABA-Rezeptoren korreliert umgekehrt mit der Dauer der Symptome des ET (Paris-Robidas et al., 2011).

Es wird vermutet, dass eine Abnahme der GABA-Rezeptoren im Nucleus dentatus zu einer Enthemmung der zerebellären Schrittmacher-Ausgangsaktivität führt, die sich entlang der zerebello-thalamo-kortikalen Bahnen ausbreitet und den Tremor erzeugt (Paris-Robidas et al., 2011).

1.1.3 Klinik und Diagnostik

Aufgrund von häufig auftretenden Einschränkungen und Unsicherheiten in der Tremorklassifikation durch Kliniker wurden von der Tremor-Arbeitsgruppe der International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) die Konsensus Kriterien von 1998 (Deuschl et al., 1998) überprüft und überarbeitet. Das überarbeitete Klassifikationsschema ermöglicht eine tiefere Phänotypisierung des ET und anderer idiopathischer Tremorsyndrome und erleichtert damit die Entdeckung spezifischer Ätiologien (Bhatia et al., 2018).

Dieses ersetzt auch die nicht weiter gültige Leitlinie bzw. die Diagnosekriterien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2012.

Demgemäß wird ein Tremor als eine „unwillkürliche, rhythmische, oszillatorische Bewegung eines Körperteils“ definiert und wird entlang zweier Achsen klassifiziert:

Nach Bhatia et al. (Bhatia et al., 2018) wird der Tremor entlang zweier Achsen klassifiziert.

Achse 1: klinische Merkmale, einschließlich zeitlicher Merkmale (Alter bei Beginn, Familienanamnese und zeitliche Entwicklung), Tremor-Charakteristika (Körperverteilung, Aktivierungszustand), assoziierte Zeichen (systemisch, neurologisch) und Labortests (Elektrophysiologie, Bildgebung).

Achse 2: Ätiologie (erworben, genetisch oder idiopathisch).

Tremorsyndrome, die entweder aus isoliertem Tremor oder Tremor in Kombination mit anderen klinischen Merkmalen bestehen, werden innerhalb der Achse 1 definiert. Dieses Klassifikationsschema behält die derzeit akzeptierten Tremorsyndrome, einschließlich des ET, bei.

Der ET wird wie folgt definiert (Bhatia et al., 2018):

- isoliertes Tremorsyndrom mit beidseitigem Aktionstremor der oberen Extremitäten
- Erkrankungsdauer von mindestens drei Jahren
- mit oder ohne Tremor an anderen Körperteilen (z. B. Kopf, Stimme oder untere Extremitäten)
- Fehlen anderer neurologischer Anzeichen, wie Dystonie, Ataxie oder Parkinsonismus

Die Definition wurde des Weiteren verfeinert und ergänzt um den Begriff „Essentieller Tremor plus“, welcher definiert ist als Tremor mit den Charakteristika des ET und zusätzliche milder neurologischer Beeinträchtigungen von unsicherer Bedeutung, wie z. B. einer Gangbeeinträchtigung, fraglicher dystoner Körperhaltung, Gedächtnisstörungen oder anderen leichten neurologischen Zeichen von unbekannter Bedeutung, die nicht ausreichen, um eine zusätzliche Syndromklassifikation oder Diagnose zu stellen. Auch der ET mit Ruhetremor sollte hier eingestuft werden (Bhatia et al., 2018).

ET ist ein Syndrom, das sich zu einem anderen Tremorsyndrom entwickeln kann. Ein Tremor von weniger als dreijähriger Dauer, der ansonsten die Kriterien für ET erfüllt, sollte während des Beobachtungszeitraums als indeterminierter Tremor bezeichnet werden.

Für die Diagnose eines ET und ET plus wurden von der Tremor-Arbeitsgruppe der MDS (Bhatia et al., 2018) zusätzlich folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Isolierter Kopf- oder Stimmtremor
- Orthostatischer Tremor mit einer Frequenz über 12 Hz
- aufgaben- und positionsspezifischer Tremor
- plötzliches Auftreten und schrittweise Verschlechterung

Wenn beispielsweise ein neues Gen als Ätiologie für Patienten / Patientengruppen mit Achse-1-Syndrom ET entdeckt wird, wird die Achse-2-Diagnose spezifischer gekennzeichnet, aber das klinische Achse-1-Syndrom bleibt weiterhin ein ET bis sich ggf. andere neurologische Zeichen abzeichnen.

Neben der Unterteilung des Tremors in Ruhe- und Aktionstremor, ist auch die anatomische Manifestation, die segmental/ fokal, halbseitig, beidseitig sowie generalisiert lokalisiert sein kann, von Bedeutung. Infolge der überarbeiteten Klassifikation wird eine regelmäßige Reevaluation empfohlen (Bhatia et al., 2018).

1.1.3.1 Motorische Symptome

Das häufigste motorische Merkmal bei ET ist ein Aktionstremor, in Form eines Haltetremors (posturaler Tremor), der auftritt, wenn der Patient versucht eine stabile Haltung einzunehmen oder in Form von kinetischem Tremor, d.h. eines Zitterns bei Bewegung. Nicht selten kann ein Intentionstremor oder in einigen Fällen mit zunehmender Erkrankungsdauer auch ein Ruhetremor zusätzlich auftreten (Deuschl and Elble, 2009). In der Regel besteht eine Kombination aus Halte- und Aktionstremor mit Einschränkung der feinmotorischen Fähigkeit (Deuschl et al., 1998), wobei beobachtet wurde, dass der kinetische Tremoranteil dem posturalem Anteil überwiegt (Louis, 2013).

Oftmals sind die oberen Extremitäten (mindestens 95 % der Patienten) betroffen, seltener der Kopf (mindestens 30 %), die Stimme (mindestens 20 %), das Gesicht/der Kiefer (~10 %), die Zunge (~20 %), der Rumpf (~5 %) oder die unteren Extremitäten (~10 %) (Elble, 2000, Whaley et al., 2007).

Der posturale und kinetische Tremor liegen im Frequenzbereich von 4 bis 12 Hz, wobei die Tremorfrequenz im Verlauf abnimmt, während die Amplitude langsam zunimmt (Zesiewicz et al., 2010). Alkohol kann vorübergehend die Tremoramplitude in 50 % bis 90 % der Fälle um bis zu 50% der Tremorstärke vermindern, was sich jedoch nach Abklingen der Alkoholwirkung wieder

verschlechtern kann. Die Alkoholsensitivität des ET kann als diagnostisches Mittel genutzt werden. (Knudsen et al., 2011).

Der ET zeigt einen progredienten Krankheitsverlauf. Laut Literatur nimmt die Tremorintensität im Durchschnitt um 3-5 % jährlich zu, wobei familienbedingte Merkmale das Tempo der Progredienz steuern (Louis et al., 2011, Louis et al., 2013a).

Weitere beobachtete motorische Symptome bei ET-Patienten stellen unter anderem eine Gangbeeinträchtigung mit besonderen Schwierigkeiten beim Seiltänzerengang (Stolze et al., 2001), okulomotorische Defizite (Helmchen et al., 2003) oder eine Veränderung der Auge-Hand-Koordination (Trillenbergl et al., 2006) dar. Diese werden in der Literatur als Hinweise auf eine zerebelläre Dysfunktion bei ET gedeutet (Deuschl and Elble, 2009, Deuschl et al., 2000).

Für die vorliegende wissenschaftliche Arbeit mussten die zum Zeitpunkt der Patienten-Rekrutierung gültigen Merkmale gemäß den „Leitlinien für Diagnostik und Therapie“ der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)“ auf Grundlage der Konsensuserklärung der Movement Disorder Society zum Tremor von 1998 (Deuschl et al., 1998) für die mögliche Diagnose eines ET erfüllt sein.

Nach Deuschl et al. zählten zu den erforderlichen Kriterien folgende (Deuschl et al., 1998):

- bilateraler, überwiegend symmetrischer Halte- und Aktionstremor
- ein sonst unauffälliger neurologischer Befund
- ein Vorkommen eines zusätzlichen oder isolierten Kopftremors, allerdings ohne Verdacht auf eine kraniozervikale Dystonie

zu den unterstützenden Kriterien zählten:

- langer Krankheitsverlauf
- positive Familienanamnese
- Minderung der Tremorstärke nach Alkoholkonsum

Folgende Kriterien mussten ausgeschlossen werden:

- Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen, besonders der Dystonie
- Ausschluss von Ursachen eines verstärkten physiologischen Tremors (beispielsweise tremorproduzierende Medikamente, Entzugssyndrom, Angst, Depression, Hyperthyreose)
- Hinweise für einen psychogenen Tremor
- plötzlicher Beginn oder schrittweise Verschlechterung des Tremors
- primärer orthostatischer Tremor
- isolierter positions- oder aufgabenspezifischer Tremor
- isolierter Zungen- oder Kinn-tremor
- isolierter Beintremor

Um das definitive Vorliegen eines ET zu diagnostizieren mussten die Einschlusskriterien der DGN-Leitlinie mindestens fünf Jahre erfüllt sein (Deuschl et al., 1998).

1.1.3.2 Nicht-motorische Symptome

Mittlerweile konnte die Annahme, der ET sei eine rein motorische Erkrankung, widerlegt werden. Zu den beschriebenen nicht-motorischen Symptomen werden unter anderem kognitive Defizite (Gedächtnisbeeinträchtigung, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwierigkeiten, Beeinträchtigung der Exekutivfunktion) und Stimmungsstörungen (Depressionen, REM-Schlafstörungen, Angstzustände) gezählt (Benito-León et al., 2006, Chandran and Pal, 2012, Lombardi et al., 2001, Sinoff and Badarny, 2014, Espay et al., 2017, Louis et al., 2007a, Zdrodowska et al., 2019).

Der Literatur nach wird noch diskutiert, ob die kognitiven Beeinträchtigungen als primäre Manifestation der Erkrankung angenommen werden und die Stimmungsstörungen eine sekundäre Folge der motorischen Beeinträchtigungen darstellen und somit Einfluss auf die Lebensqualität ausüben (Jhunjunwala and Pal, 2014).

In einzelnen Fällen werden des Weiteren Beeinträchtigungen der Sinnesorgane mit ET in Verbindung gebracht. Diese beziehen sich auf ein vermindertes

Farbsehen, eingeschränktes Riechvermögen und Störungen beim Hören (Benito-León et al., 2007, Chunling and Zheng, 2016, Louis et al., 2002a).

Das Leben mit einem Tremor bedeutet oftmals eine Einschränkung der Funktion der oberen Extremitäten und somit besonders der Feinmotorik (Dibble et al., 2010, Feys et al., 2002, Héroux et al., 2006)

Ein Handtremor verursacht selbst bei leichter Ausprägung Beeinträchtigungen alltäglicher Aktivitäten wie Schreiben, Hygiene, Nahrungsaufnahme sowie Handhabung feiner Gegenstände.

Es wurde beobachtet, dass diese Aktivitätsbeeinträchtigungen zu Teilnahmeeinschränkungen, sozialer Isolation und verminderter Lebensqualität führen können (Benito-León and Louis, 2006, Diamond and Jankovic, 2005, Lorenz et al., 2006) und häufig durch Verlegenheit und Anspannung, die mit dem Tremor einhergeht, begünstigt werden (Bain et al., 1994, Cullinane et al., 2014, Lorenz et al., 2006, Louis and Rios, 2009).

Populationsbasierte Untersuchungen zeigten, dass nur etwa ein Viertel der ET-Patienten aufgrund der Beeinträchtigung medizinischen Rat einholen (Lorenz et al., 2011, Louis et al., 1998). Der Leidensdruck und die Betroffenheit sind in diesem Populationsanteil meist stark ausgeprägt (Lorenz et al., 2011). Patienten berichten oftmals von sozialen Einschränkungen, bis hin zu einem tremorbedingten Berufswechsel oder gar Eintritt in den frühzeitigen Ruhestand bei bis zu 25 % der Patienten (Louis et al., 2001a).

Bei dreiviertel der ET-Patienten wurde eine funktionelle Beeinträchtigung bei mindestens einer alltagsrelevanten Aktivität festgestellt (Lorenz et al., 2011, Louis et al., 2001a, Louis et al., 1998)

Im Verlauf der Erkrankung sind Patienten oftmals auf Hilfe im Alltag angewiesen, was häufig nicht nur Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten selbst hat, sondern auch Angehörige in erheblichem Maße belasten kann.

1.1.4 Therapie

Der Behandlung des ET sollten zwei grundlegende Erhebungen vorausgehen (Haubenberger and Hallett, 2018). Zum einen eine genaue Diagnostik, um

spezifisch behandelbare Ätiologien zu erkennen. Grundlage hierfür ist die bereits im Vorfeld (Kapitel 1.1.3) beschriebene überarbeitete Tremorklassifikation (Bhatia et al., 2018).

Zum anderen die Erhebung der subjektiven Bedürfnisse des Patienten. Die Beeinträchtigung ist patientenindividuell sehr unterschiedlich, vor allem in Hinblick auf das Patientengeschlecht, -alter und das Fortschreiten der Erkrankung. Die Therapiewahl hängt grundlegend von der Kenntnis der subjektiven Beschwerden ab (Hopfner and Deuschl, 2020).

Die Behandlungsansätze des ET gliedern sich in drei Kategorien: medikamentöse, chirurgische und andere nicht-medikamentöse/ nicht-chirurgische Behandlungsansätze.

Wobei die medikamentöse Behandlung bislang zweifellos den Schwerpunkt bildet.

1.1.4.1 Medikamentöse Therapie

Vergangene Therapieansätze aus dem frühen 19. Jahrhundert beinhalteten Ansätze mit Pflanzenextrakten, Brom und Arsen (Auff, 1990). Diese wurden von Präparaten wie Propranolol und Primidon schnell verdrängt.

Sämtliche Medikamente zur Behandlung des ET wurden historisch gesehen durch Zufall entdeckt, als eine Verbesserung des Tremors als Nebenwirkung bei der Behandlung anderer Symptome beobachtet wurde (O'Brien et al., 1981, Winkler and Young, 1971).

Die aktuelle evidenzbasierte Übersichtsarbeit der MDS hat den neuesten Standard der medikamentösen Behandlung von ET-Patienten definiert (Ferreira et al., 2019).

Zu den Medikamenten der ersten Wahl gehören demnach Propranolol, ein nicht-selektiver β -adrenerger Rezeptor-Antagonist (Zhang et al., 2016), Primidon (Haubenberger and Hallett, 2018) und Topiramamat, beides Antiepileptika (Shank et al., 2000).

Ferner wurden Alprazolam und Botulinumtoxin Typ A als möglicherweise nützlich eingestuft, sind allerdings nur für ausgewählte Fälle geeignet (Ferreira et al., 2019) (Sharma and Pandey, 2020).

Die verfügbaren medikamentösen Therapieansätze können bislang die Erkrankung nicht heilen und die Progredienz mit zunehmendem Alter nicht verhindern, aber eine Verbesserung des Tremors bewirken (Hopfner and Deuschl, 2020).

Die medikamentöse Behandlung kann das Tremor-Ausmaß bei ET um etwa 50 % verbessern. Bedauerlicherweise sprechen 30 bis 50 % der ET-Patienten nicht auf eine medikamentöse Therapie an. Eine medikamentöse Behandlung des ET sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Tremor alltägliche Aktivitäten des Lebens beeinträchtigt (Zesiewicz et al., 2010).

Die medikamentöse Therapie ist häufig limitiert durch das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, vor allem bei chronischer Einnahme. Diese können unter anderem bei der Einnahme von Propranolol auftreten, in Form von Fatigue oder Bradykardie, bei Primidon bspw. Übelkeit, Müdigkeit, Ataxie oder Schwindel und bei Topiramate kann es unter anderem zu kognitiven Beeinträchtigungen oder Parästhesien kommen (Ferreira et al., 2019).

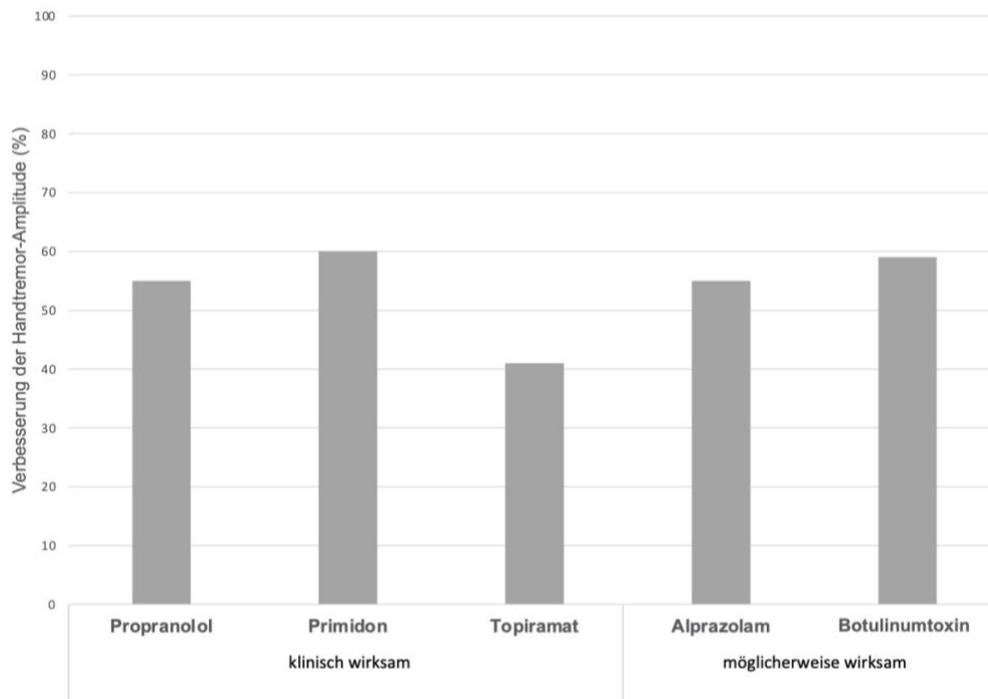


Abbildung 1: Verbesserung der Handtremor-Amplitude mittels medikamentöser Therapie bei ET

Dargestellt ist die mittlere Verbesserung der Tremor-Scores und die Unterdrückung der Tremoramplitude für die verschiedenen Medikamente, gruppiert nach den MDS-Kriterien des klinischen Nutzens (Deuschl et al., 2011)

Eigendarstellung in Anlehnung an (Hopfner and Deuschl, 2020)

1.1.4.2 Chirurgische Therapie

Die Geschichte der chirurgischen Behandlung von Tremoren reicht bis in die 50er Jahre des letzten Jahrhunderts zurück. Basierend auf Beobachtungen zufälliger operativer Läsionen hat sich eine bestimmte Region des ventralen Thalamus, der Nucleus ventralis intermedius (Vim), und die Region unterhalb dieses Nucleus, die sogenannte Zona incerta, als Zielregion neurochirurgischer Eingriffe manifestiert (Al-Fatly et al., 2019, Velasco et al., 1972).

In schweren, therapierefraktären Fällen können folgende neurochirurgische Verfahren zur Tremor Behandlung eingesetzt werden:

Die Thalamotomie mittels Radiofrequenzläsion des Vim (Hochfrequenzthermokoagulation) bildete aufgrund der Effektivität und geringen

Kosten jahrzehntelang den Schwerpunkt der stereotaktischen Tremorchirurgie, wird aber mittlerweile aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate kaum mehr angewendet (Martínez-Moreno et al., 2018, Pérez-Suárez et al., 2017, Prajakta et al., 2019).

Die Tiefe Hirnstimulation (THS; deep brain stimulation, DBS) (unilateral und bilateral), eine Hochfrequenzstimulation (100-180 Hz) des Nucleus ventralis intermedius (Vim) des Thalamus, hat sich für den ET als neurochirurgische Therapie bewährt und bildet den derzeitigen Standard (Benabid et al., 1991, Schuurman et al., 2000, Elble et al., 2018, Wharen et al., 2017).

Die Thalamotomie durch Magnet-Resonanz-Tomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS) ist eine neue Läsionstechnik, die derzeit zunehmend eingesetzt wird (Deuschl, 2017, Elias et al., 2016), wobei für eine bilaterale Anwendung dieses Verfahrens Daten noch ausstehen. Radiochirurgie mittels fokaler Gamma-Bestrahlung (Gammaknife) des Vim wird weltweit nur in sehr geringem Ausmaß in hochqualifizierten Zentren praktiziert, aufgrund dessen gibt es bislang keine verlässlichen Daten über den Langzeiteffekt dieses Verfahrens für Zeiträume länger als vier Jahre (Hopfner and Deuschl, 2020, Kooshkabadi et al., 2013) .

Jede dieser Techniken hat ihre Vor- und Nachteile und birgt ein gewisses Risiko und Nebenwirkungen.

ET-Patienten bilden die bei weitem größte Patientengruppe für Eingriffe dieser Art, andere Tremorerkrankungen wurden aber bereits ebenfalls erfolgreich behandelt. Basierend auf Studienergebnissen wird die Verbesserung der Tremor-Symptomatik durch neurochirurgische Eingriffe im Vergleich zum Ausgangszustand mit mindestens 50 bis etwa 85 Prozent beschrieben (Hopfner and Deuschl, 2020).

Abbildung 2 fasst die zur Verfügung stehenden Behandlungsansätze in einem Therapie-Entscheidungsbaum zusammen.

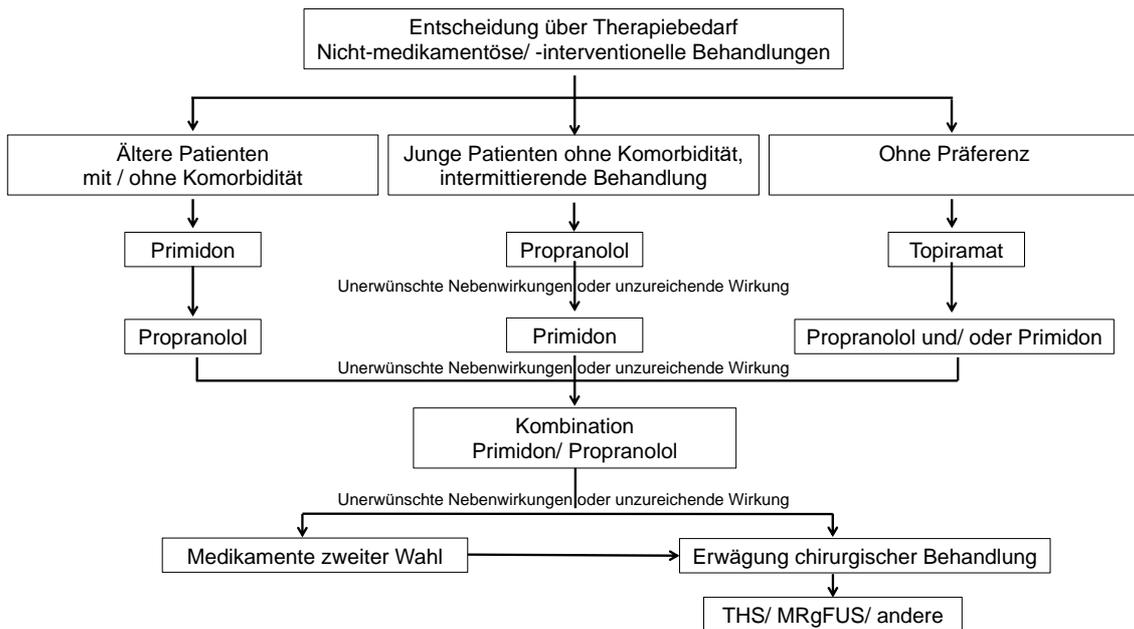


Abbildung 2: Entscheidungsbaum für die Behandlung von ET

Verwendete Abkürzungen: THS = Tiefe Hirnstimulation; MRgFUS = Magnet-Resonanz-Tomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie
(Eigene Darstellung in Anlehnung an (Hopfner and Deuschl, 2020))

1.1.4.3 Nicht-medikamentöse und nicht-chirurgische Therapie

Schon einfache Maßnahmen können die Beeinträchtigung durch leichten bis mittelschwer ausgeprägten Tremor beeinflussen und verbessern.

Beispielsweise der Verzicht auf bestimmte tremorverstärkende Medikamente (trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (z.B. Citalopram), Antiepileptika (Valproinsäure)) oder Nahrungsmittel (Koffein, Energydrinks) (Bhatia et al., 2018, Morgan et al., 2017). Entspannung und ausreichender Schlaf können das Tremor Ausmaß auch nachweisbar positiv beeinflussen (Chandran et al., 2012, Jiménez-Jiménez et al., 2020).

Des Weiteren ist bekannt, dass Entspannungstechniken wie die progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen ebenfalls zu einer Verbesserung der Symptomatik beitragen können (Wake et al., 1974).

Neben und unterstützend zu medikamentösen und chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten bieten vor allem die Logopädie, Psychotherapie und Ergotherapie weitere nicht-pharmakologische Therapieoptionen.

So kann bei Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie das Stimmbandzittern nur ungenügend anspricht (Koller et al., 1985, Nida et al., 2016), oftmals eine logopädische Therapie helfen (Barkmeier-Kraemer and Story, 2010, Brown and Simonson, 1963).

Die durch den Tremor verursachten sozialen Beeinträchtigungen, Stimmungsstörungen, Angstzustände und Schamgefühle führen häufig zur Vermeidung sozialer Kontakte und sozialer Zurückgezogenheit (Kellner et al., 2017).

Für eine Verbesserung des individuellen Wohlbefindens und der psychischen Gesundheit bei Patienten mit ET sorgt oftmals Psychotherapie (Hopfner et al., 2016, Lorenz et al., 2006, Tröster et al., 2005). Sie umfasst verschiedene Arten von psychologischen Therapien, den Schwerpunkt bildet die kognitive Verhaltenstherapie (Berardelli et al., 2015).

Die Ergotherapie im Allgemeinen zielt darauf ab, alltägliche funktionelle Aktivitäten und damit die Selbstständigkeit des Patienten zu erhalten oder zu verbessern (Sabari et al., 2019, Ulanowski et al., 2017).

Es wird ermittelt, welche alltagsrelevanten Aktivitäten dem Patienten besonders schwer fallen und ob sie im Extremitätenbereich besonders ausgeprägt sind. Demnach werden individuelle Therapiekonzepte erstellt (LaFaver and Espay, 2017, McCreary et al., 2018, Thenganatt and Jankovic, 2019).

Auch im Rahmen des ET kann Ergotherapie die motorischen Fähigkeiten des Patienten verbessern, den Bedarf an Unterstützung verringern und damit die Lebensqualität des Patienten und der Angehörigen positiv beeinflussen (Sturkenboom et al., 2014b).

Ebenfalls ist eine Senkung assoziierter Krankheitskosten hierbei zu vermuten.

1.2 Quantitative Motor Assessment

Veränderungen der Feinmotorik gehören zu den Kennzeichen der Bewegungsstörungen, die einen Tremor beinhalten. Bislang wurden zahlreiche Messinstrumente erstellt und Methoden entwickelt, um solche Änderungen der Feinmotorik zu messen (Norman and Héroux, 2013).

Zur objektiven Bewertung von Störungen feinmotorischer Leistungen und der Ausprägung eines Tremors kamen in den letzten Jahren vermehrt quantitative Bewegungsmessungen, wie Aktigraphie oder Akzelerometer-Messung, zum Einsatz (Dunnewold et al., 1998, Rajaraman et al., 2000, Yang and Hsu, 2010).

Das „Quantitative Motor Assessment“ (Q-Motor) - Verfahren wurde ursprünglich auf der Grundlage einer klinischen Beobachtungsstudie entwickelt, die einen Zusammenhang zwischen der Veränderung der Greifkraft als objektive Bewertungsmethode motorischer Defizite bei fortschreitendem Morbus Huntington nachgewiesen hat. In diesem Zusammenhang wurde zudem beschrieben, dass das Q-Motor-Verfahren als motorisches Messinstrument eine höhere Sensitivität im Vergleich zu gängigen Bewertungsskalen wie beispielsweise der Unified Huntington's Disease Rating Scale- Total Motor Score (UHDRS-TMS) (Kieburtz, 1996) aufweist (Reilmann et al., 2001, Reilmann, 2012).

Insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS), Morbus Huntington und der Multisystematrophie wird das Q-Motor-Verfahren bereits als eine objektive, schnelle und einfach anwendbare Messmethode eingesetzt, Bewegungsstörungen wie Bradykinese und Tremor valide zu ermitteln und zu quantifizieren (Forssberg et al., 2000, Muratori et al., 2003, Quinn et al., 2001, Reilmann et al., 2011, Maetzler et al., 2015).

Das Q-Motor-Verfahren basiert auf standardisierten Kraft- und Positionsmessungen im dreidimensionalen Raum mit vorkalibrierten Sensoren (Reilmann et al., 2001, Reilmann et al., 2010). Durch den Untersucher oder den Studienstandort verursachte Verzerrungen können vermieden werden, was eine objektivere Bewertung und somit den Einsatz zum Nachweis der Wirksamkeit bei Proof-of-Concept Studien erlaubt (Tabrizi et al., 2009, Reilmann et al., 2015).

Für die Bewertung feinmotorischer Einschränkungen durch den Tremor bietet das Q-Motor-Verfahren Messübungen, deren Fokus auf den oberen Extremitäten liegt. Die „Digitomotographie“ bewertet die Regelmäßigkeit und Schnelligkeit des Fingertippens (Reilmann et al., 2015, Bechtel et al., 2010), die sogenannte „Manumotographie“ beurteilt quantitativ und objektiv die Tremorauswirkung auf das Greifen-Heben (Reilmann et al., 2015, Reilmann et al., 2001, Reilmann et al., 2010).

Die Greif-Hebe-Messungen werden als Positions- und Orientierungsindex aufgezeichnet, welche sich bereits als sensible, einfach anzuwendende und nicht-invasive Messmethoden zur objektiven Bewertung der Manifestation und des Schweregrades der Levodopa-induzierten Dyskinesie bewährt haben (Schaeffer et al., 2015).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Obwohl Ergotherapie bedeutsam zur Behandlung von Parkinsonpatienten beitragen kann (Schaeffer et al., 2019), gibt es bislang nur kleine Beobachtungsstudien, welche die Wirkung der Ergotherapie/ Physiotherapie bei Tiefen-Hirnstimulierten ET-Patienten bestätigen konnten (Ulanowski et al., 2017).

Wichtig ist bei einer solchen Studie vor allem die Wahl geeigneter Messmethoden zur Quantifizierung möglicher Therapieerfolge.

Bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung liegen bereits mehr und größere Therapiestudien vor. Diese beschäftigten sich insbesondere mit subjektiven Angaben von Funktionalität im Alltag und Lebensqualität, darüber hinaus kamen bekannte semiquantitative, klinische Skalen zum Einsatz (Clarke et al., 2009, Sturkenboom et al., 2014a). Eine quantitative Messmethode zur objektiven Abschätzung des ergotherapeutischen Therapieerfolges konnte weder im Rahmen des IPS noch des ET bisher etabliert werden.

Ziel der im Rahmen dieser Promotionsarbeit durchgeführten kontrollierten, randomisierten Pilot-Studie ist die Quantifizierung eines Therapieerfolges von Ergotherapie bei ET-Patienten.

Als Messverfahren wurden hierfür bekannte und im Rahmen des ET mehrfach validierte anamnestische und klinische Skalen ausgewählt, die sowohl motorische und nicht-motorische Symptome des Patienten als auch Lebensqualität und Funktionalität im Alltag erfassen.

Das Testpanel wurde durch das Q-Motor Verfahren, welches eine quantitative und objektive Messung motorischer Defizite erlaubt, ergänzt. Ferner wurde eine Evaluation der Ergotherapie aus Probandensicht mittels eines Bewertungs-Fragebogens erstellt.

Die vorliegende Studie sollte insbesondere den Fragen nachgehen, ob

- Q-Motor den Erfolg von Ergotherapie quantitativ und objektiv messbar und somit eine Verbesserung der motorischen Beeinträchtigung darstellen kann?

und

- Ergotherapie die motorische Beeinträchtigung durch den Tremor aus Sicht des Arztes verbessern und subjektiv empfunden (aus Sicht des Patienten) die Lebensqualität und Funktionalität im Alltag verbessern kann?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

2.1.1 Studienpopulation und Fallzahl

Da es sich um eine Pilot-Studie handelt, die erstmals die positive und auch quantitative messbare Wirkung von regelmäßiger Ergotherapie bei Patienten mit ET zeigen soll, wurde keine Fallzahlschätzung vorgenommen. Die gewählte Fallzahl mit 30 Patienten setzte sich zum einen aus der Kapazität der im Zentrum für ambulante Rehabilitation Tübingen (ZAR) zeitlich möglichen ergotherapeutischen Sitzungen im angesetzten Zeitraum sowie der Schätzung der für die Studie geeigneten Patienten, die sich in der neurologischen Ambulanz vorstellen, zusammen.

Die erhobenen Daten der vorliegenden kontrollierten, randomisierten, einfachblinden klinischen Studie basieren auf Untersuchungen an Patienten aus der Ambulanz der Abteilung Neurodegeneration der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen.

Aufgrund der Vielfalt an denkbaren Tremor-Ursachen wurde eine Eingrenzung gemäß nachstehender Einschluss-/ Ausschlusskriterien vorgenommen.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wurden insgesamt 30 ET-Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen 30 Patienten waren 20 Frauen und zehn Männer vertreten. Das Alter der Patienten lag zwischen 56 und 85 Jahren, das mittlere Alter lag bei 71,73 Jahren (SD= 7,372) mit einem Median von 72,50 Jahren. Die Stichprobe wurde ausschließlich von Patienten kaukasischer Abstammung gebildet.

2.1.2 Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Der Ethikantrag dieser Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikum Tübingen unter dem Ethikvotum Nr. (307/2014BO2) anerkannt. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten lag der Studiendurchführung zu Grunde.

2.1.3 Einschlusskriterien

Folgende Anforderungen fanden für den Einschluss in die Studie Berücksichtigung:

- Einwilligungsfähigkeit (im Zweifel bestimmt von zwei unabhängigen Neurologen, MoCA ≥ 18)
- schriftliche Einverständniserklärung
- Diagnose eines ET nach klinischen Kriterien (Deuschl et al., 1998, Elble, 2000)
- bei medikamentöser Behandlung des ET stabile Medikation in den letzten 6 Monaten

Des Weiteren wurden nur Patienten einbezogen, die nach neurologischer Untersuchung neben möglicherweise erforderlichen medikamentösen Maßnahmen eine klare klinische Indikation für Ergotherapie hatten (alltagsrelevante feinmotorische Einschränkung durch den Tremor) und bereit waren ein reguläres, standardisiertes Ergotherapie-Programm am Zentrum für ambulante Rehabilitation Tübingen (ZAR) durchführen zu lassen.

2.1.4 Ausschlusskriterien

Darüber hinaus wurden zur weiteren Eingrenzung der klinischen Symptomatik folgende Angaben als Ausschlusskriterien berücksichtigt:

Anamnestische Angaben

- fehlende Einwilligungsfähigkeit (MoCA < 18)
- fehlendes Einverständnis
- erforderliche Medikationsanpassung in den nächsten Monaten
- Patienten mit Beeinträchtigungen, die davon abhalten eine eigenverantwortliche Einverständniserklärung abzugeben, beispielsweise Sprachbarrieren, die nur durch einen Dolmetscher zu überwinden waren

Ausschluss aufgrund nachstehender Erkrankungen oder Beeinträchtigungen

- Patienten mit Erkrankungen, die das Ausführen der erforderlichen Aufgaben im Rahmen der Studie behindern, beispielsweise Anarthrie, ausgeprägte Dysarthrie, beidseitige Amaurose
- Patienten mit Erkrankungen, die zusätzlich die Beweglichkeit beeinflussen, beispielsweise Erkrankungen des Gehirns wie Ischämie, schwere Neuropathie oder Arthrose

2.2 Studiendurchführung

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Studiengruppen unterteilt und einfachblind untersucht. Demgemäß wurden die Patienten im Vorfeld gebeten, mit ihrem Untersucher während des Studienzeitraums nicht über ihre ergotherapeutischen Sitzungen zu sprechen.

Die Patienten wurden von einem neurologischen Assistenzarzt willkürlich (per computergenerierten Code) einer der zwei Studiengruppen zugewiesen. Dabei wurde versucht die Gruppen so gut wie möglich bezüglich Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer anzupassen.

Studiengruppe 1 (Ergotherapie-Gruppe) erhielt 10 Wochen lang Ergotherapie, gefolgt von einer Periode ohne Intervention. Die Studiengruppe 2 (Kontrollgruppe) begann mit einer zehnwöchigen, interventionsfreien Periode. Um allen Studienteilnehmern den Anspruch auf Ergotherapie zu gewähren, erhielt die Kontrollgruppe nach den ersten interventionsfreien 10 Wochen ebenfalls die standardisierte Ergotherapie, welche jedoch in unserer Auswertung keine Berücksichtigung fand.

Falls eine aktuelle Medikation des Tremors bestand, wurden die Patienten gebeten diese für die Dauer der Studie möglichst unverändert beizubehalten, um Störfaktoren zur Evaluation der Therapiewirkung so gering wie möglich zu halten. Eine Änderung der tremorspezifischen Medikation hätte zum Studienausschluss geführt.

Die Durchführung der ergotherapeutischen Sitzungen erfolgte für alle ET-Patienten in gleicher, standardisierter Form im Rahmen von zehn Behandlungseinheiten in einem unterschiedlichen zeitlichen Ablauf.

Alle Patienten unterzogen sich zu Studienbeginn und bei der ersten Folgeuntersuchung (nach 10 Wochen) den in Tabelle 1 aufgeführten Untersuchungen. Für die Bewertung eines nachhaltigen Behandlungseffektes in der Studiengruppe 1 wurden die Untersuchungen bei der zweiten Folgeuntersuchung (nach weiteren 10 Wochen) wiederholt.

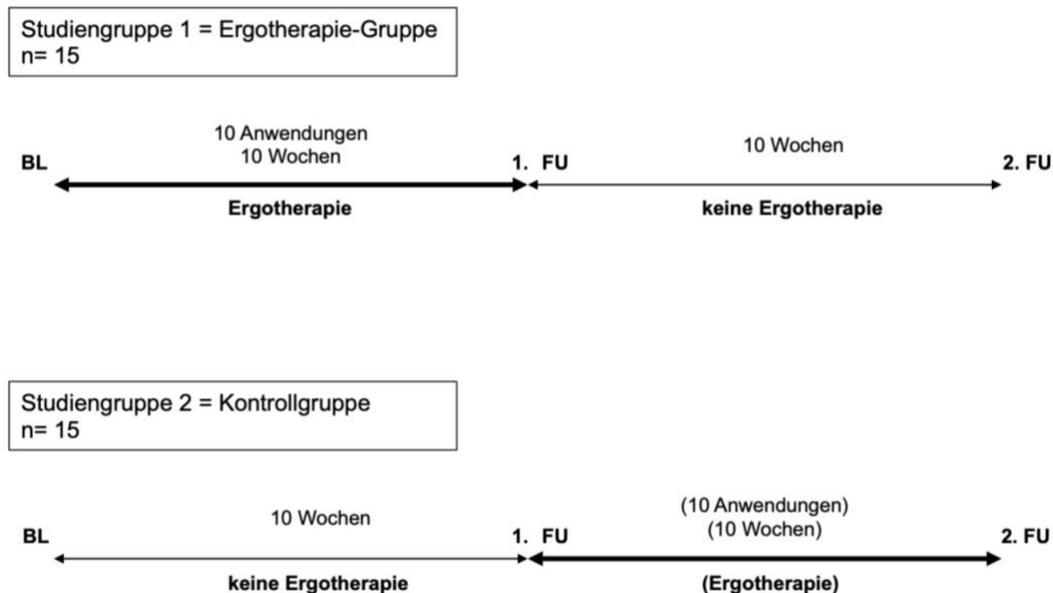


Abbildung 3: Studienübersicht

n= Anzahl der Patienten; BL = (base line=) Erstuntersuchung; 1. FU = Erste Folgeuntersuchung; 2. FU = Zweite Folgeuntersuchung; (Ergotherapie)= Anwendungen, die in die Studie nicht einbezogen wurden

Die Auswahl der Untersuchungen erfolgte basierend auf dem aktuellen Wissensstand bezüglich des Auftretens motorischer und nicht-motorischer Symptome. Da für viele Symptome keine Skalen oder Erhebungsbögen für den ET existieren, wurde auf etablierte Erhebungsoptionen bei anderen Bewegungsstörungen (Parkinson, Multisystematrophie) zurückgegriffen.

Zu insgesamt drei Untersuchungszeitpunkten wurden die in Tabelle 1 dargestellten Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 1: Zeitliche und inhaltliche Übersicht über den Studienablauf

Verwendete Abkürzungen: 1. FU = erste Folgeuntersuchung; 2. FU = zweite Folgeuntersuchung; BDI = Beck Depressions Inventar; BL = Erstuntersuchung; BPI = Brief Pain Inventory; EHI = Edinburgh Handedness Inventory; EQ-5D-3L = EuroQuol 5 Dimensionen 3 Levels; ESS = Epworth Sleepiness Scale; ET = Essentieller Tremor; FTMRS = Fahn Tolosa Marin Clinical Rating Scale for Tremor ; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; PDSS-2 = Revised Parkinson's Disease Sleep Scale; PPT = Purdue Pegboard Test; Q-Motor = Quantitative Motor Assessment; RBDSQ = REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire; mini-SPIN = verkürzter Social Phobia Inventory Spin; UMSARS = Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

		BL	1. FU	2. FU
Demographische Daten	Alter	x		
	Geschlecht	x		
	Familienanamnese	x		
	Aktuelle Medikation	x	x	x
	Alter bei Erstmanifestation	x		
	Alter bei Erstdiagnose	x		
	Erkrankungsdauer	x		
	EHI	x		
	Alkoholsensitivität	x		
	Dauer in Minuten	15	5	5
Nicht-motorische Symptome des ET	BDI	x	x	x
	MoCA	x		
	Mini-SPIN	x		x
	RBDSQ	x		x
	ESS	x	x	x
	PDSS	x		x
	BPI	x	x	x
	UMSARS	x		x
	Sniffin' Sticks	x		
	MDS-UPDRS Teil I	x		
	Dauer in Minuten	25	10	25
Funktionalität im Alltag und Lebensqualität	EQ-5D-3L	x	x	x
	QUEST	x	x	x
	Visuelle Analogskala	x	x	x
	MDS-UPDRS Teil II	x		
	Dauer in Minuten	15	10	10

Neurologische Untersuchung	allg. neurologische Untersuchung	x	x	x
	MDS-UPDRS Teil III	x	x	x
	FTMRS Teil A+B	x	x	x
	Dauer in Minuten	20	20	20
Feinmotorik	PPT	x	x	x
	Dauer in Minuten	5	5	5
Q-Motor	Greif-Hebe-Kraft	x	x	x
	Schnelles Tippen	x	x	x
	Metronom-Tippen	x	x	x
	Dauer in Minuten	20	20	20
Gesamtzeit der Untersuchung	Dauer in Minuten	100	70	85

2.2.1 Anamnese

Im Rahmen einer standardisierten Anamnese (Fragebogen nach WHIGET-Studie (Louis et al., 1997)) erfolgte die Aufnahme der demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Herkunft, Bildungsstatus, relevante Vorerkrankungen und Familienanamnese sowie der aktuellen Medikation des Patienten.

Hinsichtlich des Tremors wurden Angaben über die Erstmanifestation und Erstdiagnose (Alter und Lokalisation) sowie Alkohol-/ Medikamentensensitivität aufgezeichnet.

Die Erfassung der Händigkeit (Rechtshänder, Linkshänder, Ambidexter) erfolgte mittels Edinburgh Handedness Inventory (EHI) (Oldfield, 1971).

In zehn Items gibt der Patient an, welche Hand für alltägliche Aktivitäten (von ihm) bevorzugt wird.

Im Rahmen der zweiten Folgeuntersuchung erfolgte eine abschließende, rückblickende Befragung zur subjektiven Bewertung der Ergotherapie durch die Probanden beider Studiengruppen anhand eines halbstrukturierten Fragebogens.

2.2.2 Nicht-motorische Symptome des ET

Für die Erfassung nicht-motorischer Symptome des ET wurden folgende Skalen erhoben.

2.2.2.1 Beck Depressions Inventar

Der Beck Depressions Inventar (BDI) (Leentjens et al., 2000) ist ein validiertes, psychologisches Testverfahren zur Bestimmung des Schweregrades depressiver Zustände.

Der Fragebogen ist in 21 Kategorien geteilt und beinhaltet Fragen zu typisch depressiven Symptomen (u.a. die Stimmungslage, das Schlafverhalten, Suizidgedanken) sowie Fragen zu Eigenschaften, die bei Depressionen oftmals gestört sind (u.a. Appetit, Leistungsfähigkeit, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten).

Im Selbstbeurteilungsverfahren gibt der Patient anhand vier Antwortmöglichkeiten mit aufsteigender Schwere und Beeinträchtigung Auskunft, wie er sich im vergangenen Monat gefühlt hat. Die Antworten werden mit Punkten (1-4 Punkte) bewertet und anschließend summiert. Ein Gesamtwert ≤ 12 spricht gegen das Vorliegen einer Depression, ein Wert 13-19 für eine milde Depression und ein Wert von 20-28 von einer mittleren Depression. Bei einem Wert ≥ 29 wird eine schwere Depression angenommen. Werte ab 18 Punkten werden als klinisch signifikant eingestuft.

2.2.2.2 Montreal Cognitive Assessment

Das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) ist ein Hilfsmittel zur Evaluation der kognitiven Leistung eines Patienten und berücksichtigt folgende kognitive Aspekte:

- Visuokonstruktive Fähigkeiten und Exekutivfunktionen
- Erkennen und Benennen
- Gedächtnis
- Aufmerksamkeit und Konzentration
- Sprache

- Abstraktion
- Erinnerung
- Orientierung

Die Maximalpunktzahl beträgt 30 Punkte, allerdings erhält ein Patient für eine geringere Berufsausbildungsdauer als 12 Jahre (inkl. Schulausbildung) einen Extrapunkt.

Ergebnisse ≥ 26 Punkte entsprechen einer normalen kognitiven Leistungsfähigkeit, werden hingegen weniger Punkte erzielt weist dies auf eine kognitive Beeinträchtigung hin.

2.2.2.3 Mini-Social Phobia Inventory Spin

Der verkürzte Social Phobia Inventory Spin (mini-SPIN) (Connor et al., 2001) ist ein Hilfsmittel/ eine Skala zur Erfassung einer sozialen Angststörung.

Der Fragebogen beinhaltet drei Fragen hinsichtlich Ängsten vor Peinlichkeiten/ Verlegenheiten im Alltag des Patienten.

Der Patient gibt an, wie häufig er in der vergangenen Woche an den aufgeführten Ängsten gelitten hat. Den Antworten werden 0 bis 4 Punkte zugeordnet (0= gar nicht/ 1= selten/ 2= ein bisschen/ 3= häufig/ 4= immer).

Ab einer Gesamtpunktzahl ≥ 6 sind mögliche Beeinträchtigungen im Sinne einer sozialen Angststörung angezeigt.

2.2.2.4 REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire

Mit Hilfe des Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) (Stiasny-Kolster et al., 2007) wird im Selbstbeurteilungsverfahren eine mögliche REM-Schlafverhaltensstörung der letzten 4 Wochen erfasst.

Für jede Zustimmung der 13 Aussagen hinsichtlich eines störenden nächtlichen Verhaltens wird ein Punkt vergeben. Die Maximalpunktzahl liegt bei 13 Punkten, Werte über 5 Punkten lassen eine REM-Schlafstörung vermuten.

2.2.2.5 Epworth Sleepiness Scale

Die Epworth Sleepiness Scale (EPP) (Gerbin et al., 2012) ist ein Verfahren zur Einschätzung der Tagesschläfrigkeit der Patienten in der letzten Zeit.

Die Fragen beziehen sich auf die Wahrscheinlichkeit in acht alltäglichen Situationen einzuschlafen.

Die Beantwortung erfolgt auf einer zunehmenden Skala hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit und wird entsprechend mit 0 bis 3 Punkten bewertet. Anschließend werden die Punkte addiert. Ein Gesamtwert ≤ 9 wird als physiologisch angesehen.

2.2.2.6 Parkinson's Disease Sleep Scale

Die Revised Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2) (erweiterte Version (Trenkwalder et al., 2011)) zielt darauf ab, den Schweregrad von Schlafstörungen zu ermitteln.

Die Skala besteht aus 15 Fragen hinsichtlich eines störenden nächtlichen Verhaltens, wie beispielsweise quälenden Träumen, (Ein-) Schlafstörungen aufgrund nächtlicher Muskelkrämpfe oder nächtlicher Toilettengänge.

Der Patient beurteilt den Schweregrad dieser Beschwerden in den letzten 7 Tagen durch fünf Antwortmöglichkeiten mit ansteigender Häufigkeit (von sehr oft = 6-7 Tage die Woche = 5 Punkte bis niemals = 1 Punkt). Der maximale Gesamtpunktwert liegt bei 75 Punkten.

Hohe Gesamtpunktwerte deuten auf eine erhebliche Schlafbeeinträchtigung hin.

2.2.2.7 Brief Pain Inventory

Beim Brief Pain Inventory (BPI) (Radbruch et al., 1999) handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung des Schweregrades einer subjektiven Schmerzbeeinträchtigung im Alltag. Der Patient gibt die Schmerz-Lokalisation und die Stärke der Schmerzen (stärkste Schmerzen, geringste Schmerzen, durchschnittliche Schmerzen, momentane Schmerzen) auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen) in den

letzten 24 Stunden an. Ferner werden schmerzlindernde Maßnahmen, demzufolge Ausmaß der Schmerzlinderung sowie der Grad der Schmerzbeeinträchtigung in folgenden Bereichen erfragt.

- Allgemeine Aktivität
- Stimmung
- Gehvermögen
- normale Arbeit
- Beziehung zu anderen Menschen
- Schlaf und Lebensfreude

2.2.2.8 Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

Die Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) (Wenning et al., 2004) dient der Beurteilung der Symptome einer Multisystematrophie. Für unsere Datenerhebung wurden nur die Fragen 9-12 des ersten Teils berücksichtigt.

Der Patient gibt das Ausmaß seiner orthostatischen Beschwerden (beispielsweise Sehstörungen, Schwindel, Übelkeit), der Beschwerden beim Wasser lassen, der Einschränkung seiner Sexualfunktion und seiner Verdauungsproblemen an. Die Angaben beziehen sich auf die vergangenen 2 Wochen.

Die vier Antwortmöglichkeiten nehmen Bezug auf den Schweregrad der erkrankungsbedingten Beeinträchtigung und werden mit 0 bis 4 Punkten bewertet (von 0 (= keine Beschwerden) bis 4 (= durchgehende Probleme)).

Hohe Punktwerte geben Hinweise auf eine ausgeprägte Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems.

2.2.2.9 Sniffin' Sticks

Die Sniffin' Sticks (Hummel et al., 1997) dienen der Beurteilung des Riechvermögens. Zwölf mit Geruchsstoffen gefüllte Riechstifte werden dem Patienten für jeweils 3 Sekunden in einem Abstand von 2 cm unter die Nase

gehalten. Bei den Duftstoffen handelt es sich um alltägliche Gerüche, wie beispielsweise Kaffee, Fisch, Pfefferminze.

Im Anschluss muss der Patient den Duft aus vier vorgeschlagenen Möglichkeiten benennen. Der aufsummierte Rohwert (1 Punkt je richtige Antwort, maximal 12 Punkte) wird in einen Prozentwert entsprechend der erzielten Riechleistung umgewandelt. Liegt der Testwert unterhalb 75% korrekter Lösungen, besteht der Verdacht einer pathologischen Riechminderung (Hyposmie) (Daum et al., 2000).

2.2.2.10 Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil I

Die Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) (Goetz et al., 2008) ermöglicht die Bewertung des Einflusses nicht-motorischer und motorischer Beeinträchtigung auf den Patienten.

Der MDS-UPDRS besteht aus vier Teilen. Für diese Studie wurden lediglich die Teile I, II und III berücksichtigt.

Der Teil I und II wird als Selbstauskunft vom Patienten eigenständig oder unter Umständen mit Unterstützung einer Betreuungsperson beantwortet.

Teil I erfasst die nicht-motorischen Faktoren bei Erfahrungen im Alltag.

Jedes Item wird mit 0 bis 4 Punkten bewertet, wobei 0 = normal, 1 = angedeutet vorhanden, 2 = leicht ausgeprägt, 3 = mäßig ausgeprägt und 4 = schwer ausgeprägt entspricht. Je höher der Gesamtpunktwert, desto ausgeprägter die Beeinträchtigung des Patienten.

Auf Teil II wird in Kapitel 2.2.3.4, auf Teil III in Kapitel 2.2.4.1.2 eingegangen.

2.2.3 Funktionalität im Alltag und Lebensqualität

2.2.3.1 EuroQuol 5 Dimensionen

Der EuroQuol 5 Dimensionen (EQ-5D-3L) (Brooks, 1996) ist ein Instrument zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität von Patienten, unabhängig von vorhandenen Beeinträchtigungen durch Erkrankungen.

Fünf Fragen (fünf Dimensionen) beziehen sich auf den Gesundheitszustand hinsichtlich folgender Bereiche:

- Beweglichkeit
- Selbstversorgung
- Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit)
- Schmerzen/ Körperliche Beschwerden
- Angst/ Niedergeschlagenheit

Die Antwortmöglichkeiten gliedern sich in drei Kategorien (drei Levels), wobei Level 1 für keine Probleme/ keine Schmerzen/ nicht ängstlich, Level 2 für einige Probleme/ mäßige Schmerzen/ mäßig ängstlich, und Level 3 für nicht in der Lage/ extreme Schmerzen/ extrem ängstlich, steht. Die sechste Frage dient zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes während der vergangenen 12 Monate im Vergleich zum momentanen Gesundheitszustand und wird mit besser, gleich oder schlechter beantwortet.

2.2.3.2 Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire

Der Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) (Tröster et al., 2005) ist ein Instrument zur subjektiven Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit ET.

Zunächst wurden die Patienten gebeten, auf Skalen von 0-100 ihre allgemeine Gesundheit und ihre gesamte Lebensqualität zu bewerten (0= sehr schlechter Gesundheitszustand/ sehr schlechte Lebensqualität, 100 = exzellenter Gesundheitszustand/ exzellente Lebensqualität).

Generelle Information in Bezug auf eine Störung der sexuellen Zufriedenheit, eine Medikamenteneinnahme/ Zufriedenheit der Medikamentenwirkung hinsichtlich des Tremors sowie Auskunft über den aktuellen Berufsstatus wurden erfragt.

Einen weiteren Bestandteil des QUEST bildet die Tremor Eigenerhebung. Der Patient wird gebeten, eine Angabe zur Anzahl an Wachstunden, an denen eine Körperstelle zittert, zu tätigen (0 bis 24 Stunden). Zudem soll er das selbst

wahrnehmende Ausmaß des Zitterns in Kopf/ Gesicht, Stimme, rechter Arm/ Hand, linker Arm/ Hand, rechtes Bein/ Fuß und linkes Bein/ Fuß auf einer Fünf-Punkte-Skala bewerten (Niemals = zittert zu keinem Zeitpunkt, mild = leichtes zittern, das keinerlei Schwierigkeiten verursacht, mäßig = das Zittern verursacht in der Durchführung von einigen Aktivitäten Schwierigkeiten, deutlich = das Zittern verursacht in der Durchführung von vieler bis aller Aktivitäten Schwierigkeiten, schwer = das Zittern macht die Durchführung von einigen Aktivitäten unmöglich).

In 30 weiteren Items geht der Fragebogen sowohl auf die physischen und psychosozialen Beeinträchtigungen als auch auf die Einflussnahme des Tremors hinsichtlich Kommunikation, Hobbys/ Freizeit sowie Arbeit/ Finanzen ein.

Die Antwortmöglichkeiten bilden eine 5-Punkte-Skala, welche die Einflussnahme des Tremors auf die geschilderte Aktivität beurteilt.

Den Antworten werden 0 bis 4 Punkte zugeordnet, wobei 0 = nie, 1 = kaum, 2 = manchmal, 3 = häufig und 4 = immer entspricht.

Je höher der Gesamtpunktwert, desto ausgeprägter die Beeinträchtigung und Unzufriedenheit des Patienten.

2.2.3.3 Visuelle Analogskala

Die Visuelle Analogskala (VAS) (Brooks, 1996) ist eine weitere Komponente des EQ-5D-3L wodurch der Patient selber einschätzen soll wie gut oder wie schlecht seiner Ansicht nach sein persönlicher Gesundheitszustand am Untersuchungstag ist.

Der Patient setzt eine Markierung auf einer vertikalen Skala, die einen Wertebereich von 0 bis 100 erfasst.

0 entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, 100 entspricht dem denkbar besten Gesundheitszustand.

2.2.3.4 Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil II

Die Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) (Goetz et al., 2008) ermöglicht die Bewertung des Einflusses nicht-motorischer und motorischer Beeinträchtigung auf den Patienten.

Der Teil II wird als Selbstauskunft vom Patienten eigenständig oder unter Umständen mit Unterstützung einer Betreuungsperson beantwortet und erfasst motorische Faktoren bei Erfahrung im Alltag.

Jedes Item wird mit 0 bis 4 Punkten bewertet, wobei 0 = normal, 1 = angedeutet vorhanden, 2 = leicht ausgeprägt, 3 = mäßig ausgeprägt und 4 = schwer ausgeprägt entspricht. Je höher der Gesamtpunktwert, desto ausgeprägter die Beeinträchtigung des Patienten.

2.2.4 Klinische Untersuchung

Bei allen Patienten wurde die klinische Untersuchung von einer erfahrenen Neurologin in Anwesenheit der Doktorandin durchgeführt. Zur Erfassung motorischer Defizite kamen die als Goldstandard bei ET-Patienten geltenden Erhebungsbögen zum Einsatz, welche im folgenden Kapitel näher erläutert werden.

2.2.4.1 neurologische Untersuchung

2.2.4.1.1 Allgemeine neurologische Untersuchung

Die allgemeine neurologische Untersuchung wurde in der gängigen Form durchgeführt und beinhaltete folgende Aspekte:

- Untersuchung der neuropsychologischen Funktion (Sprache, Gedächtnis)
- Psychische Beurteilung
- Untersuchung des Kopfes inbegriffen einer Hirnnervenfunktionsprüfung, sowie Prüfung des Meningismus
- Untersuchung der Motorik (Muskeltonus, Muskelkraft und Bewegung)
- Reflexprüfung
- Prüfung der Sensibilität

- Koordinationsprüfung mit Überprüfung des Standes, des Gangbildes und des Gleichgewichts

2.2.4.1.2 Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

Die MDS-UPDRS (Goetz et al., 2008) Teil III umfasst die motorische Untersuchung des Patienten und wird von einem erfahrenen Arzt durchgeführt. Er bewertet das Ausmaß eines Tremors, einer Bradykinese und eines Rigors. Ferner werden Gesichtsausdruck, Sprach, Gangbild und Körperhaltung beurteilt.

Jedes Item wird vom Untersucher mit 0 bis 4 Punkten bewertet, wobei 0 = normal, 1 = angedeutet vorhanden, 2 = leicht ausgeprägt, 3 = mäßig ausgeprägt und 4 = schwer ausgeprägt entspricht. Je höher der Gesamtpunktwert, desto ausgeprägter die Beeinträchtigung des Patienten.

Zur Datenauswertung wurden nur Parameter in Bezug zum ET der oberen Extremitäten berücksichtigt und für unsere Auswertung zu folgenden Faktoren zusammengefasst:

- Faktor 1: Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination beidseits
- Faktor 2: Haltetremor und Bewegungstremor beidseits
- Faktor 3: Amplitude des Ruhetremors und Konstante des Ruhetremors beidseits

2.2.4.1.3 Fahn Tolosa Marin Clinical Tremor Rating Scale

Die Fahn Tolosa Marin Clinical Tremor Rating Scale (FTMRS) (Jankovic and Tolosa, 1988) ist ein Instrument zur Bewertung und Differenzierung des Tremors. Die FTMRS besteht aus drei Teilbereichen A, B und C, wobei in unserer Studie lediglich der Teil A und B in Betracht gezogen wurde.

Je nach Ausprägungsgrad des Tremors entspricht die Beurteilung Punktwerten von 0 (= normal, kein Tremor) bis 4 (= schwere Ausprägung, schwere Amplitude bzw. keine Ausführung der Zeichnung möglich).

In Teil A wird die Lokalisation (Gesicht, Zunge, Stimme, Kopf, obere und untere Extremitäten (rechte und linke Körperhälfte individuell, Rumpf) und der Tremorschweregrad erfasst. Darüber hinaus wird zwischen Tremor-Erscheinungsform in Ruhe-, Halte- und Intentionstremor differenziert.

Für Teil A beträgt die maximale Punktzahl 80 Punkte.

Der Teil B (Zeichenaufgabe) dient der Beurteilung des Aktionstremors der oberen Extremitäten mittels Zeichenaufgaben. Der Patient wird gebeten eine größere sowie eine kleinere Archimedes-Spirale (schneckenförmige Spirale) je einmal mit der rechten Hand sowie der linken Hand in einer durchgehenden Linie vom Zentrum nach außen hin nachzuzeichnen. Ferner sind zwei Punkte zwischen zwei Balken zu verbinden, die Begrenzungsbalken sind dabei nach Möglichkeit nicht zu tangieren.

Die Abstützung des Unterarms oder der Hand war hierbei nicht erlaubt. Für Teil B beträgt die maximale Punktzahl 28 Punkte.

Je höher der summierte Gesamtpunktwert (0-108 Punkte), umso ausgeprägter die Symptomatik.

2.2.4.2 Feinmotorik – Purdue Pegboard Test

Eine schon lange in klinischer Anwendung befindliche Methode zur quantitativen Messung der Feinmotorik (Beurteilung der manuellen Geschicklichkeit der oberen Extremitäten und Bewegungsgeschwindigkeit) bietet der Purdue Pegboard Test (PPT) (Vega, 1969, Tiffin and Asher, 1948).

Das Testboard besteht aus zwei gleichgerichteten Lochreihen mit jeweils 30 Löchern.

Der Patient wird gebeten, innerhalb 30 Sekunden so viele kleine Metallpins wie möglich einzeln aus einem flachen Behälter zu nehmen und hintereinander in die Löcher zu stecken. Die Übung wird nacheinander erst mit der rechten, dann mit der linken Hand und simultan mit beiden Händen durchgeführt. Je Übung

wurden drei Durchgänge durchgeführt und die Anzahl der korrekt platzierten Pins erfasst.

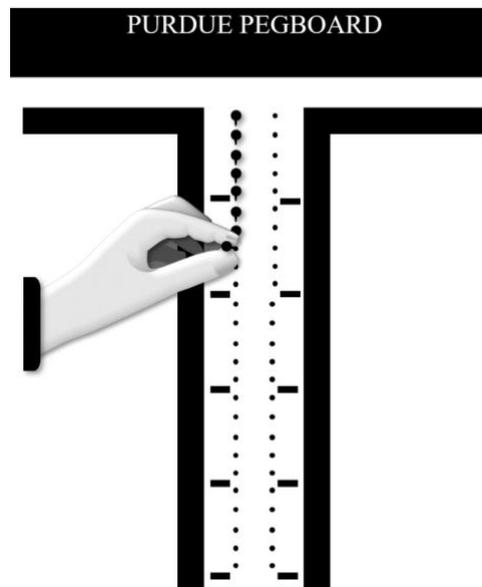


Abbildung 4: Purdue Pegboard Test

Versuchsaufbau und Handhabung (Eigene Darstellung)

2.2.4.3 Quantitative Motor Assessment

Die Quantitative Motor Assessment (Q-Motor) Messung erfasst mittels höchstsensibler dreidimensionaler Kraft- und Lagesensoren quantitativ und objektiv eine Bradykinese und einen Tremor der Hände (Forsberg et al., 2000, Quinn et al., 2001, Muratori et al., 2003, Reilmann et al., 2011).

Alle mit dem Q-Motor erhobenen Daten wurden auf einem Klinik-internen Rechner verwahrt. Nach Vorliegen aller Daten erfolgte die Verarbeitung und Analyse am George-Huntington-Institut des Universitätsklinikum Münster. Die Daten wurden mit Standardprogrammen pseudonymisiert unter Anleitung von Herrn Dr. Ralf Reilmann und Kollegen (Universitätsklinikum Münster) ausgewertet.

Die Q-Motor Messungen beinhalteten folgende Übungen:

2.2.4.3.1 Greifen-Heben

Die Aufgabe bestand darin, einen etwa 300g schweren, elektromagnetisch ausgestatteten Sensor im Präzisionsgriff zwischen Daumen und Zeigefinger für 20 Sekunden auf Höhe von etwa 20 cm zu heben / greifen (= Manumotographie). Diese Übung wurde mit der rechten Hand sowie der linken Hand je dreimal wiederholt (Reilmann et al., 2001, Reilmann et al., 2010, Reilmann et al., 2015).

Zielsetzung an den Patienten war es, den Sensor so stabil/ starr wie möglich zu halten, unterdessen wurden Änderungen der Position (x,y,z) und der Ausrichtung (Lagewinkel im dreidimensionalen Raum, Roll-, Nick-, Gier-Winkel) aufgezeichnet. Um möglichst eine stabile Phase des Hebens aufzuzeichnen, setzte die Messung erst 5 Sekunden nach Anheben des Sensors ein.

Diese wurden zur Berechnung eines Positions- und Orientierungsindex verwendet, welche die Ausführung der Übung beeinträchtigen und somit das Ausmaß des Tremors darstellen.

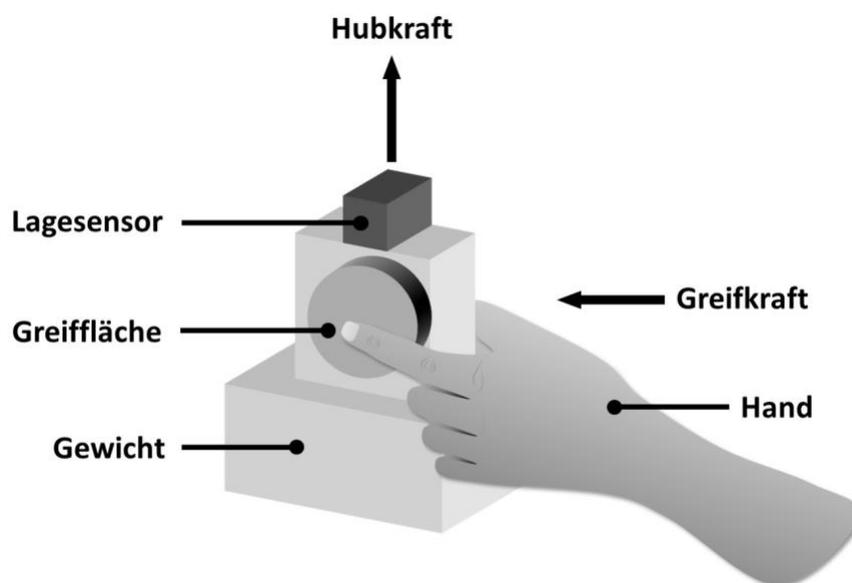


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Vorrichtung zum Greifen-Heben im Präzisionsgriff zwischen Daumen und Zeigefinger (Manumotographie)

(Eigene Darstellung)

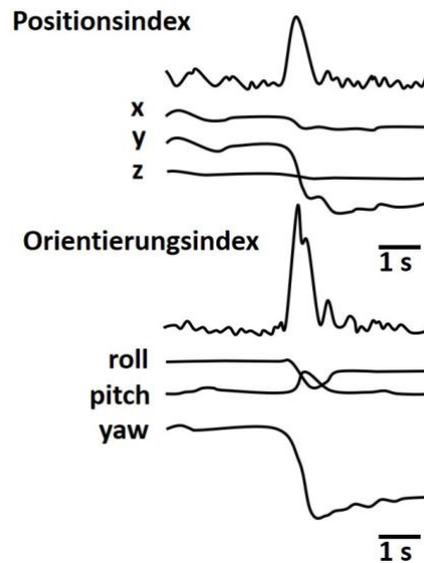


Abbildung 6: Q-Motor Manumotographie Beispielmessung

Beispiel einer unwillkürlichen Bewegung, die zu einer Änderung der Rohdaten für die x-, y-, z-Position und der Roll-, Nick-, Gier Orientierung führt und die daraus resultierenden Amplituden des abgeleiteten Positions- und Orientierungsindex zeigt.

(Eigene Darstellung in Anlehnung an (Reilmann and Schubert, 2017))

2.2.4.3.2 Schnelles Tippen

Das möglichst schnelle und regelmäßige Fingertippen/ Klopfen auf einen Kraftaufnahme-Sensor (= Digitomotographie) für 10 Sekunden mit jeweils drei Wiederholungen mit dem rechten und dem linken Zeigefinger (Bechtel et al., 2010, Reilmann et al., 2015).

Aufgezeichnet und bewertet wurde die Anzahl, Frequenz, Kraft, Rhythmik und Regelmäßigkeit des Tippens.

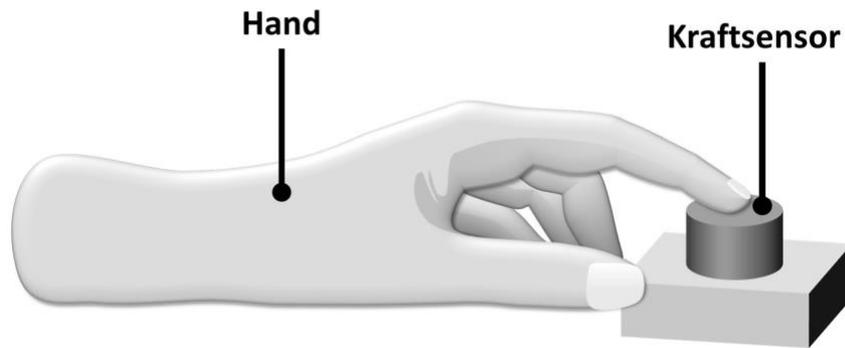


Abbildung 7: Q-Motor Digitomographie/ Fingertippen, schematische Darstellung des Messgerätes und der Positionierung der Hand.

Die Handfläche wird auf einer festen Auflage positioniert, sodass sich der Zeigefinger bequem über dem Aufnahmesensor befindet.

(Eigene Darstellung)

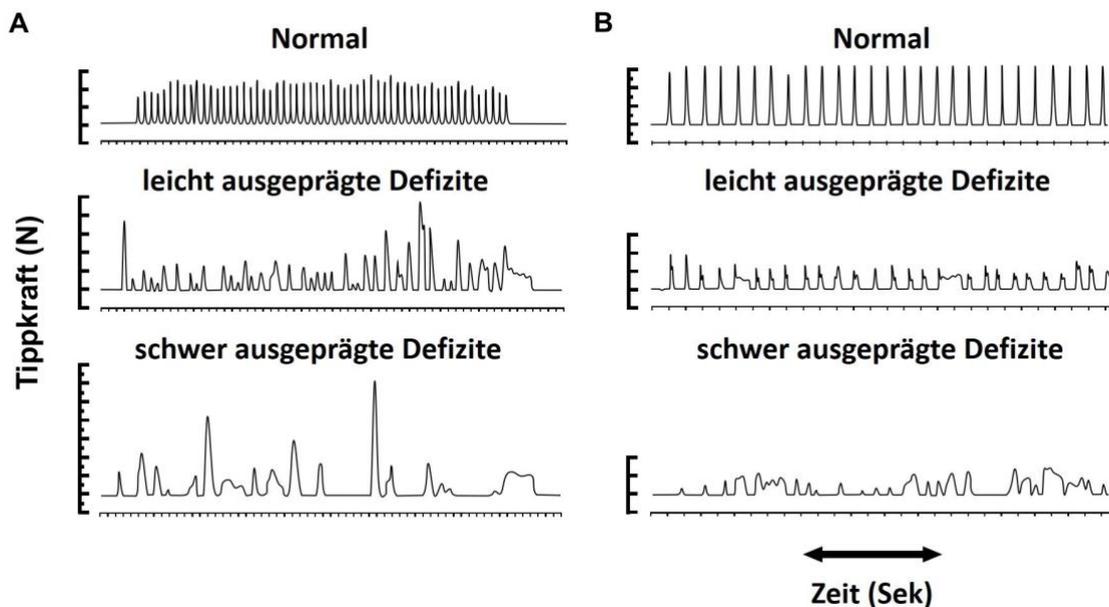


Abbildung 8: Q-Motor Digitomographie / schnelles (A) und metronomes (B) Fingertippen, Beispieldatenerfassung

(Eigene Darstellung in Anlehnung an (Reilmann and Schubert, 2017))

2.2.4.3.3 Metronomes Tippen

Das rhythmische Fingertippen/ Klopfen auf einen Kraftaufnahme-Sensor mithilfe eines Metronoms für 10 Sekunden mit jeweils drei Wiederholungen mit dem rechten und dem linken Zeigefinger.

Der Patient hört 5 Sekunden lang einen vom Rechner vorgegebenen Rhythmus, nach Möglichkeit soll dieser Rhythmus für anschließend weitere 10 Sekunden beibehalten werden.

Der Fokus der Auswertung dieser Übung lag auf der Bewertung der Rhythmik und Regelmäßigkeit des Tippens.

Nicht nur die Tippfrequenz und Tippkraft wurden hierbei berechnet, sondern auch folgende Zeitintervalle beschrieben, um das Fingertippen exakter zu analysieren.

- Inter Onset Intervall (IOI)
- Inter Peak Intervall (IPI)
- Inter Tap Intervall (ITI)
- Mid Tap Intervall (MTI)
- Tap Dauer (TD)

Zur Definition eines Zeitintervalls mittels Durchschnittsdauer und Variabilität, wurden beim schnellen Tippen jeweils der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) von oben genannten Konstanten berechnet.

Beim Metronomen Tippen wurden die Abweichungen vom gestellten Rhythmus erfasst und definiert als IOI, ITI, IPI und TD (siehe Abbildung 8).

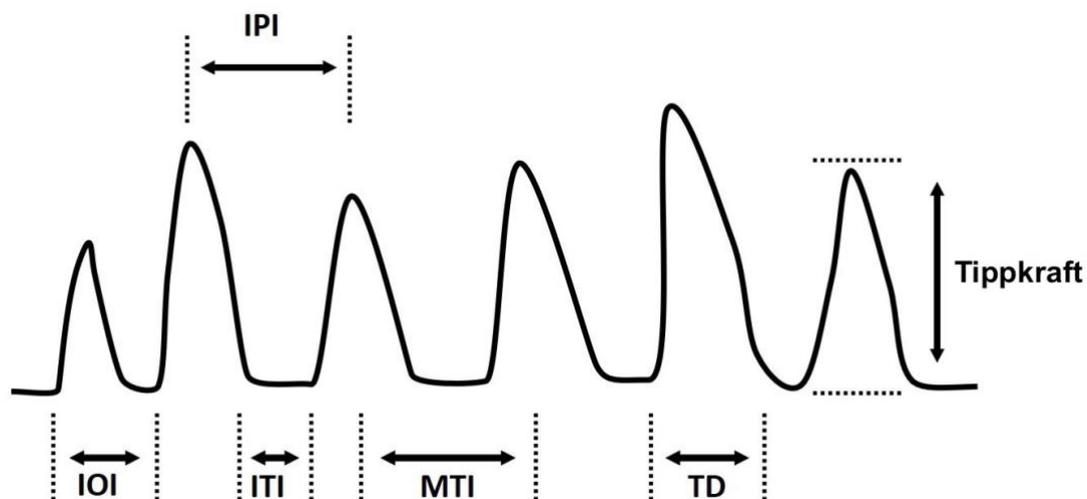


Abbildung 9: Q-Motor Digitomotographie Parameterbeschreibung beim Tippen

IOI= Inter Onset Intervall; IPI= Inter Peak Intervall; ITI= Inter Tap Intervall; MTI= Mid Tap Intervall; TD= Tap Dauer

(Eigendarstellung in Anlehnung an (Reilmann and Schubert, 2017))

Die digitale Aufzeichnung der Q-Motor-Messung auf dem Computermonitor konnte vom Patienten nicht eingesehen werden, somit wurde eine visuelle Rückmeldung verhindert.

2.3 Ergotherapie

Im Zentrum für ambulante Rehabilitation Tübingen (ZAR) erhielten alle Patienten einmal wöchentlich je eine Behandlungseinheit (= 60 Minuten) standardisierter, aber den individuellen Bedürfnissen angepasster Ergotherapie für 10 Wochen.

Die Therapie wurde bei allen Patienten von derselben Ergotherapeutin durchgeführt, welche über eine Zertifizierung und langjährige Erfahrung verfügt. Das Behandlungsziel und der Behandlungsschwerpunkt bildeten die Verbesserung und Wiederherstellung feinmotorischer Handlungsfähigkeit im Alltag, Beruf, Freizeit und sozialem Umfeld sowie die Vorbeugung von Einschränkungen. In einer Eingangsuntersuchung wurden die vom Patienten subjektiv am stärksten beeinträchtigten Alltagsaktivitäten erörtert, wie

beispielsweise Beeinträchtigung beim Schreiben, Essen, Trinken, Körperpflege und Ankleiden. Um gezielt und individuell auf diese einzugehen, beinhaltete die ergotherapeutische Behandlung individuelle aufgabenspezifische und allgemeine Behandlungsansätze.

Die Feststellung, dass Patienten sobald sie eine Beeinträchtigung durch den Tremor wahrnehmen, zunehmend Kraft aufwenden, bildete die Grundlage der Therapie. Diese Anspannung behindert meistens den sanften Bewegungsablauf, der normalerweise für die Bewältigung der Aktivität erforderlich wäre.

Um diese Muskelanspannung bewusst zu senken und zu regulieren, wurden das Körperbewusstsein und die Körperwahrnehmung durch Entspannungsübungen gesteigert und geschult.

Diese allgemeinen Behandlungsansätze wurden anschließend auf aufgabenspezifische feinmotorische Handlungen angewendet, um die patientenindividuellen, alltagsrelevanten Beeinträchtigungen so weit wie möglich zu beheben oder Kompensationsstrategien zu erarbeiten.

Mögliche Methoden/ Kompensationsstrategien zur Beeinflussung des Tremors sind beispielsweise bei Armaktivitäten körpernah arbeiten, Trinkgefäße nur zur Hälfte befüllen, schwere Gegenstände gebrauchen (schweres Besteck beim Essen, schwerer Stift zum Schreiben). Von großer Bedeutung war auch den Patienten ein alltagsnahes Eigenübungsprogramm mit auf den Weg zu geben, um die erlernten Übungen zu Hause fortzusetzen und in den Alltag zu integrieren. Übungen wie Knöpfen mit Knöpfen unterschiedlicher Form, Reiskörner mit Daumen und Zeigefinger anheben oder Behälter mit Schraubverschlüssen öffnen/ schließen, stellen Elemente eines Eigenübungsprogrammes dar.

2.4 Statistische Analyse und Datenverarbeitung

Die beiden Studiengruppen wurden einfachblind untersucht, sodass der Untersucher der motorischen Skalen nicht über den Stand der ergotherapeutischen Therapie des jeweiligen Studienteilnehmers informiert war.

Für die Beantwortung der Frage, ob die Durchführung von Ergotherapie sich günstig auf motorische und nicht-motorische ET-Symptome, die Feinmotorik sowie funktionelle Aktivität im Alltag und Lebensqualität ausübt, wurden die einzelnen Studiengruppen zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten mittels interferenzstatistischer Verfahren miteinander verglichen. Aufgrund der geringen Stichprobenanzahl wurden die numerischen Variablen zunächst unter Anwendung des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf ihre Normalverteilung untersucht. Statistische Gruppenvergleiche der normalverteilten Parameter erfolgten unter Anwendung des T-Tests für unabhängige Stichproben, für nicht-normalverteilte Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Eine Veränderung der Parameter über die Zeit mit und ohne Ergotherapie wurde mittels Kovarianzanalysen mit Messwiederholungen detektiert. Um eine Normalverteilung der nicht-normalverteilten Parameter zu erlangen, wurden diese dekadisch logarithmiert. Aufgrund des explorativen Studien-Designs wurde auf eine Korrektur für Mehrfachtests verzichtet.

Zur statistischen Signifikanz-Prüfung wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ verwendet, Ergebnisse mit $p\text{-Wert} \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

Die Korrelation von quantitativen Bewegungsmessmethoden/ Q-Motor und klinischen Parametern (MDS-UPDRS, FTMRS, PPT) wurde unter Verwendung des Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte pseudonymisiert mit Hilfe der Software SPSS (SPSS Inc., IBM, USA, Version 27) und Microsoft Excel für MacOS.

3 Ergebnisse

Folgend werden die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen aufgezeigt. Zunächst werden die demographischen und klinischen Daten der zwei Studiengruppen bei Erstuntersuchung analysiert, gefolgt von der Darstellung der Gruppenvergleiche und Progressionsanalyse hinsichtlich der motorischen Symptome gemessen mittels Q-Motor und der (fein)motorischen Fähigkeiten gemessen mittels MDS-UPDRS Teil III, FTMRS und Purdue Pegboard Test. Des Weiteren werden die Untersuchungen der nicht-motorischen Symptomatik hinsichtlich der Lebensqualität und funktionellen Aktivität im Alltag im Zeitverlauf in Betracht genommen und ausgewertet.

Abschließend wird ein möglicher Zusammenhang zwischen den durchgeführten quantitativen Bewegungsmessmethoden und klinischen Scores untersucht sowie die Evaluation der Ergotherapie im Allgemeinen aus Probandensicht ausgewertet.

Die statistische Berechnung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (SPSS Inc., IBM, USA, Version 28) (siehe Kapitel 2.4). Die Fragestellungen konnten mit diesen Ergebnissen letztlich beantwortet werden. Anschließend werden die Ergebnisse diskutiert und in den gegenwärtigen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

3.1 Analyse der demographischen und klinischen Daten

3.1.1 Charakterisierung der Kohorte

In diese Studien-Auswertung gingen Daten von 30 Probanden ein. Lediglich eine Probandin hat ihre Zustimmung zur Teilnahme und Datenverwendung aus unbekanntem Gründen widerrufen und wurde somit nicht berücksichtigt.

Ein Drittel der Studienteilnehmer war männlich, zwei Drittel weiblich. 90 Prozent der Probanden waren Rechtshänder.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag das Patientenalter zwischen 56 und 85 Jahren (Mittelwert = 71,7 Jahre / Standardabweichung = 7,4 Jahre).

Das Alter bei Tremorbeginn (Erstmanifestation des Tremors) lag zwischen 10 und 72 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren

(Standardabweichung = 17 Jahre), die Erkrankungsdauer seit Erstmanifestation betrug im Durchschnitt 22 Jahre (Standardabweichung = 17 Jahre) und lag zwischen 3 und 66 Jahren.

3.1.2 Gruppenvergleich

Zu Studienbeginn zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede im Hinblick auf das Alter bei Tremorbeginn (Erstmanifestation) (Ergotherapie 58,2 (30-72); Kontrolle 42,2 (10-61); $p=0,017$) sowie der Erkrankungsdauer (Ergotherapie 14,2 (3-38); Kontrolle 29,7 (6-66); $p=0,017$). Die Gruppe, die mit Ergotherapie begann, hatte demnach ein höheres Alter bei Tremorbeginn sowie eine kürzere Erkrankungsdauer nach Erstmanifestation des Tremors.

Hinsichtlich der demographischen Daten wie Geschlecht, Alter, Händigkeit, Familienanamnese, Medikation des Tremors sowie Alkoholsensitivität unterschieden sich die Patienten der Ergotherapie-Gruppe nicht signifikant ($p > 0,05$) von den Patienten der Kontrollgruppe.

Der MoCA Score lag bei allen Patienten über 22 Punkten, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Studiengruppen (Ergotherapie 26,8 (23-30); Kontrolle 26,3 (22-30); $p=0,619$).

In Bezug auf nicht-motorische Symptome, wie der Tagesschläfrigkeit und des Schlafverhaltens, sozialer Angststörungen, Schmerzbeeinträchtigungen sowie Riechvermögens gab es bei der Erstuntersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Studiengruppen.

Depressive Symptome wurden bei der Ergotherapie-Gruppe häufiger berichtet als in der Kontrollgruppe, der Gruppenunterschied war allerdings nicht signifikant (BDI: Ergotherapie 12,3 (0-28); Kontrolle 7,5 (0-42); $p= 0,069$).

Hinsichtlich motorischer Aspekte konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung festgestellt werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Patientencharakteristika und Gruppenvergleich bei Erstuntersuchung

Die Ergotherapie-Gruppe wurde mit der Kontrollgruppe verglichen. Intervallskalierte Merkmale werden als Mittelwert \pm Standardabweichung sowie Spannweite dargestellt, kategorielle Merkmale als absolute und relative Häufigkeit. Die Berechnung erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben und Mann-Whitney-U-Test;

Ergotherapie= Interventionsgruppe mit 10-wöchiger Ergotherapie; Kontrolle= Kontrollgruppe, keine Ergotherapie;

l=links; m= männlich; n= Patientenzahl; p= Signifikanz; r= rechts; w= weiblich;

BPI= Brief Pain Inventory; EHI= Edinburgh Handedness Inventory; EM= Erstmanifestation;

MDS-UPDRS= Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale;

Mini-SPIN= Mini-Social Phobia Inventory; MoCA Score= Montreal Cognitive Assessment;

PDSS-2 = Revised Parkinson's Disease Sleep Scale; RBDSQ= Rapid Eye Movement

Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire; UMSARS= Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

	Gesamt n = 30	Ergotherapie n = 15	Kontrolle n = 15	p-Wert
<u>Demographische Daten</u>				
Geschlecht (m:w)	10:20 (0,33:0,67)	5:10 (0,33:0,67)	5:10 (0,33:0,67)	> 0,999
Alter [Jahre]	71,7 \pm 7,4 (56-85)	72,5 \pm 6,4 (62-85)	71 \pm 8,4 (56-85)	0,595
EHI (r:l)	27:3 (0,90:0,10)	14:1 (0,93:0,07)	13:2 (0,87:0,13)	0,775
Alter bei Tremorbeginn (EM) [Jahre]	50,48 \pm 17,2 (10-72)	58,2 \pm 12,0 (30-72)	42,2 \pm 18,5 (10-61)	0,017
Erkrankungsdauer (seit EM) [Jahre]	21,6 \pm 16,8 (3-66)	14,2 \pm 11,2 (3-38)	29,7 \pm 18,5 (6-66)	0,017
Positive Familienanamnese	18 (0,6)	10 (0,67)	8 (0,53)	0,710
Medikation des Tremors	16 (0,53)	8 (0,53)	8 (0,53)	0,405
Positiver Therapieeffekt	7 (0,23)	3 (0,2)	4 (0,27)	0,842
Alkoholsensitivität	8 (0,27)	5 (0,33)	3 (0,2)	0,619

Nicht-motorische Parameter

MoCA Score (in Punkten [0-30])	26,6 ± 2,4 (22-30)	26,8 ± 2 (23-30)	26,3 ± 2,8 (22-30)	0,619
BDI (in Punkten [0-63])	9,34 ± 9,9 (0-42)	12,3 ± 8,9 (0-28)	7,5 ± 11,5 (0-42)	0,069
ESS (in Punkten [0-24])	5,71 ± 3,2 (0-13)	5,93 ± 3,3 (3-13)	5,50 ± 3,1 (0-12)	0,728
Mini-SPIN (in Punkten [0-12])	4,33 ± 3,4 (0-11)	4,23 ± 3,3 (0-10)	4,43 ± 3,7 (0-11)	0,885
RBDSQ (in Punkten [0-13])	2,45 ± 2,1 (0-8)	2,57 ± 2,4 (0-8)	2,33 ± 1,7 (0-5)	0,762
PDSS-2 (in Punkten [0-75])	30,15 ± 7,0 (22-48)	31,77 ± 6,6 (22-43)	28,54 ± 7,3 (23-48)	0,248
BPI (in Punkten [0-112])	17,83 ± 12,7 (3-39)	18,75 ± 14,9 (3-39)	16,00 ± 11,3 (8-24)	0,833
UMSARS (in Punkten [0-16])	1,93 ± 2,2 (0-8)	2,21 ± 2,2 (0-6)	1,67 ± 2,3 (0-8)	0,517
Sniffin' Sticks (in Punkten [0-12])	9,75 ± 1,9 (4-12)	10,00 ± 1,5 (7-12)	9,46 ± 2,3 (4-12)	0,483
MDS-UPDRS I (in Punkten [0-52])	2,50 ± 2,9 (0-9)	3,00 ± 2,7 (0-7)	1,88 ± 3,1 (0-9)	0,423
MDS-UPDRS II (in Punkten [0-52])	6,84 ± 4,3 (0-15)	6,73 ± 4,5 (0-15)	7,0 ± 4,3 (1-14)	0,896

Motorische Parameter

MDS-UPDRS Teil III (in Punkten [0-132])	9,47 ± 6,4 (0-24)	10,07 ± 6,1 (3-24)	8,87 ± 6,9 (0-22)	0,616
--	----------------------	-----------------------	----------------------	-------

Zusammenfassung der Ergebnisse 3.1: Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zeigten die Patienten der Ergotherapie-Gruppe ein signifikant höheres Alter bei Tremorbeginn sowie eine kürzere Erkrankungsdauer nach Erstmanifestation des Tremors. Hinsichtlich motorischer und nicht-motorischer Parameter wurden im Vergleich der Ergotherapie-Gruppe zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

3.2 Progressionsanalyse

3.2.1 Längsschnittanalyse und Vergleich der motorischen Symptome des ET mittels Quantitative Motor Assessment

Die Parameter Orientierungsindex und Positionsindex der Manumotographie wurden zur Tremor-Beurteilung herangezogen, welche die Position (x, y, z; 0,75 mm Auflösung) und die Orientierung (roll, pitch, yaw; 0,025° Auflösung) im dreidimensionalen Raum aufgezeichnet haben.

Zur weiteren Beurteilung der Feinmotorik wurden sechs Digitomotographie Parameter in der Auswertung gefiltert und für die linke und rechte Seite getrennt berücksichtigt, wie sie von Maetzler et al. bei Tremorerhebung bei Morbus Parkinson bereits validiert wurden (Maetzler et al., 2015). Mittelwert und Standardabweichung des Inter-Peak-Intervalls (IPI-Mittelwert, IPI-SD), Mittelwert und Variationskoeffizient der Tippkraft (TF-Mittelwert, TF-CoV) sowie Mittelwert und Variabilität der Tippabweichung DEV (DEV-Mittelwert, DEV-SD) vom vorgegebenen Metronomen-Rhythmus.

Beim Orientierungsindex sowie Positionsindex entsprechen höhere Werte einer größeren Schwankung (mehr unwillkürlichen Bewegungen). Hinsichtlich der Digitomotographie Parameter bedeuten höhere Werte eine geringere Präzision sowie größere Schwankungen.

Unter Berücksichtigung der signifikant abweichenden Parameter der demographischen Daten zwischen den beiden Studiengruppen zum Studienbeginn (Kontrolle für die Kovariaten: Alter bei Erstmanifestation, Erkrankungsdauer) konnten folgende Ergebnisse erfasst werden.

Ein signifikanter gruppenspezifischer Unterschied im Zeitverlauf von der Erstuntersuchung zur ersten Folgeuntersuchung konnte in Bezug auf den Orientierungsindex L (linksseitig), den Orientierungsindex R (rechtsseitig) sowie den Positionsindex R (rechtsseitig) beobachtet werden (p-Wert*** Zeit x Gruppe; Orientierungsindex L: p-Wert= 0,044; Orientierungsindex R: p-Wert = 0,029; Positionsindex R: p-Wert = 0,008).

Nach Durchführung der 10-wöchigen Ergotherapie konnte in der Ergotherapie-Gruppe eine deutliche Verbesserung der Werte hinsichtlich der Orientierungs- und Positionsindices rechts und links beobachtet werden.

Gruppenunabhängig betrachtet konnten zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung keine signifikanten Unterschiede verzeichnet werden (p-Wert** Zeit; Orientierungsindex L: p-Wert= 0,169; Orientierungsindex R: p-Wert = 0,610; Positionsindex R: p-Wert = 0,740).

Der Positionsindex L (linksseitig) wies im Zuge der ersten Folgeuntersuchung (Positionsindex L: p-Wert*** Zeit x Gruppe = 0,467) keinen signifikanten Unterschied auf, allerdings konnte auch hier in der Ergotherapie-Gruppe im Rahmen der ersten Folgeuntersuchung eine nicht-signifikante Verbesserung der Werte beobachtet werden.

Ferner konnte sich bezüglich der Manumotographie Parameter in der Ergotherapie-Gruppe ein anhaltender Ergotherapie-Effekt zum Zeitpunkt der zweiten Folgeuntersuchung abzeichnen.

Hinsichtlich der erhobenen Digitomotographie Parameter ergaben sich vor Beginn der Studie sowie nach 10 Wochen bzw. nach Anwendung der Ergotherapie keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dennoch konnte eine Tendenz zur Verbesserung der erhobenen Parameter vereinbar mit einem Therapie-Effekt beim Mittelwert und der Variabilität der Tippabweichung DEV (DEV Mean L, DEV SD L) sowie dem Mittelwert des Inter-Peak-Intervalls (IPI Mean L) und dem Mittelwert und Variationskoeffizient der Tippkraft (TF CoV R, TF Mean L, TF Mean R) verzeichnet werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Längsschnittanalyse der motorischen Symptome mittels Quantitative Motor Assessment

Angabe der Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung. Gruppenvergleich und Längsschnittanalyse mittels Kovarianzanalyse (mit Messwiederholungen).

¹ Nicht-normalverteilte Werte wurden zur Durchführung der parametrischen Testverfahren dekadisch logarithmiert, um eine Normalverteilung zu erreichen. Aufgeführt sind die nicht logarithmierten Mittelwerte.

p-Wert* = Ergotherapie-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchung

p-Wert** = Veränderung beider Studiengruppen zwischen Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchung

p-Wert*** = Gruppenspezifische/ Gruppenabhängige Veränderung von der Erstuntersuchung zur ersten Folgeuntersuchung

Ergotherapie = Interventionsgruppe mit 10-wöchiger Ergotherapie; Kontrolle = Kontrollgruppe, keine Ergotherapie;

BL = Baseline/ Erstuntersuchung; FU1 = Erste Folgeuntersuchung; FU2 = Zweite Folgeuntersuchung; CoV = Variationskoeffizient; DEV = Deviation/ Abweichung; IPI = Inter-Peak Interval; L = linke Hand; Mean = Mittelwert; N = Newton; Q-Motor = Quantitative Motor Assessment; R = rechte Hand; SD = Standardabweichung; s = Sekunden; TF: Tap force/ Tippkraft

Q-Motor Parameter	Ergotherapie n = 15	Kontrolle n = 15	p-Wert*	p-Wert** Zeit	p-Wert *** Zeit x Gruppe
Manumotographie					
Orientierungsindex L					
[deg/s]					
BL	106,853 \pm 74,13	34,466 \pm 21,76	0,095		
FU1	19,582 \pm 17,39	62,031 \pm 60,13	0,065	0,169	0,044
FU2	24,452 \pm 22,91				
Orientierungsindex R¹					
[deg/s]					
BL	79,592 \pm 43,07	60,821 \pm 48,98	0,385		
FU1	20,654 \pm 24,27	39,617 \pm 27,85	0,490	0,610	0,029
FU2	26,020 \pm 30,84				
Positionsindex L					
[cm/s]					
BL	8,282 \pm 4,78	4,578 \pm 4,07	0,433		
FU1	2,863 \pm 2,59	5,236 \pm 4,05	0,565	0,573	0,467
FU2	2,935 \pm 2,76				
Positionsindex R¹					
[cm/s]					
BL	14,536 \pm 9,57	8,809 \pm 8,77	0,346		
FU1	2,975 \pm 2,87	6,625 \pm 5,75	0,455	0,740	0,008
FU2	3,658 \pm 3,61				

Digitomotographie**DEV Mean L [s]**

BL	0,031 ± 0,05	0,024 ± 0,02	0,604		
FU1	0,024 ± 0,02	0,030 ± 0,03	0,234	0,657	0,236
FU2	0,035 ± 0,03				

DEV Mean R [s]

BL	0,030 ± 0,05	0,020 ± 0,02	0,551		
FU1	0,034 ± 0,03	0,028 ± 0,05	0,821	0,131	0,383
FU2	0,032 ± 0,03				

DEV SD L [s]

BL	0,161 ± 0,09	0,150 ± 0,06	0,503		
FU1	0,159 ± 0,06	0,162 ± 0,07	0,432	0,605	0,267
FU2	0,175 ± 0,08				

DEV SD R [s] ¹

BL	0,164 ± 0,10	0,143 ± 0,04	0,804		
FU1	0,170 ± 0,07	0,153 ± 0,07	0,710	0,065	0,638
FU2	0,175 ± 0,07				

IPI Mean L [s]

BL	0,031 ± 0,05	0,024 ± 0,02	0,598		
FU1	0,025 ± 0,02	0,031 ± 0,03	0,267	0,658	0,244
FU2	0,036 ± 0,03				

IPI Mean R [s]

BL	0,031 ± 0,05	0,020 ± 0,02	0,565		
FU1	0,034 ± 0,03	0,027 ± 0,03	0,840	0,134	0,386
FU2	0,032 ± 0,03				

IPI SD L [s]

BL	0,160 ± 0,09	0,149 ± 0,06	0,543		
FU1	0,160 ± 0,06	0,162 ± 0,07	0,422	0,697	0,295
FU2	0,179 ± 0,08				

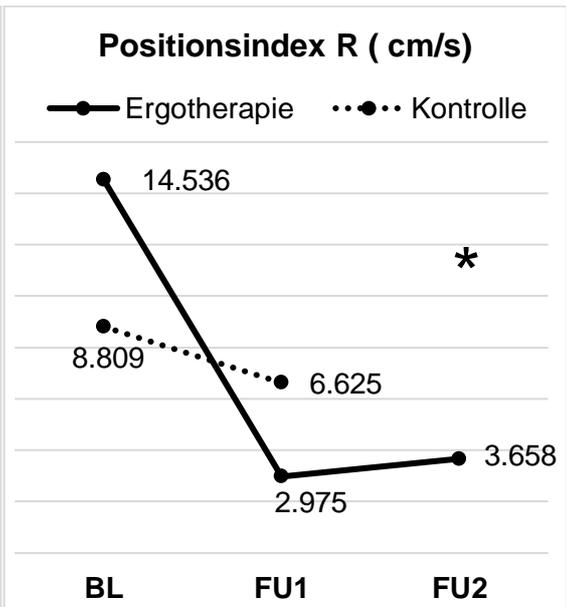
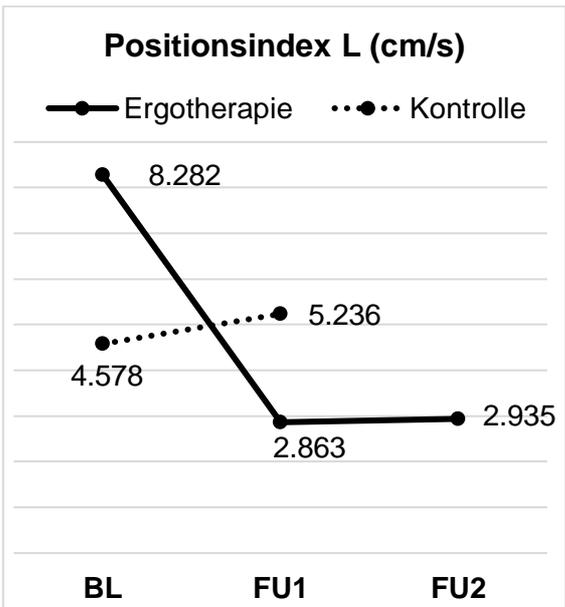
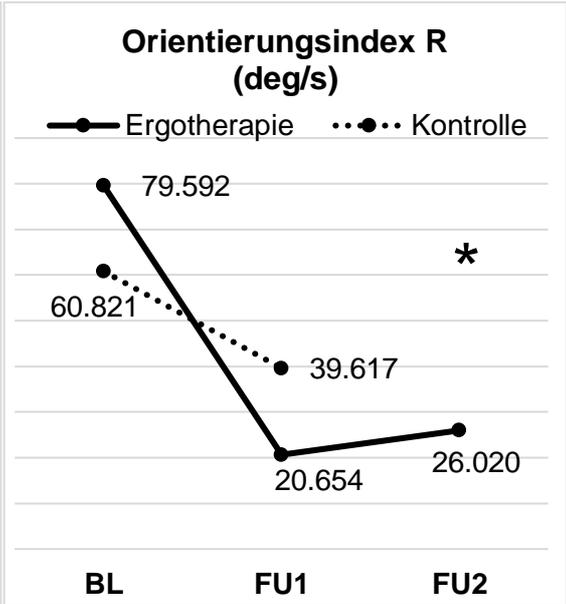
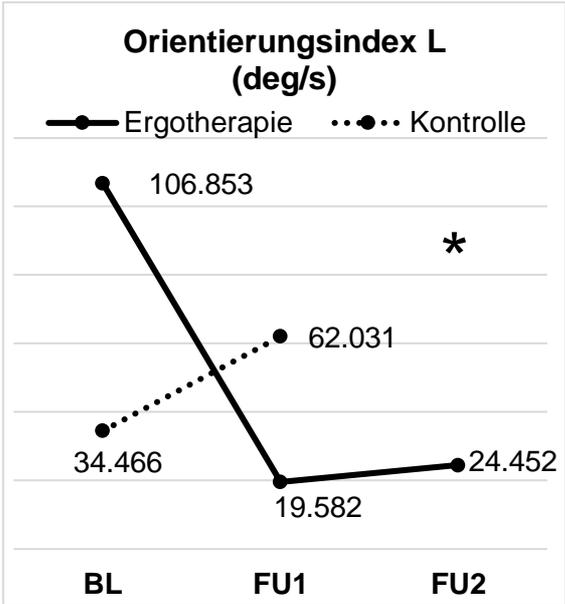
IPI SD R [s]

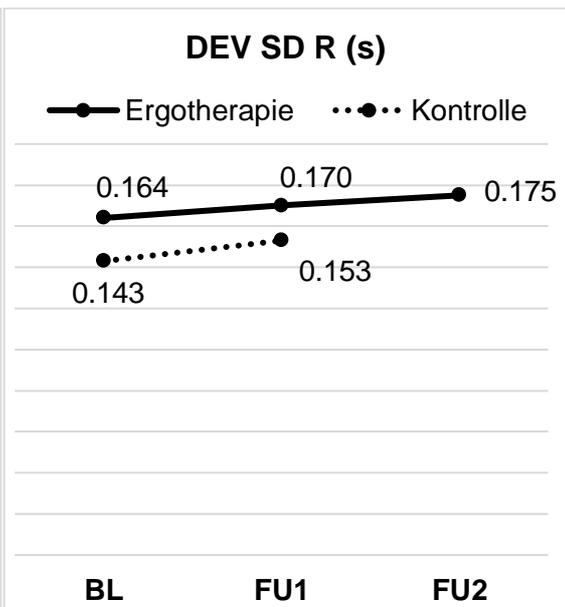
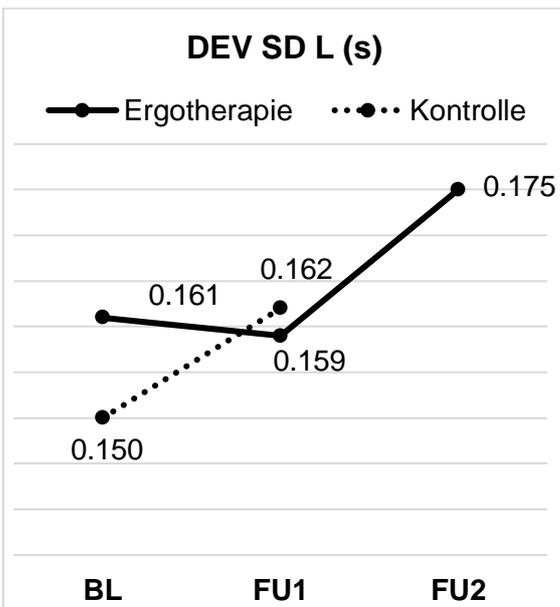
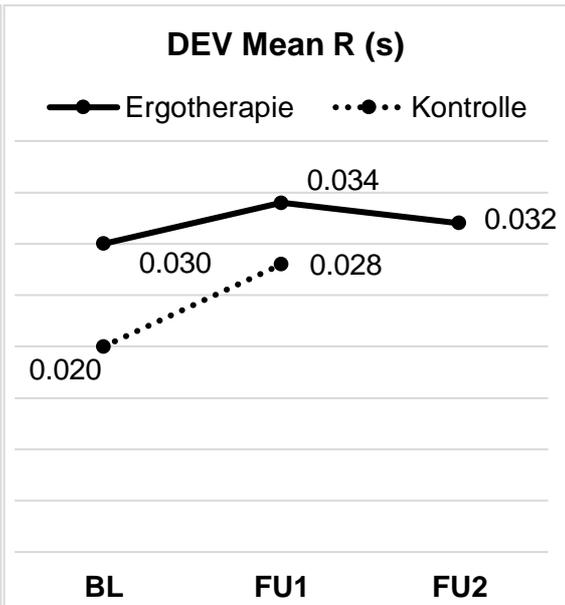
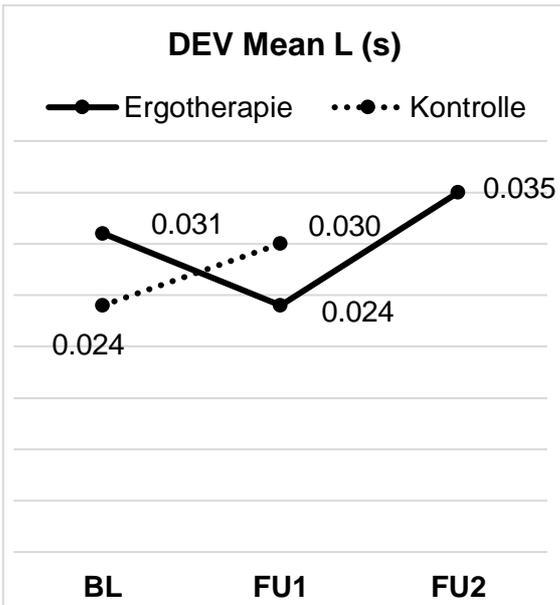
BL	0,166 ± 0,10	0,143 ± 0,04	0,496		
FU1	0,172 ± 0,07	0,152 ± 0,07	0,886	0,076	0,464
FU2	0,174 ± 0,07				

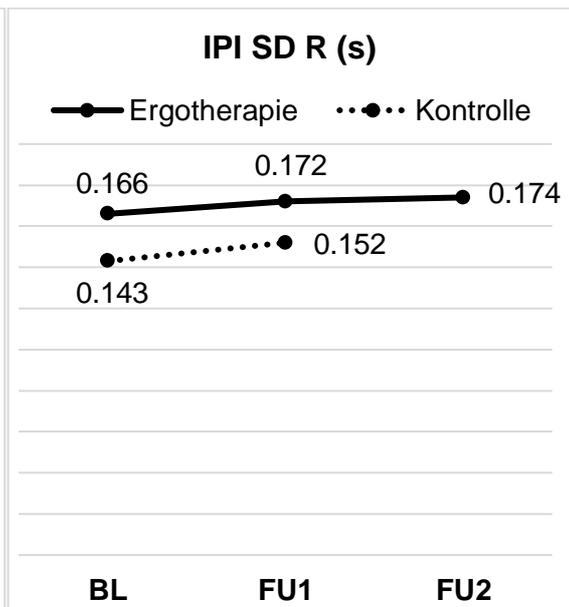
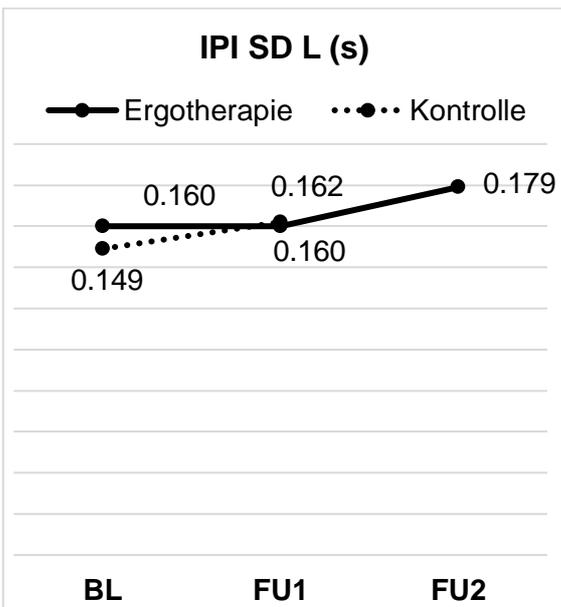
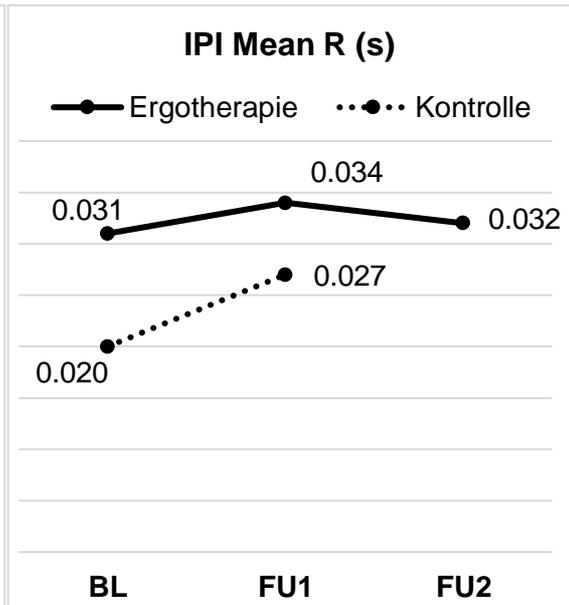
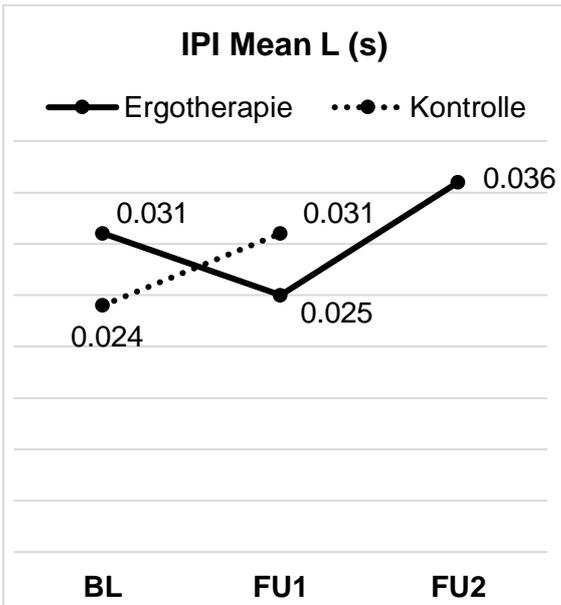
TF CoV L

BL	23,360 ± 7,69	20,622 ± 6,94	0,748		
FU1	24,044 ± 10,67	21,280 ± 11,22	0,716	0,492	0,794
FU2	25,839 ± 8,47				

TF CoV R						
BL	20,949 ± 8,66	20,653 ± 8,26	0,436			
FU1	19,004 ± 5,79	16,978 ± 4,85	0,322	0,807	0,361	
FU2	21,270 ± 8,64					
TF Mean L [N]						
BL	3,196 ± 1,89	3,856 ± 3,07	0,840			
FU1	3,004 ± 2,75	4,236 ± 3,32	0,733	0,433	0,511	
FU2	3,084 ± 2,43					
TF Mean R [N]						
BL	2,868 ± 2,29	3,785 ± 2,80	0,524			
FU1	2,790 ± 2,48	3,904 ± 2,35	0,584	0,162	0,954	
FU2	2,598 ± 1,91					







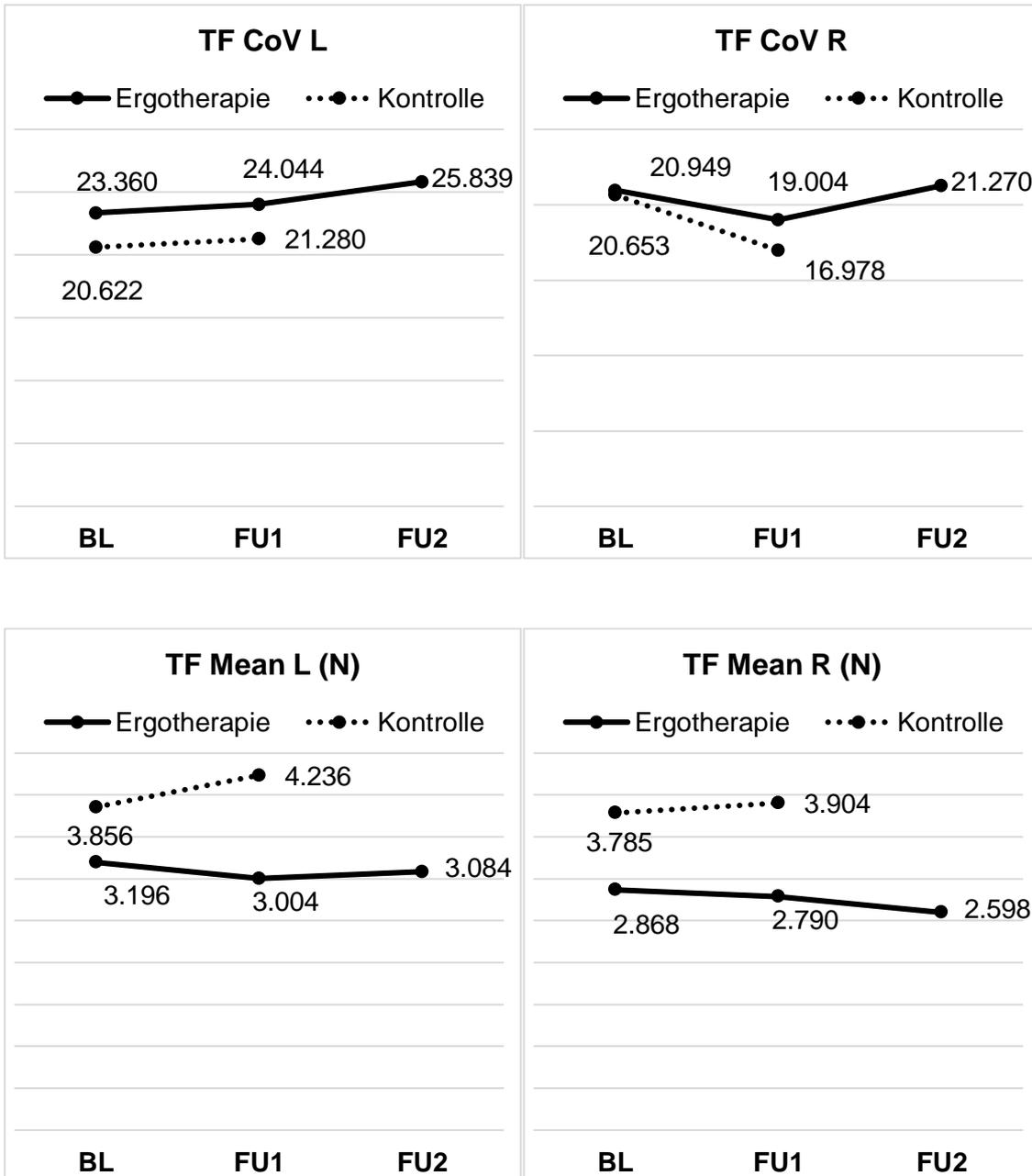


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Längsschnittanalyse der motorischen Symptome mittels Quantitative Motor Assessment

Angabe der Werte als Mittelwert;

Ergotherapie= Interventionsgruppe mit 10-wöchiger Ergotherapie; Kontrolle= Kontrollgruppe, keine Ergotherapie;

BL= Baseline/ Erstuntersuchung; FU1= Erste Folgeuntersuchung; FU2= Zweite Folgeuntersuchung;

CoV=Variationskoeffizient; DEV= Abweichung des Metronomen-Tippens vom vorgegebenen Rhythmus; IPI= Inter-Peak Interval; L= linke Hand; Mean= Mittelwert; N= Newton; Q-Motor= Quantitative Motor Assessment; R= rechte Hand; SD= Standardabweichung; s: Sekunden; TF: Tap force/ Tippkraft

* signifikante gruppenspezifische Veränderung von der Erstuntersuchung zur ersten Folgeuntersuchung

Zusammenfassung der Ergebnisse 3.2.1:

Die Parameter der Manumotographie (Orientierungsindex L, Orientierungsindex R, Positionsindex R) zeigten im Zeitverlauf unter Berücksichtigung der signifikant abweichenden Parameter der demographischen Daten zwischen den beiden Studiengruppen zum Studienbeginn (Kontrolle für die Kovariaten: Alter bei Erstmanifestation, Erkrankungsdauer) nach Durchführung der Ergotherapie signifikante gruppenspezifische Verbesserungen der Ergotherapie-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Weiterhin wurde eine anhaltende Wirkung für die Ergotherapie-Gruppe im Rahmen der zweiten Folgeuntersuchung beobachtet.

Hinsichtlich der erhobenen Digitomotographie Parameter ergaben sich nach Anwendung der Ergotherapie keine signifikanten Unterschiede.

3.2.2 Längsschnittanalyse und Vergleich der (fein)motorischen Symptome des ET mittels MDS-UPDRS Teil III, FTMRS und Purdue Pegboard Test

Für die Analyse wurden die erhobenen Daten der motorischen Parameter für beide Seiten der oberen Extremitäten (rechts und links) zusammengefasst.

Unter Berücksichtigung der signifikanten Gruppenunterschiede zu Studienbeginn (Kontrolle für die Kovariaten: Alter bei Erstmanifestation, Erkrankungsdauer) konnten folgende Ergebnisse erfasst werden.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung konnten hinsichtlich der Untersuchung mittels MDS-UPDRS Teil III und der Fahn Tolosa Marin Clinical Tremor Rating Scale Teil A und B sowie einer quantitativen Bewegungsmessung mittels PPT keine signifikanten Unterschiede zwischen der Ergotherapie-Gruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Im Zusammenhang mit der MDS-UPDRS Teil III Gesamtpunktzahl sowie der Aufteilung in die einzelnen relevanten Faktoren (Fingertippen/Handbewegung/ Pronation/ Supination, Halte-/Bewegungstremor, Ruhetremor der oberen Extremitäten) ergaben sich im Zeitverlauf und nach zehn Ergotherapie-Anwendungen für die Ergotherapie-Gruppe keine signifikanten Veränderungen. Dennoch konnte in der Ergotherapie-Gruppe nach Durchführung der Ergotherapie in allen erhobenen

Parametern eine Veränderung der Werte gemäß einer Verbesserung und einer positiven Auswirkung festgestellt werden, jedoch war diese nicht signifikant. Ein anhaltender Effekt konnte bei der zweiten Folgeuntersuchung der Ergotherapie-Gruppe in der Punktzahl des MDS-UPDRS Teil III und allen Einzelfaktoren, dem FTMRS Teil A OE und dem PPT beobachtet werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Längsschnittanalyse der motorischen Symptome mittels MDS-UPDRS Teil III, FTMRS Teil A und B sowie PPT

Angabe der Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung. Gruppenvergleich und Längsschnittanalyse mittels Kovarianzanalyse (mit Messwiederholungen).

p-Wert* = Ergotherapie-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchung

p-Wert** = Veränderung beider Studiengruppen zwischen Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchung

p-Wert*** = Gruppenspezifische/ Gruppenabhängige Veränderung von der Erstuntersuchung zur ersten Folgeuntersuchung;

Ergotherapie = Interventionsgruppe mit 10-wöchiger Ergotherapie; Kontrolle = Kontrollgruppe, keine Ergotherapie;

BL = Baseline/ Erstuntersuchung; FU1 = Erste Folgeuntersuchung; FU2 = Zweite Folgeuntersuchung;

MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Faktor 1 = Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/Supination beidseits; Faktor 2 = Haltetremor, Bewegungstremor beidseits; Faktor 3 = Ruhetremor obere Extremitäten; FTMRS = Fahn Tolosa Marin Clinical Rating Scale for Tremor; PPT = Purdue Pegboard Test; OE = Obere Extremitäten, rechts und links;

Motorische Parameter	Ergotherapie n = 15	Kontrolle n = 15	p-Wert*	p-Wert** Zeit	p-Wert*** Zeit x Gruppe
MDS-UPDRS Teil III					
Motorische Untersuchung Gesamt (in Punkten [0-132])					
BL	10,07 \pm 6,9	8,87 \pm 6,9	0,704		
FU1	8,87 \pm 6,8	9,13 \pm 5,3	0,443	0,320	0,549
FU2	7,27 \pm 4,5				
Faktor 1: Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination (in Punkten [0-24])					
BL	2,73 \pm 3,2	2,33 \pm 3,0	0,485		
FU1	2,53 \pm 3,3	2,27 \pm 2,5	0,444	0,369	0,951
FU2	1,60 \pm 2,2				
Faktor 2: Haltetremor, Bewegungstremor (in Punkten [0-16])					
BL	5,47 \pm 2,4	4,80 \pm 3,1	0,570		
FU1	5,33 \pm 3,4	6,27 \pm 3,0	0,481	0,848	0,737
FU2	4,93 \pm 2,4				

**Faktor 3:
Ruhetremor OE
(in Punkten [0-12])**

BL	0,73 ± 1,3	1,08 ± 1,7	0,286		
FU1	0,40 ± 0,7	0,47 ± 1,0	0,484	0,164	0,481
FU2	0,36 ± 0,8				

**FTMRS Teil A OE
(In Punkten [0-4])**

BL	6,00 ± 3,2	6,43 ± 3,4	0,983		
FU1	5,47 ± 3,5	6,86 ± 3,2	0,633	0,836	0,602
FU2	5,40 ± 2,4				

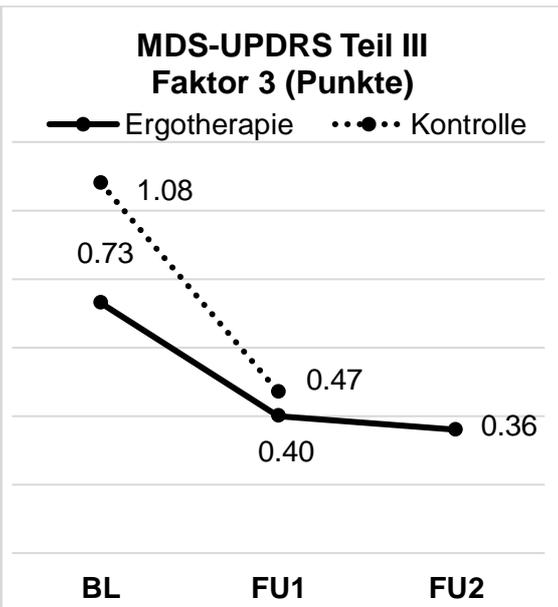
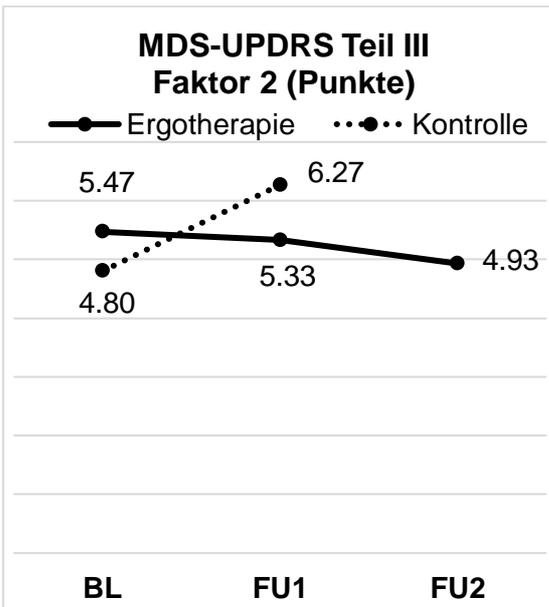
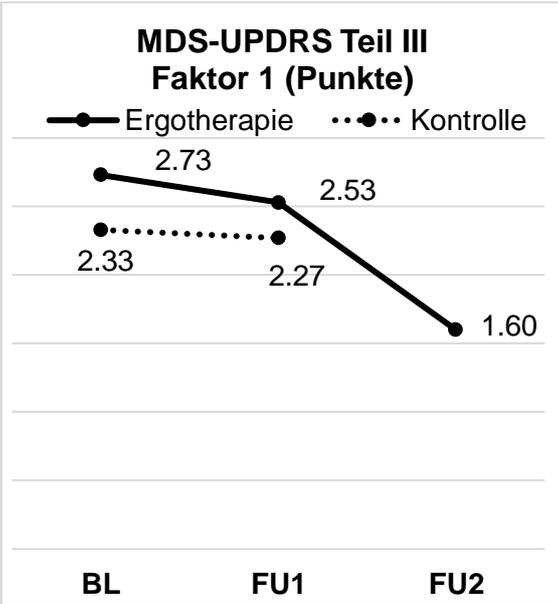
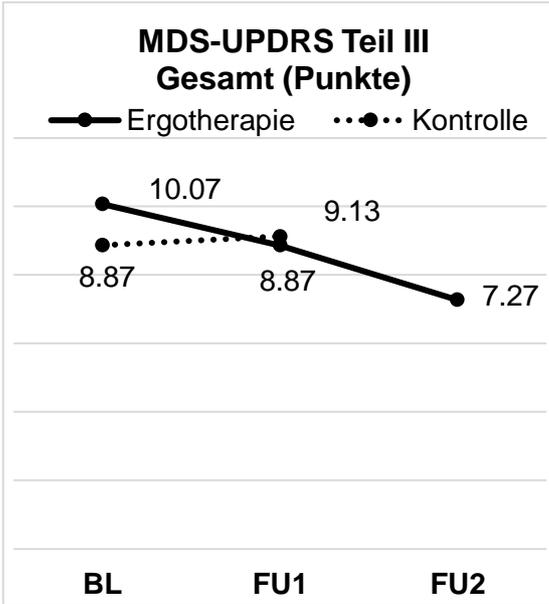
**FTMRS Teil B
Zeichenaufgaben
Gesamt
(in Punkten [0-24])**

BL	10,93 ± 5,3	12,71 ± 6,5	0,705		
FU1	9,43 ± 6,5	12,36 ± 6,0	0,613	0,495	0,939
FU2	10,64 ± 5,0				

Quantitative Bewegungsmessung

**PPT Gesamt
(in Punkten [0-270])**

BL	97,62 ± 28,0	81,15 ± 31,2	0,975		
FU1	100,15 ± 27,1	83,54 ± 30,6	0,835	0,304	0,640
FU2	103,54 ± 26,2				



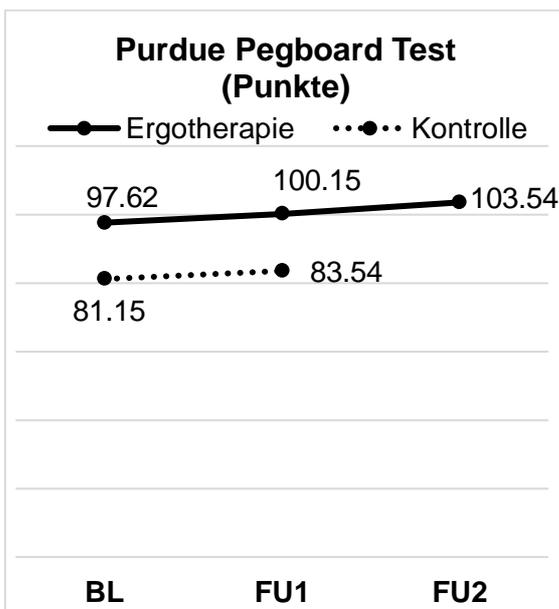
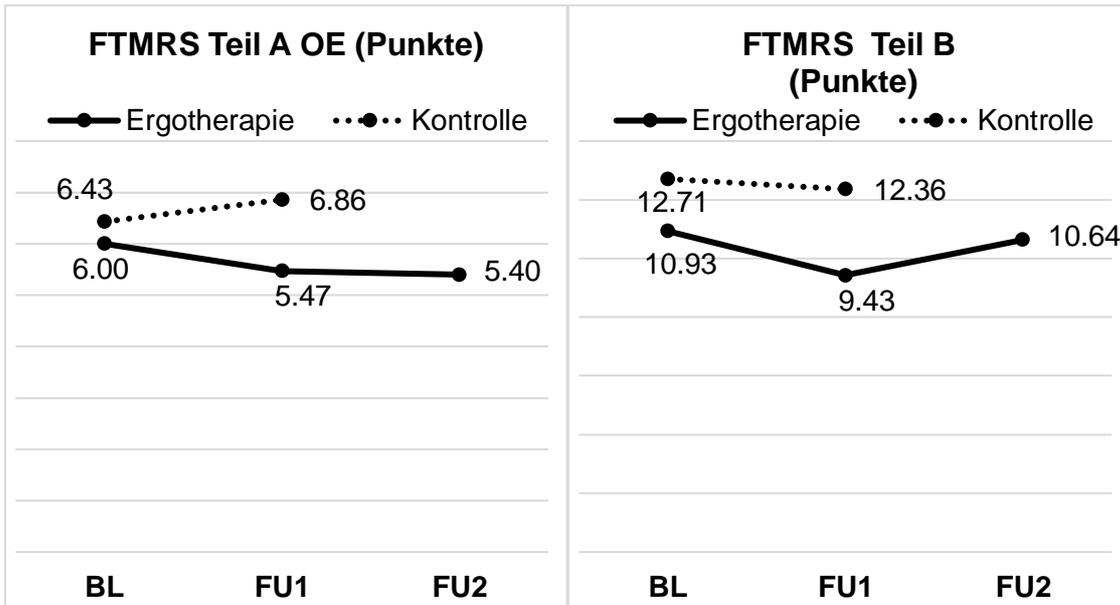


Abbildung 11: Grafische Darstellung der Längsschnittanalyse der motorischen Symptome mittels MDS-UPDRS Teil III, FTMRS Teil A und B sowie Purdue Pegboard Test

Angabe der Werte als Mittelwert;

Ergotherapie= Interventionsgruppe mit 10-wöchiger Ergotherapie; Kontrolle= Kontrollgruppe, keine Ergotherapie;

BL= Baseline/ Erstuntersuchung; FU1= Erste Folgeuntersuchung; FU2= Zweite Folgeuntersuchung;

MDS-UPDRS= Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; Faktor 1= Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/Supination beidseits; Faktor 2= Haltetremor, Bewegungstremor beidseits; Faktor 3= Ruhetremor obere Extremitäten; FTMRS= Fahn Tolosa Marin Clinical Rating Scale for Tremor; OE= Obere Extremitäten, rechts und links;

Zusammenfassung der Ergebnisse 3.2.2:

Hinsichtlich des Verlaufes der motorischen Symptome gemessen mittels MDS-UPDRS Teil III und FTMRS sowie quantitativer Bewegungsmessung mittels PPT konnten nach der Durchführung der Ergotherapie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe festgestellt werden. In der Ergotherapie-Gruppe konnte lediglich eine anhaltende, nicht-signifikante positive Entwicklung aller erhobenen Parameter beobachtet werden.

3.2.3 Längsschnittanalyse und Vergleich nicht-motorischer Symptome, der Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität

Nach Neutralisierung um die signifikanten Gruppenunterschiede der demographischen Daten im Rahmen der Erstuntersuchung (Alter bei Erstmanifestation, Erkrankungsdauer) konnten folgende Ergebnisse beschrieben werden.

In Bezug auf nicht-motorische Symptome, wie der subjektiv beurteilten Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität, gab es bei der Erstuntersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Studiengruppen.

Nach Durchführung der Ergotherapie innerhalb von 10 Wochen konnte kein gruppenspezifischer signifikanter Unterschiede in den subjektiv von den Probanden erhobenen Parametern festgestellt werden.

Die Gesamtpunktzahl des EQ-5D-3L zeigte im zeitlichen Verlauf keine Veränderung, dennoch zeigten die einzelnen Parameter in Zusammenhang mit Mobilität, Selbstversorgung und alltäglichen Aktivitäten in der Ergotherapie-Gruppe eine Tendenz zur Abnahme der Punktezahle entsprechend einer positiven Therapie-Wirkung, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p > 0.05$).

In der Verlaufsanalyse der Parameter bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes, der allgemeinen Lebensqualität und der alltäglichen Aktivitäten (QUEST, Visuelle Analogskala) sowie Depressionen (BDI) zeigte die Ergotherapie-Gruppe nach den Anwendungen ebenfalls eine nicht-signifikante positive Entwicklung.

Entgegengesetzt zeigten die erhobenen Faktoren im Zusammenhang mit Ängsten (EQ-5D-3L Faktor 5), Schmerzen (BPI) und der Tagesschläfrigkeit (ESS) eine nicht signifikante negative Entwicklung.

Tabelle 5: Längsschnittanalyse der nicht-motorischen Symptome, der Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität

Angabe der Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung. Gruppenvergleich und Längsschnittanalyse mittels Kovarianzanalyse (mit Messwiederholungen).

p-Wert* = Ergotherapie-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchung

p-Wert** = Veränderung beider Studiengruppen zwischen Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchung

p-Wert*** = Gruppenspezifische/ Gruppenabhängige Veränderung von der Erstuntersuchung zur ersten Folgeuntersuchung;

Ergotherapie = Interventionsgruppe mit 10-wöchiger Ergotherapie; Kontrolle = Kontrollgruppe, keine Ergotherapie;

BL = Baseline/ Erstuntersuchung; FU1 = Erste Folgeuntersuchung; FU2 = Zweite Folgeuntersuchung;

BDI = Becks Depression Inventar; BPI = Brief Pain Inventory; ESS = Epworth Sleepiness Scale; EQ-5D-3L = EuroQuol 5 Dimensionen 3 Levels; QUEST = Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire

Funktionalität im Alltag und Lebensqualität	Ergotherapie n = 15	Kontrolle n = 15	p-Wert*	p-Wert** Zeit	p-Wert*** Zeit x Gruppe
EQ-5D-3L					
Gesamt					
(in Punkten [0-18])					
BL	2,50 \pm 1,8	2,00 \pm 1,5	0,467		
FU1	2,50 \pm 1,5	1,87 \pm 1,6	0,490	0,132	0,902
FU2	2,43 \pm 1,6				
Faktor 1:					
Mobilität					
(in Punkten [0-3])					
BL	0,21 \pm 0,4	0,07 \pm 0,3	0,236		
FU1	0,14 \pm 0,4	0,07 \pm 0,3	0,701	0,274	0,450
FU2	0,25 \pm 0,5				
Faktor 2:					
Selbstversorgung					
(in Punkten [0-3])					
BL	0,14 \pm 0,4	0,07 \pm 0,3	0,822		
FU1	0,07 \pm 0,3	0,00 \pm 0,0	0,249	0,055	0,527
FU2	0,08 \pm 0,3				

Faktor 3:					
Allgemeine Tätigkeiten					
(in Punkten [0-3])					
BL	0,21 ± 0,4	0,27 ± 0,5	0,991		
FU1	0,20 ± 0,4	0,14 ± 0,4	0,211	0,533	0,102
FU2	0,17 ± 0,4				
Faktor 4:					
Schmerzen					
(in Punkten [0-3])					
BL	0,67 ± 0,7	0,40 ± 0,5	0,386		
FU1	0,67 ± 0,5	0,47 ± 0,7	0,973	0,750	0,361
FU2	0,58 ± 0,7				
Faktor 5:					
Angst (
in Punkten [0-3])					
BL	0,29 ± 0,5	0,29 ± 0,5	0,780		
FU1	0,33 ± 0,5	0,14 ± 0,4	0,331	0,832	0,675
FU2	0,25 ± 0,5				
Faktor 6:					
Gesundheitszustand					
(in Punkten [0-3])					
BL	1,00 ± 0,4	0,93 ± 0,5	0,888		
FU1	1,13 ± 0,5	1,07 ± 0,6	0,921	0,256	0,979
FU2	1,08 ± 0,5				
QUEST					
Gesundheitszustand					
(in Punkten [0-100])					
BL	68,57 ± 21,4	70,00 ± 19,4	0,974		
FU1	73,00 ± 16,0	70,33 ± 14,3	0,877	0,300	0,834
FU2	73,33 ± 16,3				
Lebensqualität					
(in Punkten [0-100])					
BL	72,14 ± 18,9	72,00 ± 17,7	0,805		
FU1	75,00 ± 19,0	72,33 ± 15,8	0,530	0,065	0,473
FU2	77,08 ± 16,7				
Aktivitäten Gesamt					
(in Punkten [0-150])					
BL	52,33 ± 22,5	45,87 ± 12,0	0,126		
FU1	48,00 ± 23,6	40,93 ± 15,2	0,107	0,295	0,580
FU2	46,00 ± 17,3				

**Visuelle Analogskala
(in Punkten [0-100])**

BL	71,67 ± 22,4	74,11 ± 17,4	0,908		
FU1	74,00 ± 17,1	73,43 ± 15,3	0,641	0,453	0,968
FU2	75,33 ± 14,5				

**BDI
(in Punkten [0-112])**

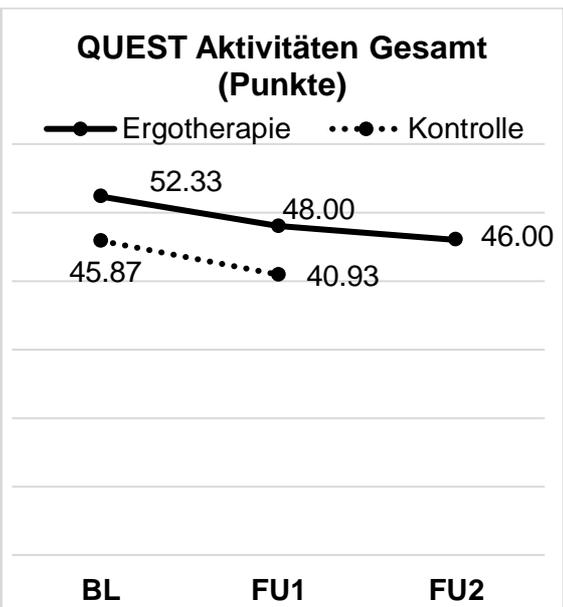
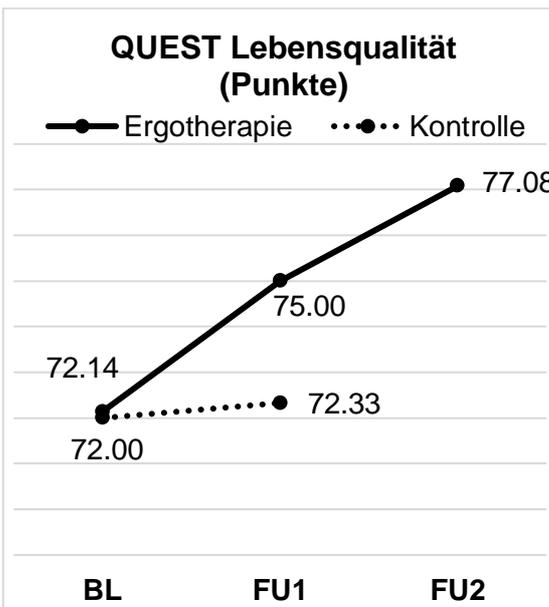
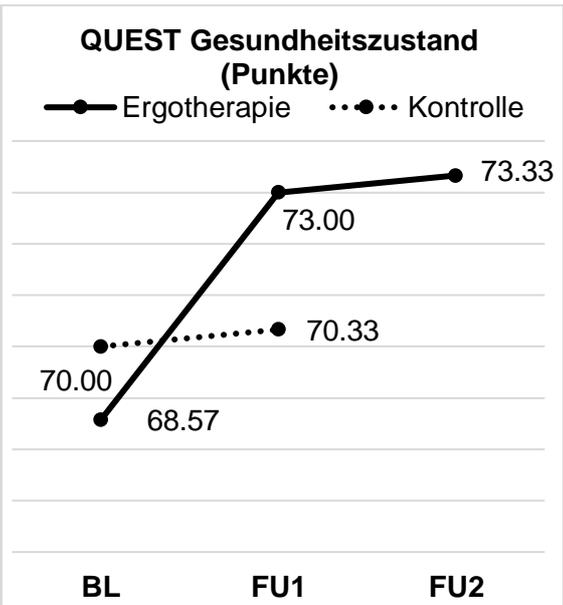
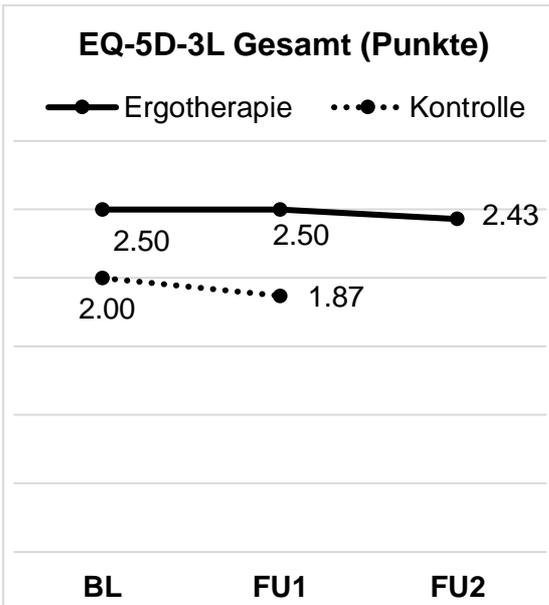
BL	11,64 ± 8,6	7,20 ± 10,7	0,332		
FU1	9,73 ± 7,6	8,00 ± 9,2	0,670	0,578	0,277
FU2	10,33 ± 9,4				

**ESS
(in Punkten [0-24])**

BL	6,15 ± 3,3	5,50 ± 3,1	0,606		
FU1	6,64 ± 4,1	5,14 ± 3,7	0,765	0,807	0,894
FU2	6,69 ± 3,5				

**BPI
(in Punkten [0-24])**

BL	18,75 ± 14,9	16,00 ± 11,3	0,806		
FU1	29,17 ± 28,1	11,00 ± 8,7	0,969	0,897	0,599
FU2	24,20 ± 24,8				



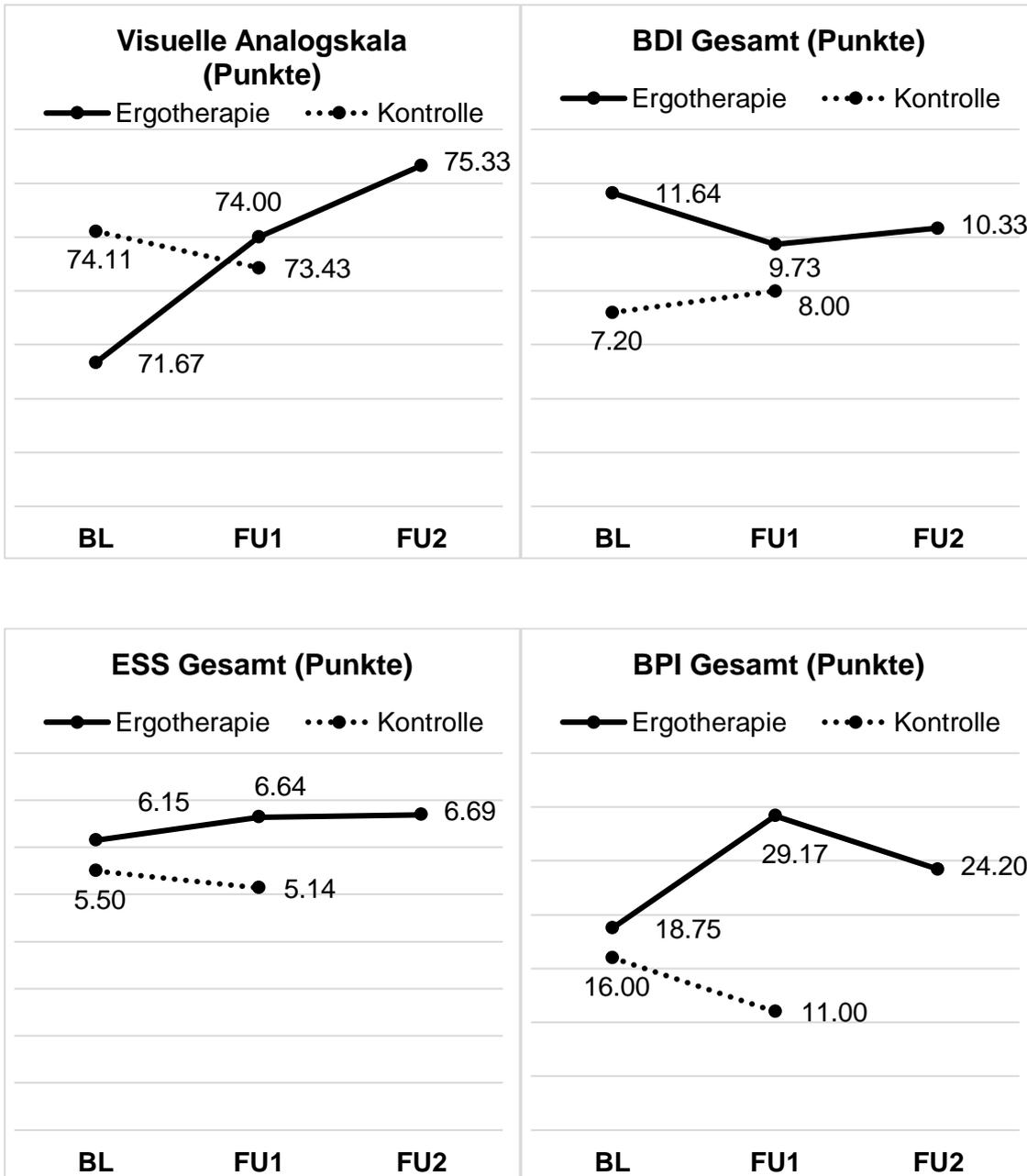


Abbildung 12: Grafische Darstellung der Längsschnittanalyse nicht-motorischer Symptome, der Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität

Angabe der Werte als Mittelwert;

Ergotherapie= Interventionsgruppe mit 10-wöchiger Ergotherapie; Kontrolle= Kontrollgruppe, keine Ergotherapie;

BL= Baseline/ Erstuntersuchung; FU1= Erste Folgeuntersuchung; FU2= Zweite Folgeuntersuchung;

BDI= Becks Depression Inventar; BPI= Brief Pain Inventory; ESS= Epworth Sleepiness Scale; EQ-5D-3L= EuroQuol 5 Dimensionen 3 Levels; QUEST= Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire

Zusammenfassung der Ergebnisse 3.2.3:

Hinsichtlich des Verlaufes der nicht-motorischen Symptome, wie der subjektiv beurteilten Funktionalität im Alltag und Lebensqualität, konnten nach der Durchführung der Ergotherapie keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden.

In der Verlaufsanalyse der Parameter bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes, der allgemeinen Lebensqualität und der alltäglichen Aktivitäten sowie Depressionen, zeigte die Ergotherapie-Gruppe nach den Anwendungen eine nicht-signifikante positive Entwicklung.

3.3 Korrelation

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den durchgeführten quantitativen Bewegungsmessmethoden und klinischen Assessments wurden Korrelationsanalysen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung sowie der ersten Folgeuntersuchung durchgeführt und verglichen. Hierbei wurde überprüft, ob die mittels Q-Motor erhobenen Parameter eine Beeinträchtigung motorischer Fähigkeiten erfassen können und mit der klinischen motorischen Untersuchung des MDS-UPDRS (Teil III), FTMRS Teil A (auf obere Extremitäten begrenzt) und Teil B sowie PPT korrelieren.

3.3.1 Korrelation zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

Die Parameter der Manumotographie linksseitig (Orientierungsindex, Positionsindex) und der Faktor 2 (Haltetremor, Bewegungstremor der Hände) korrelierten signifikant stark positiv miteinander. Der Positionsindex linksseitig zeigte ferner eine signifikant hohe positive Korrelation mit dem MDS-UPDRS Teil III und seinem Faktor 1 (Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/Supination).

Hinsichtlich der erhobenen Digitomotographie Parameter und der klinischen Scores ergab sich ein hochsignifikanter stark positiver Zusammenhang zwischen dem Variationskoeffizient der Tippkraft rechts und dem MDS-UPDRS

Teil III sowie ein signifikanter mittelstark positiver Zusammenhang mit dem Faktor 1, Faktor 2, Faktor 3 und FTMRS Teil B. Der Mittelwert der Tippkraft links korrelierte signifikant mittelstark positiv mit dem MDS-UPDRS Teil III, dem Faktor 1, dem Faktor 2 und dem FTMRS Teil A, der Mittelwert der Tippkraft rechts korrelierte ebenfalls signifikant mittelstark positiv mit dem MDS-UPDRS Teil III, dem Faktor 2 und dem FTMRS Teil A.

Zwischen den Mittelwerten und Tippabweichungen des Inter-Peak-Intervalls, den Mittelwerten und der Variabilität der Tippabweichung vom vorgegebenen Metronomen-Rhythmus und den klinischen Scores konnten keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden.

Zwischen dem PPT und dem MDS-UPDRS Teil III, dem Faktor 1 und dem FTMRS Teil B bestand eine hochsignifikante stark negative Korrelation sowie eine signifikant mittelstarke negative Korrelation zum Faktor 2 und FTMRS Teil A. Zwischen dem PPT und dem Faktor 3 (Ruhetremor) konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Zwischen den Parametern des Q-Motor und dem PPT konnte keine signifikante Korrelation beobachtet werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Korrelation von Q-Motor/ quantitativen Bewegungsmessmethoden und klinischen Parametern (MDS-UPDRS, FTMRS) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

Berechnung unter Verwendung von Pearson-Korrelationskoeffizienten.

**Korrelation ist auf Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant; *Korrelation ist auf Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant;

MDS-UPDRS= Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale ;

Faktor 1= Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination; Faktor 2= Haltetremor, Bewegungstremor; Faktor 3= Ruhetremor obere Extremitäten;

BL= Baseline/ Erstuntersuchung; CoV=Variationskoeffizient; DEV=Deviation/ Abweichung;

FTMRS= Fahn Tolosa Marin Clinical Rating Scale for Tremor; IPI= Inter-Peak Interval; L= linke Hand; Mean= Mittelwert; OE= Obere Extremitäten, rechts und links; PPT= Purdue Pegboard Test;

R= rechte Hand; SD= Standardabweichung; TF: Tap force/ Tippkraft

Korrelation	MDS- UPDRS Teil III	MDS- UPDRS Teil III	MDS- UPDRS Teil III	MDS- UPDRS Teil III	FTMRS Teil A	FTMRS Teil B	PPT
	Gesamt	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	OE		
Orientierungsindex L	0,486	0,355	0,540*	0,139	0,394	0,039	-0,005
Orientierungsindex R	0,305	0,300	0,036	-0,069	-0,188	-0,171	-0,189
Positionsindex L	0,606*	0,547*	0,534*	0,065	0,447	0,145	-0,168
Positionsindex R	0,301	0,305	0,023	-0,050	-0,012	-0,238	-0,023
DEV Mean L	0,004	0,064	-0,010	-0,065	0,110	-0,039	0,081
DEV Mean R	0,112	0,203	0,101	-0,163	0,119	-0,046	0,031
DEV SD L	0,014	0,079	-0,051	-0,023	0,072	-0,039	0,038
DEV SD R	0,063	0,143	0,020	-0,158	0,042	-0,060	-0,052
IPI Mean L	0,004	0,063	-0,007	-0,068	0,111	-0,040	0,083
IPI Mean R	0,102	0,193	0,095	-0,166	0,109	-0,051	0,039
IPI SD L	0,016	0,067	-0,045	-0,009	0,083	-0,044	0,041
IPI SD R	0,076	0,214	0,018	-0,196	0,049	-0,052	-0,032
TF Cov L	0,264	0,271	0,157	0,095	0,052	0,146	-0,113
TF CoV R	0,524**	0,401*	0,380*	0,427*	0,289	0,457*	-0,292

TF Mean L	0,415*	0,449*	0,440*	0,010	0,385*	0,268	-0,314
TF Mean R	0,471*	0,359	0,478*	0,275	0,467*	0,201	-0,341
PPT	-0,698**	-0,676**	-0,422*	-0,325	-0,385*	-0,658**	

3.3.2 Korrelation zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung

Alle Parameter der Manumotographie (Orientierungsindex L und R, Positionsindex L und R) und alle klinisch erhobenen Parameter (MDS-UPDRS Teil III Gesamt, Faktor 1, Faktor 2, FTMRS Teil A und B, PPT) bis auf den MDS-UPDRS Teil III Faktor 3 (Ruhetremor) korrelierten hochsignifikant stark positiv miteinander.

Hinsichtlich der erhobenen Digitomotographie Parameter und der klinischen Scores ergaben sich (hoch)signifikante Zusammenhänge zwischen dem Mittelwert und der Variabilität der Tippabweichung DEV (DEV Mean L und R, DEV SD L und R), dem Mittelwert und der Standardabweichung des Inter-Peak-Intervalls (IPI Mean L und R, IPI SD L und R) und den klinischen Parametern MDS-UPDRS Teil III Gesamt und dem Faktor 1 (Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination) sowie dem PPT.

Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Variationskoeffizient der Tippkraft rechts (TF CoV R) und dem MDS-UPDRS Teil III Gesamt sowie Faktor 2 beobachtet werden.

Der Mittelwert der Tippkraft links und rechts (TF Mean L und R) korrelierte signifikant mit dem PPT.

Zwischen dem PPT und dem MDS-UPDRS Teil III Gesamt, dem Faktor 1, dem Faktor 2 und dem FTMRS Teil A und B bestand eine hochsignifikante stark negative Korrelation. Zwischen dem PPT und dem Faktor 3 (Ruhetremor) konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelation von Q-Motor/ quantitativen Bewegungsmessmethoden und klinischen Parametern (MDS-UPDRS, FTMRS) zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung

Berechnung unter Verwendung von Pearson-Korrelationskoeffizienten.

**Korrelation ist auf Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant; *Korrelation ist auf Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant;

MDS-UPDRS= Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale ;

Faktor 1= Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination; Faktor 2= Haltetremor, Bewegungstremor; Faktor 3= Ruhetremor obere Extremitäten;

CoV=Variationskoeffizient; DEV=Deviation/ Abweichung; FU1= Erste Folgeuntersuchung

FTMRS= Fahn Tolosa Marin Clinical Rating Scale for Tremor; IPI= Inter-Peak Interval; L= linke Hand; Mean= Mittelwert; OE= Obere Extremitäten, rechts und links; PPT= Purdue Pegboard Test;

R= rechte Hand; SD= Standardabweichung; TF: Tap force/ Tippkraft

Korrelation	MDS- UPDRS Teil III	MDS- UPDRS Teil III	MDS- UPDRS Teil III	MDS- UPDRS Teil III	FTMRS Teil A	FTMRS Teil B	PPT
FU1	Gesamt	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	OE		
Orientierungsindex L	0,703**	0,553**	0,628**	0,654	0,687**	0,604**	-0,514**
Orientierungsindex R	0,781**	0,614**	0,736**	0,670	0,797**	0,627**	-0,548**
Positionsindex L	0,742**	0,644**	0,655**	0,541	0,712**	0,748**	-0,674**
Positionsindex R	0,755**	0,664**	0,641**	0,439	0,715**	0,645**	-0,643**
DEV Mean L	0,374*	0,422*	0,137	-0,259	0,218	0,197	-0,438*
DEV Mean R	0,458*	0,345	0,266	-0,380	0,299	-0,079	-0,279
DEV SD L	0,402*	0,481**	0,123	-0,338	0,199	0,213	-0,491**
DEV SD R	0,472**	0,414*	0,288	-0,384	0,288	-0,098	-0,325
IPI Mean L	0,381*	0,430*	0,144	-0,236	0,224	0,209	-0,437*
IPI Mean R	0,447*	0,333	0,261	-0,398	0,292	-0,086	-0,272
IPI SD L	0,383*	0,470*	0,103	-0,310	0,185	0,214	-0,485**
IPI SD R	0,450*	0,372*	0,256	-0,461	0,258	-0,159	-0,269
TF Cov L	0,148	0,282	-0,137	0,677	-0,022	0,355	-0,209

TF CoV R	0,368*	0,253	0,384*	0,255	0,349	0,227	-0,134
TF Mean L	0,275	0,175	0,354	-0,375	0,344	0,174	-0,382*
TF Mean R	0,351	0,290	0,216	-0,372	0,262	0,233	-0,488**
PPT	-0,743**	-0,776**	-0,608**	-0,403	-0,649**	-0,753**	

Zusammenfassung der Ergebnisse 3.3:

Zu beiden Messzeitpunkten konnten zwischen den Manumotographie Parametern (Orientierungsindex L, Positionsindex L) und den Parametern des MDS-UPDRS Teil III (Gesamt, Faktor 1, Faktor 2) signifikante Zusammenhänge beobachtet werden. Der Variationskoeffizient der Tippkraft korrelierte zu beiden Messzeitpunkten (hoch)signifikant mit dem MDS-UPDRS Teil III Gesamt und dem Faktor 2. Ferner wurde zu beiden Messzeitpunkten eine (hoch)signifikante Korrelation zwischen dem PPT und allen Parametern der klinischen Scores bis auf den Faktor 3 (Ruhetremor) beobachtet.

Darüber hinaus konnten zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung zwischen den Manumotographie Parametern (Orientierungsindex, Positionsindex) und den Parametern des MDS-UPDRS Teil III (Gesamt, Faktor 1, Faktor 2), dem FTMRS Teil A und B sowie dem PPT hochsignifikante Zusammenhänge beobachtet werden. Die Digitomotographie Parameter (DEV Mean, DEV SD, IPI Mean R, IPI SD) korrelierten (hoch)signifikant mit dem MDS-UPDRS Teil III (Gesamt, Faktor 1, Faktor 2) und dem PPT.

3.4 Evaluation der Ergotherapie

In der zweiten Folgeuntersuchung wurde eine Befragung zur subjektiven Bewertung der Ergotherapie durch die Probanden beider Studiengruppen durchgeführt. Einer Verbesserung der Symptome des ET nach Durchführung der Ergotherapie konnte die Mehrheit zustimmen (60,0 %). 21 Probanden (70,0 %) zeigten Interesse an einer selbständigen Weiterführung der erlernten

Übungen. Nach Studienende gaben 21 Probanden (70,0 %) an, gerne weitere Ergotherapie in Anspruch zu nehmen.

Bei den individuell verbesserten Fähigkeiten wurden verschiedenen Antworten genannt, gehäuft hatten sich eine Verbesserung des Zitterns der Hände (Tremor) (9), der Feinmotorik (6) und des Schreibens (5) (Tabelle 9).

Tabelle 8: Evaluation der Ergotherapie aus Probandensicht beider Studiengruppen

Bewertung der Ergotherapie	Ja	Nein	unschlüssig
Haben Sie den Eindruck, die Ergotherapie hat die Symptome des ET verbessert? (absolute und relative Häufigkeit)	18 (60,0)	9 (30,0)	3 (10,0)
Werden Sie die erlernten Übungen selbstständig weiterführen? (absolute und relative Häufigkeit)	21 (70,0)	4 (13,3)	5 (16,7)
Würden Sie gerne weiterhin Ergotherapie in Anspruch nehmen? (absolute und relative Häufigkeit)	21 (70,0)	4 (13,3)	5 (16,7)
Wenn ja, was genau hat sich nach der Ergotherapie verbessert? (Anzahl der Nennungen; Mehrfachnennung zulässig)	Feinmotorik (6), Zittern (9), Schreiben (5), Entspannung (1), Einfluss auf Tremor (1), Gesamtbefinden (1), Einsatz der anderen Hand (1), Zurechtkommen im Alltag (1), Innere Unruhe (1)		

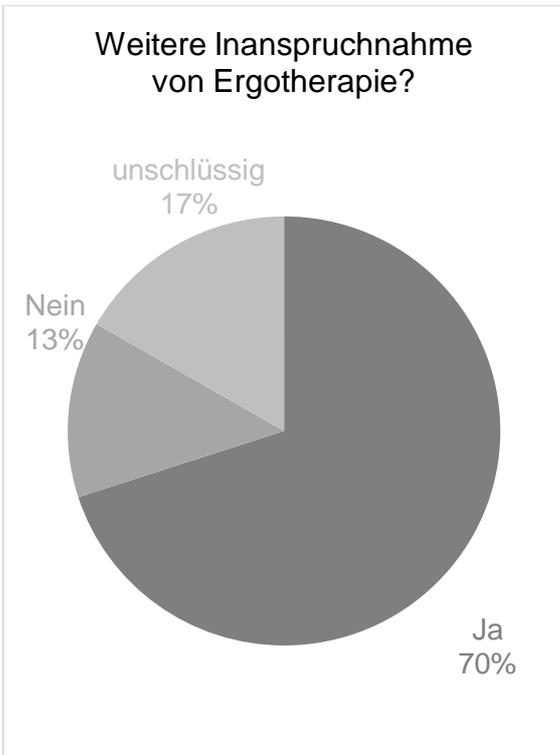
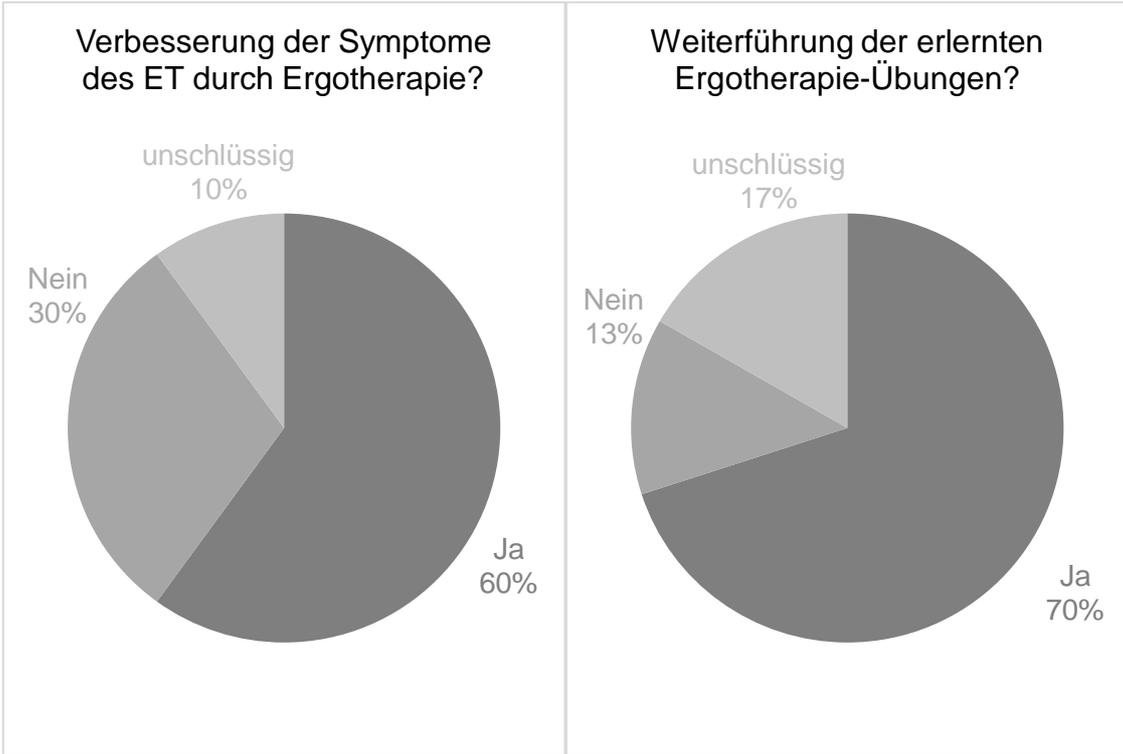


Abbildung 13: Grafische Darstellung der Evaluation der Ergotherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse 3.4:

Es zeigte sich vorwiegend eine positive Bewertung der Ergotherapie unter Angabe einer Verbesserung der Symptomatik des ET. Zudem waren die Probanden größtenteils bereit, die erlernten Übungen weiterhin durchzuführen und die Ergotherapie gerne weiter in Anspruch zu nehmen.

4 Diskussion

Mit unserer Pilotstudie wurde erstmals der Ansatz verfolgt, die Wirkung von Ergotherapie zur Behandlung motorischer Beeinträchtigungen bei Essentiellem Tremor quantitativ und objektiv zu beurteilen.

Diese ist bis heute nicht ausreichend untersucht. Obwohl Ergotherapie einen bedeutsamen Beitrag zur Behandlung der Parkinsonpatienten erbringen kann (Schaeffer et al., 2019), befassen sich die meisten Studien hinsichtlich des ET mit der Untersuchung von medikamentösen und chirurgischen Behandlungsmethoden (Ferreira et al., 2019).

Eine quantitative Messmethode zur objektiven Abschätzung des ergotherapeutischen Therapieerfolges konnte bisher weder im Rahmen des IPS noch des ET etabliert werden.

Goldstandard in der Schweregradmessung des Tremors beim ET sind bislang der Fahn Tolosa Marin Clinical Tremor Rating Scale (Jankovic and Tolosa, 1988) und der Essential Tremor Rating Assessment Scale (Elble et al., 2012). Beide sind klinisch gut etabliert, können aber Defizite aufweisen (Elble et al., 2013).

Unsere vorliegenden Studienergebnisse scheinen eine quantitativ messbare positive Wirkung der Ergotherapie bei ET hinsichtlich des Tremorschweregrads der oberen Extremitäten nachzuweisen.

Abweichend hierzu konnte diese positive Wirkung weder aus ärztlicher Sicht noch aus subjektiver Patientensicht signifikant bestätigt werden.

Der Schweregrad des Tremors gemessen anhand etablierter TRS (aus der Sicht des Kliniklers) zeigte nach Durchführung der Ergotherapie keine signifikanten Unterschiede. Die Feinmotorik sowie die subjektiv beurteilte Funktionalität im Alltag und Lebensqualität, konnten nach Durchführung der Ergotherapie keine signifikanten Verbesserungen aufzeigen.

Die in unserer Zielsetzung (siehe 1.3) ausgearbeiteten Fragestellungen sind in Anbetracht dieser Ergebnisse nur teilweise zutreffend.

Da die wissenschaftlichen Datenbanken kaum vergleichbare Studienansätze bezüglich Ergotherapie und ET enthalten, werden im Folgenden Vergleiche mit Studien genommen, die sich mit Tremor-Syndromen der oberen Extremitäten befassen, wie es beispielsweise beim Parkinson-Syndrom der Fall ist.

Abweichend zu unseren Untersuchungsergebnissen konnten Schaeffer E. et al in einer gegenwärtigen Studie zur Evaluierung der Wirkung von Ergotherapie bei IPS mittels quantitativen Bewegungsmessungen keine signifikanten Verbesserungen der motorischen Leistungen aufzeigen, aber eine Verbesserung der subjektiv beurteilten Funktionalität im Alltag und Lebensqualität (mittels MDS-UPDRS Teil II). Im Einklang mit unserer Untersuchung konnte auch hier keine signifikante Verbesserung der TRS (gewertet mittels Goldstandardmethode MDS-UPDRS) beobachtet werden (Schaeffer et al., 2019). Im Patientenkollektiv dieser Studie wurden mittels MDS-UPDRS Teil I und Teil III deutlich höhere Ausgangswerte erfasst, was mit einer ausgeprägteren Symptomatik im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv einhergeht.

Mit dem Therapieeffekt multimodaler Komplexbehandlungen (beinhalten Ergotherapie) auf das Parkinson-Syndrom hat sich zudem die aktuelle Untersuchung von Scherbaum et al. befasst (Scherbaum et al., 2020).

Diese lässt die Aussage zu, dass diese Behandlungsmethode signifikant die motorischen Symptome, die Depression und die Lebensqualität (wie in unserer Studie gemessen mittels BDI und EQ-5D) verbessert. Die motorischen Symptome wurden hierbei quantitativ mittels Purdue Pegboard Test und mittels MDS-UPDRS Teil III bewertet. Hingegen unserer Ergebnisse zeigten diese Parameter in der Studie von Scherbaum et al. eine signifikante Verbesserung.

Das mit diesen zwei Studien eine signifikante Bestätigung einer positiven Wirkung bezüglich des MDS-UPDRS Teil III und den Parametern hinsichtlich Lebensqualität/ Funktionalität im Alltag erbracht werden konnte, könnte zum einen in Zusammenhang mit ausgeprägteren Symptomen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung stehen, und zum anderen mit intensiveren

Behandlungskonzepten (multimodale Komplexbehandlung). Die Ausprägung der Symptomatik war in unserer Studie vergleichsweise leicht bis moderat.

4.1 Demographische und klinische Daten, Gruppenvergleich

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zeigten die Patienten der Ergotherapie-Gruppe ein signifikant höheres Alter bei Tremorbeginn sowie eine kürzere Erkrankungsdauer nach Erstmanifestation des Tremors. Hinsichtlich motorischer und nicht-motorischer Parameter wurden im Vergleich der Ergotherapie-Gruppe zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Gruppenunterschiede zu Studienbeginn legen die Frage nahe, ob das höhere Alter bei Tremorbeginn und die kürzere Erkrankungsdauer der Probanden möglicherweise den nachgewiesenen positiven Therapieerfolg in der Ergotherapie-Gruppe beeinflusst haben. Möglicherweise sprechen Patienten in höherem Lebensalter bei Tremorbeginn und kürzerer Erkrankungsdauer schneller/ besser auf eine Ergotherapie an und haben einen bevorzugten Lerneffekt, da sie eine längere Lebenszeit ohne eine Beeinträchtigung erfahren haben.

Ein Vergleich der beiden Studiengruppen war somit nur mit Einschränkungen möglich. Dies wurde bei der statistischen Analyse berücksichtigt und muss aber auch bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden.

4.2 Quantitative Bewegungsmessung mittels Q-Motor

Mit mehrfachen Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Bewegungsaufnahmen (Tremoramplitude) und klinischen Scores belegt werden (Elble, 2018, Elble et al., 2006), welche zur Bestimmung der Tremorreduktion herangezogen werden können (Hopfner and Deuschl, 2020). Jedoch wurden bisher keine quantitativen Bewegungsmessungen in Zusammenhang mit nicht-medikamentösen und nicht-chirurgischen Therapiemöglichkeiten des ET angewandt.

Insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem IPS, Morbus Huntington und der Multisystematrophie stellt das Q-Motor-Verfahren bereits

eine objektive Messmethode dar, Bewegungsstörungen valide zu ermitteln und zu quantifizieren (Forssberg et al., 2000, Muratori et al., 2003, Quinn et al., 2001, Reilmann et al., 2011, Maetzler et al., 2015).

4.2.1 Manumotographie

Die Parameter der Manumotographie (Positions- und Orientierungsindex) zeigten nach Durchführung der Ergotherapie eine signifikante Verbesserung. Weiterhin wurde ein anhaltender Therapieeffekt beobachtet. Diese Ergebnisse scheinen darauf hinzuweisen, dass quantitativ beurteilt die Wirkung der Ergotherapie bei ET eine positive ist.

Deutliche Messunterschiede zeigten sich in den Parametern der rechten Hand, das Patientenkollektiv der Ergotherapie-Gruppe bestand zu 93 % aus Rechtshändern (14:1). In Studien, in denen bislang das Q-Motor-Verfahren zum Einsatz kam, wurde meist nur die stärker erkrankte Seite der oberen Extremitäten oder der Mittelwert aus beiden Seiten zur Auswertung herangezogen. Die Ergotherapie im Allgemeinen zielt aber darauf ab, die alltägliche Funktionalität und Selbstständigkeit des Patienten zu erhalten oder zu verbessern, diese Alltagsaktivitäten werden hauptsächlich von der Händigkeit bestimmt, weswegen in unserer Studie beide Seiten der oberen Extremitäten getrennt berücksichtigt wurden. Die Annahme, dass sich die Feinmotorik der dominanten Hand durch die Ergotherapie verbessert, entspricht unserem Studienergebnis.

Zu Studienbeginn zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen, jedoch konnten hinsichtlich Orientierungs- und Positionsindex höhere Werte in der Ergotherapie-Gruppe als in der Kontrollgruppe zu Studienbeginn beobachtet werden. Beim Orientierungsindex sowie Positionsindex entsprechen höhere Werte einer größeren Schwankung (mehr unwillkürlichen Bewegungen), folglich einer ausgeprägteren Symptomatik. Trotz höherem Alter bei Tremorbeginn und kürzerer Erkrankungsdauer wurde in der Ergotherapie-Gruppe eine größere Schwankung im Rahmen der Erstuntersuchung beobachtet.

Es stellt sich die Frage, ob die positive Entwicklung der Symptomatik der Ergotherapie-Gruppe im Zusammenhang mit dem ausgeprägterem Ausgangsbefund steht.

Des Weiteren zeigt der erhobene Datensatz im Rahmen des Orientierungsindex eine deutliche Heterogenität der Werte beider Studiengruppen auf und weist somit auch auf deutliche Unterschiede innerhalb der Probanden hin. Wobei das Tremorausmaß tagesformabhängig sein kann und jeder Proband individuell unterschiedlich schwer davon betroffen ist. Die im Vergleich zur ersten Folgeuntersuchung hohen Werte des Orientierungsindex der Ergotherapie-Gruppe bei Erstuntersuchung könnten auch im Zusammenhang eines allgemeinen Lerneffektes interpretiert werden können, wobei die Daten der Kontrollgruppe im Rahmen der ersten Folgeuntersuchung dieser Annahme widersprechen.

Diese Aspekte sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Der Positions- und Orientierungsindex haben sich auch als sensible Messmethoden zur objektiven Bewertung des Schweregrades der Levodopa-induzierten Dyskinesie bewährt (Schaeffer et al., 2015).

Die zur Anwendung kommende Verknüpfung der Parameter Orientierungs- und Positionsindex erweitert triaxiale Bewegungsmessungen (x,y,z) um drei weitere Winkel (Lagewinkel im dreidimensionalen Raum; Roll-, Nick-, Gier). Diese Gegebenheit gibt zu der Vermutung Anlass, dass geringste Bewegungsunterschiede im dreidimensionalen Raum durch diese sechsgradige Erhebung erkannt werden können, was einen deutlichen Vorteil bei der Detektion geringster Therapieeffekte mit sich führen kann.

Schaefer et al. konnten ebenfalls festhalten, dass der dreidimensionale Ansatz der Manumotographie scheinbar gut geeignet ist, um das Ausmaß eines Tremors widerzuspiegeln und folglich zur Untersuchung von Therapieeffekten herangezogen werden könnte, die sich speziell mit einer Tremorreduktion befasst (Schaeffer et al., 2019). Abweichend zu unserem positiven Ergebnis

konnte in dieser Studie keine Veränderung mittels Q-Motor nach Ergotherapie festgestellt werden, aber eine hohe Korrelation mit dem MDS-UPDRS Teil III, welcher als klinischer Goldstandard zur Tremorbewertung gilt.

Dieser Zusammenhang zwischen den Manumotographie Parametern und dem MDS-UPDRS Teil III wurde auch in unserer Analyse belegt.

Für alle Parameter der Manumotographie konnten in unserer Studie zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung hochsignifikante Zusammenhänge mit dem MDS-UPDRS Teil III und den einzelnen Faktoren 1 und 2 (Faktor 1= Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination; Faktor 2= Haltetremor, Bewegungstremor) beobachtet werden. Zur Beurteilung eines Ruhetremors (Faktor 3) scheint die Manumotographie weniger geeignet zu sein, darauf lässt die fehlende Korrelation zu beiden Messzeitpunkten schließen.

Der Ruhetremor gehört allerdings auch nicht zu den klassischen Symptomen des ET und wurde auch in unserem Patientenkollektiv nur bei einem Drittel der Patienten beobachtet. Ferner ist es fraglich, ob anhand eines Ruhetremors, der den ET-Patienten im Alltag vermutlich weniger beeinträchtigt, eine Therapiewirkung erfasst werden kann.

Der kombinierte Halte- und Aktionstremor bildet das Kardinalsymptom bei ET. Das bekräftigt die Annahme, dass die Manumotographie (Greif-Hebe-Übung) gerade beim ET ein geeignetes Instrument zur Bewertung einer Veränderung des Halte- und Bewegungstremors der oberen Extremitäten ist und folglich für die Untersuchung von Therapieeffekten bei ET gut geeignet sein kann.

4.2.2 Digitomotographie

Hinsichtlich der erhobenen Digitomotographie Parameter ergaben sich in unserer Studie nach Anwendung der Ergotherapie keine signifikanten Unterschiede.

Sechs Digitomotographie Parameter wurden in der Auswertung gefiltert, wie sie von Maetzler et al. zur Tremorerhebung bei Morbus Parkinson bereits validiert wurden (Maetzler et al., 2015). Allerdings konnten durch diese Parameter lediglich Parkinson-Patienten von gesunden Kontrollpersonen unterschieden werden. Es scheint demnach schwierig zu sein, anhand dieser Fingertipp-

Parameter eine Veränderung einer Erkrankung im Sinne einer Tremor-Zu-/Abnahme zu verfolgen.

Zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung konnten unsere Studienergebnisse, übereinstimmend zu den Ergebnissen von Maetzler et al., einen Zusammenhang der Variabilitätsparameter des Tippens (IPI SD, DEV SD) mit dem MDS-UPDRS Teil III und insbesondere seinem Faktor 1 (Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination), welcher auch eine Fingertipp-Übung beinhaltet, aufzeigen.

Darüber hinaus zeigten unsere Studienergebnisse einen Zusammenhang der Tipp-Parameter (DEV Mean, DEV SD, IPI Mean, IPI SD) mit dem PPT.

Weshalb mittels Digitomotographie Parameter keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, bleibt weiterhin zu klären. Eine Tendenz eines positiven Therapieeffektes ließ sich in den Werten nach 10-wöchiger Ergotherapie erkennen, interessant wäre zu sehen, ob eine längere Fortführung der Ergotherapie diese Tendenz verdeutlichen und zu einem signifikanten Unterschied führen würde.

Unser vorliegendes Patientenkollektiv äußerte eine eher leichte bis mäßige Symptomatik, das legt die Vermutung nahe, dass die Digitomotographie für die Untersuchung von (fein)motorischen Beeinträchtigungen in geringem Ausmaß nicht optimal ist. In Bezug dazu könnten deutlichere Erkenntnisse durch ähnliche Studien bei ET mit ausgeprägteren (fein)motorischen Beeinträchtigungen gewonnen werden.

Unsere Ergebnisse lassen ferner auf einen Zusammenhang zwischen der Tippkraft (TF Mean) und dem Variationskoeffizient der Tippkraft (TF CoV) in Bezug zum MDS-UPDRS III und besonders seinem Faktor 1 (Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination) und Faktor 2 (Haltetremor, Bewegungstremor) schließen. Einen ähnlichen Zusammenhang deuten unsere Ergebnisse zwischen der Tippkraft (TF Mean) und dem FTMRS Teil A (Ruhe-,

Halte-, Aktionstremor der oberen Extremitäten) sowie dem Variationskoeffizient der Tippkraft (TF CoV) und dem FTMRS Teil B (Zeichenaufgaben) an.

Es wird angenommen, dass eine geringere Amplitude mit einer geringeren Tippkraft begleitet wird, weshalb der TF Mean als Marker für Bewegungsamplituden herangezogen wird. Mit mehrfachen Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Bewegungsaufnahmen (Tremoramplitude) und klinischen Scores belegt werden (Elble, 2018, Elble et al., 2006), welche zur Bestimmung der Tremorreduktion herangezogen werden können (Hopfner and Deuschl, 2020).

Auch aus unserer Studie resultiert, dass sich die Digitomotographie als ein nützliches Instrument in der Bewertung eines Tremors nicht ausschließen lässt.

Die Zusammenhänge der Manumotographie und Digitomotographie Parameter zum PPT könnten sich damit erklären lassen, dass eine ruhigere Hand und ein kontrollierteres Tippen auf einer Verbesserung der Feinmotorik hindeuten und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch zu einem besseren Ergebnis im PPT führen können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass besonders der dreidimensionale Ansatz der Manumotographie gut geeignet scheint, das Tremor-Ausmaß bei ET auszudrücken und demgemäß zur Untersuchung von Therapieeffekten herangezogen werden könnte, die sich eindringlich mit einer Tremorreduktion befassen. Die Digitomotographie sollte als ein nützliches Instrument für zukünftige Studien in der Bewertung eines Tremors nicht ausgeschlossen werden.

4.3 Bewertung der (fein)motorischen Beeinträchtigung mittels MDS-UPDRS Teil III, FTMRS und quantitativer Bewegungsmessung mittels Purdue Pegboard Test

Hingegen der mittels Manumotographie beobachteten positiven Entwicklung, zeigten sich in der neurologisch-motorischen Untersuchung mittels MDS-

UPDRS Teil III, FTMRS Teil A und Teil B sowie PPT keine signifikanten Verbesserungen der Beeinträchtigung durch Ergotherapie. Es lässt sich lediglich ein Trend zu einer positiven Wirkung der Ergotherapie ablesen. Der Trend könnte als Zufall gewertet werden, allerdings folgt dieser der von uns durch quantitative Messungen beobachteten Richtung. Alle Probanden wurden von derselben Ärztin untersucht, um einer interindividuellen Variabilität entgegenzuwirken. Die Auswertung der Zeichenaufgaben (FTMRS Teil B) wurde ebenfalls von derselben Person durchgeführt.

4.3.1 MDS-UPDRS Teil III und FTMRS

Unsere Ergebnisse zeigen eine Abweichung zwischen der quantitativen Bewegungsmessung und der Einschätzung des Untersuchers.

Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass geringste Verbesserungen des Tremors im dreidimensionalen Raum durch die sensible sechsgradige Erhebung erkannt werden können, diese aber nicht ausschlaggebend für eine bessere Bewertung in den vom Untersucher/ Auswerter möglichen meist fünf Antwortstufen sind.

Eine Arbeitsgruppe der MDS, welche zur Überprüfung von Bewertungsskalen für die Beurteilung des Tremors gegründet wurde, deutet daraufhin, dass die Sensitivität auf Symptom-Veränderungen auch in der von uns angewendeten FTMR Skala unzureichend sind (Eible et al., 2013).

Ebenso wurde beobachtet, dass die Bewertung des Tremors der oberen Extremitäten von 0 bis 4 wahrscheinlich zu gering für Patienten mit schwerem Tremor (Tremoramplitude > 4 cm; Grad 4) sind, was zu einem Deckeneffekt führt (Ondo et al., 2018) .

Nichtsdestotrotz sind der MDS-UPDRS Teil III und der FTMRS zwei evaluierte klinische TRS, die schon seit geraumer Zeit zum Goldstandard der Beurteilung eines ET und IPS zählen.

Die Items des MDS-UPDRS Teil III und des FTMRS bewerten ausschließlich motorische Symptome, die Wirkung dieser auf die Funktionsfähigkeit im Alltag und die Lebensqualität bleibt dabei außer Acht.

Unter Anwendung der Gesamtsummenwerte der einzelnen MDS-UPDRS Teile werden alle Erscheinungsformen von Symptomen beim ET zusammengefasst, auch wenn die Therapie nicht darauf abzielt, das Symptom zu verbessern. Folglich scheinen die Gesamtsummenwerte des MDS-UPDRS Teil III für die Evaluation der Wirkung individueller Behandlungsmethoden, vor allem bei nicht-medikamentöser Behandlungsansätze wie der Ergotherapie, nicht gut anwendbar zu sein.

Die Abweichung unserer Ergebnisse legt den Verdacht nahe, dass eine Therapiemaßnahme wie die Ergotherapie, die sich mit der Bewältigung der Beeinträchtigung des Tremors im Alltag befasst, Schwierigkeiten hat einen direkten Zusammenhang zwischen positivem Therapieeffekt im Alltag und der Verbesserung des Tremors widerzuspiegeln.

Diesem Verdacht ging auch die Studie von Schaeffer et al. nach und konnte ebenfalls keine Besserung nach Ergotherapie bei IPS Patienten im MDS-UPDRS Teil III nachweisen (Schaeffer et al., 2019).

Deswegen wurden in unserer Studie relevante Faktoren bezüglich motorischer Symptome der oberen Extremitäten möglichst aufgeteilt und einzeln analysiert. Nichtsdestotrotz konnte auch in den einzelnen Faktoren des MDS-UPDRS Teil III und des FTMRS keine positive Wirkung der Ergotherapie beobachtet werden.

Ferner konnten zu Studienbeginn höhere Ausgangswerte der Ergotherapie-Gruppe hinsichtlich MDS-UPDRS Teil III beobachtet werden, diese könnten zu der Vermutung Anlass geben, dass eine schlechtere Ausgangslage einen positiven Therapieeffekt erschwert und demzufolge zu keinem signifikanten Unterschied geführt hat.

Entgegengesetzt zu unseren Untersuchungsergebnissen konnten Müller et al. in ihrer Studie nach Durchführung multimodaler Komplexbehandlung bei Parkinsonpatienten eine Verbesserung im MDS-UPDRS Teil III und besonders gemäß unserem Faktor 1 (Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/

Supination) beobachten (Müller et al., 2017). Diese Unterschiede könnten mit den intensiveren und weitläufigeren Trainingsmaßnahmen der multimodalen Komplexbehandlung vereinbar sein.

4.3.2 Purdue Pegboard Test

In unserer Studie konnte sich mittels PPT lediglich ein positiver Trend der Ergotherapie abzeichnen, der nicht signifikant ist. Um die Frage zu beantworten, ob diese quantitative Bewegungsmessmethode sinnvoll im Einsatz zur Bewertung einer Therapiewirkung ist und (fein)motorische Beeinträchtigungen ermitteln und bewerten kann, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

Diese zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem PPT und den klinischen Scores. Der PPT korreliert zu beiden Messzeitpunkten deutlich mit dem MDS-UPDRS Teil III, besonders mit dem Faktor 1 (Fingertippen, Handbewegungen, Pronation/ Supination) aber auch mit dem Faktor 2 (Halte-, Bewegungstremor). Es liegt nahe, dass eine verbesserte (Fein)Motorik zu einem besseren Testergebnis gemäß höherer Anzahl an gesteckten Pins innerhalb der verfügbaren Zeit führt. Darüber hinaus konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem PPT und dem FTMRS, besonders Teil B (Zeichenaufgaben), beobachtet werden. Eine verbesserte (Fein)Motorik lässt offenbar auf eine geringere Beeinträchtigung der Schrift schließen.

Der Zusammenhang zwischen PPT und MDS-UPDRS III konnte ebenfalls in der Studie bezüglich Ergotherapie bei IPS von Schaeffer et.al. beobachtet werden (Schaeffer et al., 2019). Demnach ist anzunehmen, dass der PPT zur Bewertung von (fein)motorischen Beeinträchtigungen bei ET und zur Beurteilung von Behandlungsmethoden in zukünftigen Studien auch gut eingesetzt werden kann.

Zur Bewertung eines Ruhetremors eignet sich der PPT scheinbar nicht, da keine Korrelation festgestellt werden konnte. Der Ruhetremor gehört allerdings auch nicht zu den klassischen Symptomen des ET und wurde auch in unserem Patientenkollektiv nur bei einem Drittel beobachtet. Ferner ist es fraglich, ob

anhand eines Ruhetremors, der den ET-Patienten im Alltag vermutlich weniger beeinträchtigt, eine Therapiewirkung erfasst werden kann.

4.4 Subjektive Bewertung der Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität

Unsere Studie konnte, trotz quantitativ messbaren positiven Entwicklungen des Handtremors, keine Verbesserung der subjektiv beurteilten Funktionalität im Alltag und Lebensqualität nach der Durchführung der Ergotherapie feststellen. Es zeichnete sich lediglich ein positiver Trend in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand, die Lebensqualität und der Alltagsaktivität sowie der Depressionen ab.

Entgegengesetzt zu unserem Ergebnis konnten zahlreiche Studien einen positiven Effekt der Ergotherapie auf die Funktionalität im Alltag und Lebensqualität beobachten, so auch die Studie von Schaeffer et al. (Schaeffer et al., 2019) und die Studie von Sturkenboom et al. (Sturkenboom et al., 2014b).

Allerdings wurde von Schaeffer et al. als Bewertungsskala der MDS-UPDRS II herangezogen. Bei Sturkenboom et al. kam der „Canadian Occupational Performance Measure“ (Law et al., 1990) zur Anwendung. Es stellt sich die Frage, ob diese Skalen hinsichtlich der Wirkung der Ergotherapie besser geeignet sind.

Der EQ-5D-3L blieb zwar im Gesamtsummenwert unverändert, allerdings zeigte die Analyse der einzelnen Faktoren gerade bei Fragestellungen, die vor allem auf Ergotherapie ansprechen sollten (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Alltagsstätigkeiten), eine positive Tendenz.

Der QUEST ist der erste etablierte Fragebogen, der speziell für den ET entwickelt wurde. Er wird von der MDS zur Beurteilung eines Tremors und dessen Einfluss empfohlen, allerdings zeigt er eine große Schwäche in seinem Ausmaß. Der Proband soll auf 43 Fragepunkte eingehen und relativ viel lesen. Diese Schwäche wurde bereits mehrfach beobachtet, in einigen Studien füllten

nur etwa 40 Prozent der Teilnehmer den Fragebogen vollständig aus (Elble et al., 2013). Auch in unserer Studie konnte diese verminderte Akzeptanz des Fragebogens verzeichnet werden. Dies kann zu entscheidenden Informationsverlusten führen und könnte auch in unserer Studie eine Erklärung für die fehlende Signifikanz darstellen.

Unser Patientenkollektiv stellte sich auch hinsichtlich der subjektiv empfundenen Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität im Ausgangsbefund als nur leicht bis mäßig beeinträchtigt dar. Dies zeigt sich vor allem an den Scores bezüglich des allgemeinen Wohlbefindens und der Lebensqualität, welche sich alle samt zum Erstbefund auf einer Skala von 0-100 im oberen Drittel befanden. Diese Ausgangslage könnte auch an der mangelnden Signifikanz mitbeteiligt sein, da sich die Frage stellt, ob Probanden mit einem höheren Leidensfaktor nicht sensibler auf die Wahrnehmung nur geringer positiver Therapieeffekte reagieren. Wobei die Ergotherapie-Gruppe zum Studienbeginn auch in diesem Bereich mehr beeinträchtigt war als die Kontrollgruppe.

4.4.1 Evaluation der Ergotherapie

Gegenteilig zu der ausbleibenden positiven Wirkung der Ergotherapie auf die subjektiv vom Patienten wahrgenommenen Funktionalität im Alltag und Lebensqualität spricht die Evaluation der Ergotherapie in der zweiten Folgeuntersuchung.

Nach Durchführung der Ergotherapie wurde diese von der Mehrzahl der Patienten unter Angabe einer Verbesserung der Beeinträchtigung als positiv bewertet. Hierfür spricht auch die Bereitschaft der Patienten, die erlernten Übungen selbstständig fortzuführen und die Ergotherapie weiter in Anspruch zu nehmen (70%).

In der Auswertung unserer Studie darf nicht vernachlässigt werden, dass jeder Proband ganz individuelle Therapieziele, mit unterschiedlichsten motorischen Beeinträchtigungen im Alltag, verfolgt. Dies spricht für die individualisierten Konzepte der Ergotherapie, die sich mit den Alltagsaufgaben, die dem

Patienten am schwersten fallen, befassen und versuchen diese konkret zu verbessern. In unseren Bewertungsbögen und Fragebögen werden alle Aspekte jedoch zu gleichen Teilen gewertet. Auf spezielle, patientenindividuelle Aspekte kann damit in der Gewichtung nicht eingegangen und somit die speziellen, patientenindividuellen Behandlungseffekte in ihrem Umfang nicht bewertet werden.

Die individuellen Fortschritte eines Patienten mit Bewertungsskalen zu erfassen, scheint eine enorme Schwierigkeit darzustellen. Von diesem Ansatzpunkt aus scheint die Gesamtsummenbildung für die Bewertung der patientenindividuellen Behandlungserfolge nicht gut geeignet.

4.5 Limitationen

Die deutlichste Limitation dieser Studie liegt in der geringen Stichprobengröße. Die Rekrutierung geeigneter Probanden erwies sich als große Herausforderung. Im Vorfeld war bereits bekannt, dass sich lediglich ein geringer Anteil der an ET erkrankten Patienten klinisch vorstellt und eine ärztliche Behandlung in Anspruch nimmt. Es wurde versucht die Studiengruppen bezüglich Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer anzupassen, dies war aber nach zeitlicher Vorstellung der geringen Anzahl geeigneter Probanden nur schwer umsetzbar und führte zu einem Gruppenunterschied zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Die Teilnahme an der Studie war für die Probanden oftmals mit langen Anfahrtswegen verbunden (zum Einzugsgebiet der Universitätsklinik Tübingen gehört der Großteil Süddeutschlands), die während der Ergotherapie wöchentlich zurückzulegen waren. Zum anderen durfte der Zeitaufwand nicht unterschätzt werden.

Einigen ET-Patienten wurde bereits im Vorfeld eine Ergotherapie empfohlen, was zum Ausschluss aus unserer Studie führte.

Einen weiteren limitierenden Faktor stellte die Kapazität der im Zentrum für ambulante Rehabilitation Tübingen (ZAR) zeitlich möglichen ergotherapeutischen Sitzungen in einem überschaubaren Zeitraum, da eine einheitliche Ergotherapie gewährleistet werden sollte.

Unser Patientenkollektiv zeigt größtenteils nur leichte bis moderate Symptomausprägungen mit geringen klinischen Scores. Möglicherweise hätte eine ausgeprägtere Symptomatik zum Ausgangsbefund zu deutlicheren Behandlungseffekten der Ergotherapie und zu signifikanteren Untersuchungsergebnissen beitragen können. Zukünftig würde es sich anbieten, eine ähnliche Studie mit größerem und symptomatisch ausgeprägterem Patientenkollektiv durchzuführen.

Fraglich ist auch, ob eine höhere Ergotherapie-Frequenz möglicherweise zu einem größerem Behandlungseffekt geführt hätte. Wie bereits erwähnt, führte eine bereits im Vorfeld durchgeführte Ergotherapie zum Ausschluss, nicht jedoch eine Physiotherapie. Diese sollte gegebenenfalls unverändert auch während der Studie fortgeführt werden. Demnach würde sich ein positiver Behandlungseffekt im Rahmen der Physiotherapie nicht ausschließen lassen.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Mit einer objektiven quantitativen motorischen Messmethode konnte eine positive Wirkung von Ergotherapie bei Patienten mit ET untersucht werden. Der dreidimensionale Ansatz der Manumotographie erwies sich in unserer Pilotstudie als sensibel, um eine Tremorreduktion durch die Ergotherapie zu detektieren. Die Orientierungs- und Positionsindices der Greif-Hebe-Übungen scheinen speziell beim ET, welcher hauptsächlich durch einen Aktions- und Haltetremor der oberen Extremitäten beschrieben wird, geeignete Messgrößen darzustellen.

Die positive Wirkung der Ergotherapie auf die motorische Beeinträchtigung konnte aus Sicht des Untersuchers mittels Bewertungsskalen nicht bestätigt werden.

Das subjektive Empfinden einer Beeinträchtigung durch einen Tremor ist offenbar sehr patientenindividuell und korreliert weder mit einer messbaren quantitativen Größe noch mit der Dauer des Tremors. Es stellt sich somit die Frage, ob diese quantitativ messbare positive Entwicklung auf die subjektiv empfundene Lebensqualität und die Funktionalität im Alltag einen Effekt hat.

Demzufolge bleibt auch zu klären, ob die klinischen Bewertungsskalen, die keine positive Wirkung der Ergotherapie beobachten konnten, der Untersuchung der Wirkung von Ergotherapie, die sich in Behandlungsstrategien patientenindividuell stark unterscheiden, sensibel genug sind und den Anforderungen gerecht werden. Die Verbindung zwischen den Beeinträchtigungen im Alltag und den (fein)motorischen Beeinträchtigungen stellt hierbei eine Schwierigkeit dar. Um dieser gerecht zu werden, wäre es vorteilhaft eine Bewertung zu erstellen, die sich in gleicher Gewichtung mit der Patientensicht und der Sicht des Arztes/ Therapeuten hinsichtlich der Beeinträchtigungen befasst.

Ferner wurde beobachtet, dass klinische Studien zur Untersuchung von medikamentösen Behandlungseffekten bei ET sich oftmals mit der Tremorschwere als vorrangiges Untersuchungsmaß befassen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Intervention eine Verbesserung der Tremoramplitude erreichen möchte. Die Therapie sollte allerdings darauf abzielen, eine klinisch bedeutungsvolle Verbesserung der Funktionalität im Alltag und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Und dabei kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine Reduktion der Tremoramplitude zu einer bedeutsamen Verbesserung der Feinmotorik führt.

Dennoch konnte bestätigt werden, dass die Ergotherapie das Tremorausmaß positiv zu beeinflussen scheint sowie aus Patientensicht im Allgemeinen sehr positiv wahrgenommen und empfunden wurde. Die Übung und Förderung der (fein)motorischen Fähigkeiten scheint ohne das Risiko von Nebenwirkungen motorische Symptome des ET verbessern zu können und könnte damit eine wichtige Behandlungsoption zur Verbesserung der Selbstständigkeit und damit verbundenen Lebensqualität des Patienten darstellen. Der Fortschritt der Erkrankung könnte verlangsamt werden und auf medikamentöse und/ oder chirurgische Behandlungsoptionen könnte womöglich längere Zeit oder gar ganz verzichtet werden, was ferner zu einer Senkung assoziierter Krankheitskosten führen könnte.

Wie bereits in der Behandlung des Parkinsonsyndroms, könnte die Ergotherapie somit auch als Baustein einer multimodalen Komplexbehandlung gut geeignet sein.

Die vorliegenden Befunde dieser Pilotstudie sollten durch weitere Untersuchungen an einem erweitertem Patientenkollektiv und erweitertem Beobachtungszeitraum bestätigt werden.

5 Zusammenfassung

Der Essentielle Tremor ist die häufigste Tremorform und zählt mit einer Prävalenz von 2,8- 4% bei über 40-Jährigen zu den häufigsten Bewegungsstörungen bei Erwachsenen.

Hierbei handelt es sich in der Regel um einen kombinierten Halte- und Aktionstremor mit Einschränkung der Feinmotorik, welche die Betroffenen im Alltag oftmals stark beeinträchtigt.

Die Therapie der ersten Wahl dieser motorischen Defizite bildet weiterhin die medikamentöse Behandlung, gefolgt von der Tiefen-Hirnstimulation und seit Kurzem der Magnet-Resonanz-Tomographie-gesteuerten fokussierten Ultraschalltherapie.

Bei beiden Therapieansätzen muss allerdings mit Nebenwirkungen oder gar Risiken gerechnet werden. Auch ist insbesondere die medikamentöse Therapie bei vielen Patienten nicht ausreichend wirksam.

Daher haben in den letzten Jahren unterschiedliche konservative Maßnahmen zunehmend an Bedeutung gewonnen, insbesondere die Ergotherapie. Diese können, ohne das Risiko von Nebenwirkungen die Symptomatik des ET deutlich verbessern und können damit eine wichtige Behandlungsoption zur Verbesserung der Selbstständigkeit und der damit verbundenen Lebensqualität des Patienten darstellen.

Ziel dieser klinischen Pilot-Studie war die Quantifizierung eines Therapieerfolges von Ergotherapie bei ET-Patienten.

Sowohl motorische und nicht-motorische Symptome wurden mittels validierter klinischer Bewertungsskalen beurteilt als auch die subjektiv empfundene Lebensqualität und Funktionalität im Alltag aus Patientensicht erfasst.

Das Testpanel wurde um das Q-Motor Verfahren, welches eine quantitative und objektive Messung motorischer Defizite erlaubt, ergänzt.

Unsere Pilot-Studie weist auf eine mögliche positive Wirkung von Ergotherapie bei Patienten mit ET hin, was von der Mehrzahl der Betroffenen ebenfalls so wahrgenommen wurde.

Der dreidimensionale Ansatz der Manumotographie (Greif-Hebe-Übung) des Q-Motor Verfahrens scheint sensibel um eine Tremorreduktion durch die Ergotherapie detektieren zu können.

Die Übung der (fein)motorischen Fähigkeiten könnte ohne das Risiko von Nebenwirkungen (fein)motorische Symptome des ET verbessern und womöglich den Einsatz medikamentöser und/ oder chirurgischer Behandlungsmaßnahmen reduzieren, was ferner zu einer Senkung assoziierter Krankheitskosten führen könnte.

Die positive Wirkung der Ergotherapie auf die motorische Beeinträchtigung konnte aus Sicht des Untersuchers mittels validierten motorischen Bewertungsskalen hingegen nicht bestätigt werden (MDS-UPDRS III, FTMRS). Ebenso wenig eine Verbesserung der aus Patientensicht subjektiv empfundenen Funktionalität im Alltag und der Lebensqualität.

Die Abweichung zwischen der quantitativen, objektiven Messung, den klinischen Untersuchungsmethoden und der Selbstwahrnehmung des Patienten stellen die als Goldstandard angenommenen Bewertungsskalen zur Beurteilung der (fein)motorischen Beeinträchtigung, der Funktionalität im Alltag und Lebensqualität als sensibles Instrument zur Erfassung positiver nicht-medikamentöser Therapieeffekte in Frage.

Allerdings ist das subjektive Empfinden einer Beeinträchtigung durch einen Tremor sehr patientenindividuell und korreliert mit keiner messbaren quantitativen Größe, was wiederum den Einsatz quantitativer Messverfahren als geeigneten Ergebnisparameter zur Beurteilung der Wirkung der Ergotherapie in Frage stellt, da diese auf eine patientenindividuelle Verbesserung der Beeinträchtigung im Alltag abzielt.

Um eine Verbindung zwischen den Beeinträchtigungen im Alltag und (fein)motorischen Beeinträchtigungen zu schaffen, wäre eine Bewertung, die sich in gleichem Maße mit der Patientensicht und der Sicht des Arztes/Therapeuten hinsichtlich der Beeinträchtigungen befasst, wünschenswert.

Die vorliegenden Befunde dieser Pilotstudie sollten durch weitere Untersuchungen an einem erweitertem Patientenkollektiv und erweitertem Beobachtungszeitraum bestätigt werden.

6 Literaturverzeichnis

- AL-FATLY, B., EWERT, S., KÜBLER, D., KRONEBERG, D., HORN, A. & KÜHN, A. A. 2019. Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor. *Brain*, 142, 3086-3098.
- AUFF, E. 1990. *Der Essentielle Tremor: Zusammenhänge und Diskrepanzen zwischen subjektiver Beeinträchtigung und objektiven Messergebnissen*, Wien, Facultas Universitätsverlag Wien.
- BAIN, P. G., FINDLEY, L. J., THOMPSON, P. D., GREY, M. A., ROTHWELL, J. C., HARDING, A. E. & MARSDEN, C. D. 1994. A study of hereditary essential tremor. *Brain*, 117 (Pt 4), 805-24.
- BARKMEIER-KRAEMER, J. & STORY, B. 2010. Conceptual and Clinical Updates on Vocal Tremor. *ASHA Leader*, 15.
- BECHTEL, N., SCAHILL, R. I., ROSAS, H. D., ACHARYA, T., VAN DEN BOGAARD, S. J., JAUFFRET, C., SAY, M. J., STURROCK, A., JOHNSON, H., ONORATO, C. E., SALAT, D. H., DURR, A., LEAVITT, B. R., ROOS, R. A., LANDWEHRMEYER, G. B., LANGBEHN, D. R., STOUT, J. C., TABRIZI, S. J. & REILMANN, R. 2010. Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology*, 75, 2150-60.
- BENABID, A. L., POLLAK, P., GERVASON, C., HOFFMANN, D., GAO, D. M., HOMMEL, M., PERRET, J. E. & DE ROUGEMONT, J. 1991. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 337, 403-6.
- BENITO-LEÓN, J. 2014. Essential tremor: a neurodegenerative disease? *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 4, 252-252.
- BENITO-LEÓN, J., BERMEJO-PAREJA, F. & LOUIS, E. D. 2005. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 64, 1721-5.
- BENITO-LEÓN, J., BERMEJO-PAREJA, F., MORALES, J. M., VEGA, S. & MOLINA, J. A. 2003. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*, 18, 389-94.
- BENITO-LEÓN, J., BERMEJO-PAREJA, F., MORALES-GONZÁLEZ, J. M., PORTA-ETESSAM, J., TRINCADO, R., VEGA, S. & LOUIS, E. D. 2004. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 62, 734-41.
- BENITO-LEÓN, J. & LOUIS, E. D. 2006. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol*, 2, 666-78; quiz 2p following 691.
- BENITO-LEÓN, J., LOUIS, E. D. & BERMEJO-PAREJA, F. 2006. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*, 66, 1500-5.
- BENITO-LEÓN, J., LOUIS, E. D., BERMEJO-PAREJA, F. & NEUROLOGICAL DISORDERS IN CENTRAL SPAIN STUDY, G. 2007. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*, 29, 213-217.

- BERARDELLI, I., PASQUINI, M., ROSELLI, V., BIONDI, M., BERARDELLI, A. & FABBRINI, G. 2015. Cognitive Behavioral Therapy in Movement Disorders: A Review. *Movement disorders clinical practice*, 2, 107-115.
- BHATIA, K. P., BAIN, P., BAJAJ, N., ELBLE, R. J., HALLETT, M., LOUIS, E. D., RAETHJEN, J., STAMELOU, M., TESTA, C. M. & DEUSCHL, G. 2018. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*, 33, 75-87.
- BROOKS, R. 1996. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*, 37, 53-72.
- BROWN, J. R. & SIMONSON, J. 1963. Organic voice tremor. A tremor of phonation. *Neurology*, 13, 520-5.
- CHANDRAN, V. & PAL, P. K. 2012. Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord*, 18, 407-13.
- CHANDRAN, V., PAL, P. K., REDDY, J. Y., THENNARASU, K., YADAV, R. & SHIVASHANKAR, N. 2012. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand*, 125, 332-7.
- CHEN, J., HUANG, P., HE, Y., SHEN, J., DU, J., CUI, S., CHEN, S. & MA, J. 2019. IL1B polymorphism is associated with essential tremor in Chinese population. *BMC Neurol*, 19, 99.
- CHOE, M., CORTÉS, E., VONSATTEL, J. P., KUO, S. H., FAUST, P. L. & LOUIS, E. D. 2016. Purkinje cell loss in essential tremor: Random sampling quantification and nearest neighbor analysis. *Mov Disord*, 31, 393-401.
- CHUNLING, W. & ZHENG, X. 2016. Review on clinical update of essential tremor. *Neurol Sci*, 37, 495-502.
- CLARK, L. N. & LOUIS, E. D. 2018. Essential tremor. *Handb Clin Neurol*, 147, 229-239.
- CLARKE, C. E., FURMSTON, A., MORGAN, E., PATEL, S., SACKLEY, C., WALKER, M., BRYAN, S. & WHEATLEY, K. 2009. Pilot randomised controlled trial of occupational therapy to optimise independence in Parkinson's disease: the PD OT trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80, 976-8.
- CONNOR, K. M., KOBAL, 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, 137-40.
- CULLINANE, P. W., BROWNE, P. J., LEAHY, T. K., MCGOVERN, E. M. & COUNIHAN, T. J. 2014. Tremor severity is a poor predictor of social disability in patients with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 1311-2.
- DAUM, R. F., SEKINGER, B., KOBAL, G. & LANG, C. J. 2000. [Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease]. *Nervenarzt*, 71, 643-50.
- DEUSCHL, G. 2017. Ultraschall-Thalatomie verbessert signifikant das Zittern der Hände. *InFo Neurologie & Psychiatrie*, 19, 27-27.
- 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.

- DEUSCHL, G. & ELBLE, R. 2009. Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*, 24, 2033-41.
- DEUSCHL, G., RAETHJEN, J., HELLRIEGEL, H. & ELBLE, R. 2011. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*, 10, 148-61.
- DEUSCHL, G., WENZELBURGER, R., LÖFFLER, K., RAETHJEN, J. & STOLZE, H. 2000. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain*, 123 (Pt 8), 1568-80.
- DIAMOND, A. & JANKOVIC, J. 2005. The effect of deep brain stimulation on quality of life in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 1188-93.
- DIBBLE, L. E., CAVANAUGH, J. T., EARHART, G. M., ELLIS, T. D., FORD, M. P. & FOREMAN, K. B. 2010. Charting the progression of disability in Parkinson disease: study protocol for a prospective longitudinal cohort study. *BMC Neurol*, 10, 110.
- DUNNEWOLD, R. J., HOFF, J. I., VAN PELT, H. C., FREDRIKZE, P. Q., WAGEMANS, E. A. & VAN HILTEN, B. J. 1998. Ambulatory quantitative assessment of body position, bradykinesia, and hypokinesia in Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol*, 15, 235-42.
- ELBLE, R., BAIN, P., FORJAZ, M. J., HAUBENBERGER, D., TESTA, C., GOETZ, C. G., LEENTJENS, A. F., MARTINEZ-MARTIN, P., PAVY-LE TRAON, A., POST, B., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., WEINTRAUB, D. & SCHRAG, A. 2013. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord*, 28, 1793-800.
- ELBLE, R., COMELLA, C., FAHN, S., HALLETT, M., JANKOVIC, J., JUNCOS, J. L., LEWITT, P., LYONS, K., ONDO, W., PAHWA, R., SETHI, K., STOVER, N., TARSY, D., TESTA, C., TINTNER, R., WATTS, R. & ZESIEWICZ, T. 2012. Reliability of a new scale for essential tremor. *Mov Disord*, 27, 1567-9.
- ELBLE, R. J. 2000. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology*, 54, S2-6.
- ELBLE, R. J. 2018. Estimating Change in Tremor Amplitude Using Clinical Ratings: Recommendations for Clinical Trials. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 8, 600-600.
- ELBLE, R. J., PULLMAN, S. L., MATSUMOTO, J. Y., RAETHJEN, J., DEUSCHL, G. & TINTNER, R. 2006. Tremor amplitude is logarithmically related to 4- and 5-point tremor rating scales. *Brain*, 129, 2660-6.
- ELBLE, R. J., SHIH, L. & COZZENS, J. W. 2018. Surgical treatments for essential tremor. *Expert Rev Neurother*, 18, 303-321.
- ELIAS, W. J., LIPSMAN, N., ONDO, W. G., GHANOUNI, P., KIM, Y. G., LEE, W., SCHWARTZ, M., HYNYNEN, K., LOZANO, A. M., SHAH, B. B., HUSS, D., DALLAPIAZZA, R. F., GWINN, R., WITT, J., RO, S., EISENBERG, H. M., FISHMAN, P. S., GANDHI, D., HALPERN, C. H., CHUANG, R., BUTTS PAULY, K., TIERNEY, T. S., HAYES, M. T., COSGROVE, G. R., YAMAGUCHI, T., ABE, K., TAIRA, T. & CHANG, J. W. 2016. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *New England Journal of Medicine*, 375, 730-739.

- ESPAY, A. J., LANG, A. E., ERRO, R., MEROLA, A., FASANO, A., BERARDELLI, A. & BHATIA, K. P. 2017. Essential pitfalls in "essential" tremor. *Mov Disord*, 32, 325-331.
- FERREIRA, J. J., MESTRE, T. A., LYONS, K. E., BENITO-LEÓN, J., TAN, E. K., ABBRUZZESE, G., HALLETT, M., HAUBENBERGER, D., ELBLE, R. & DEUSCHL, G. 2019. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*, 34, 950-958.
- FEYS, P., DUPORTAIL, M., KOS, D., VAN ASCH, P. & KETELAER, P. 2002. Validity of the TEMPA for the measurement of upper limb function in multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 16, 166-73.
- FORSSBERG, H., INGVARSSON, P. E., IWASAKI, N., JOHANSSON, R. S. & GORDON, A. M. 2000. Action tremor during object manipulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 15, 244-54.
- GARCIN, B., VILLAIN, N., MESRATI, F., NACCACHE, L., ROZE, E. & DEGOS, B. 2021. A single-center series of 482 patients with functional motor disorders. *J Psychosom Res*, 148, 110565.
- GERBIN, M., VINER, A. S. & LOUIS, E. D. 2012. Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 18, 279-84.
- GOETZ, C. G., TILLEY, B. C., SHAFTMAN, S. R., STEBBINS, G. T., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STERN, M. B., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J., LAPELLE, N. & 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, 2129-70.
- HAUBENBERGER, D. & HALLETT, M. 2018. Essential Tremor. *N Engl J Med*, 379, 596-597.
- HELMCHEN, C., HAGENOW, A., MIESNER, J., SPRENGER, A., RAMBOLD, H., WENZELBURGER, R., HEIDE, W. & DEUSCHL, G. 2003. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain*, 126, 1319-32.
- HÉROUX, M. E., PARISI, S. L., LAROCERIE-SALGADO, J. & NORMAN, K. E. 2006. Upper-extremity disability in essential tremor. *Arch Phys Med Rehabil*, 87, 661-70.
- HOPFNER, F. & DEUSCHL, G. 2020. Managing Essential Tremor. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17.
- HOPFNER, F. & HELMICH, R. C. 2018. The etiology of essential tremor: Genes versus environment. *Parkinsonism Relat Disord*, 46 Suppl 1, S92-s96.
- HOPFNER, F., NEBEL, A., LYONS, K. E., TRÖSTER, A. I., KUHLENBÄUMER, G., DEUSCHL, G. & MARTINEZ-MARTIN, P. 2016. Validation of the QUEST for German-speaking countries. *Int J Neurosci*, 126, 127-34.
- HUMMEL, T., SEKINGER, B., WOLF, S. R., PAULI, E. & KOBAL, G. 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing

- of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22, 39-52.
- JANKOVIC, J. & NOEBELS, J. L. 2005. Genetic mouse models of essential tremor: are they essential? *The Journal of clinical investigation*, 115, 584-586.
- JANKOVIC, J. & TOLOSA, E. 1988. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Baltimore, München, Urban & Schwarzenberg.
- JHUNJHUNWALA, K. & PAL, P. K. 2014. The Non-motor Features of Essential Tremor: A Primary Disease Feature or Just a Secondary Phenomenon? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 4, 255.
- JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, F. J., ALONSO-NAVARRO, H., GARCÍA-MARTÍN, E. & AGÚNDEZ, J. A. G. 2020. Sleep disorders in essential tremor: systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 43.
- JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, F. J., DE TOLEDO-HERAS, M., ALONSO-NAVARRO, H., AYUSO-PERALTA, L., ARÉVALO-SERRANO, J., BALLESTEROS-BARRANCO, A., PUERTAS, I., JABBOUR-WADIH, T. & BARCENILLA, B. 2007. Environmental risk factors for essential tremor. *Eur Neurol*, 58, 106-13.
- JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, F. J., GARCÍA-MARTÍN, E., ALONSO-NAVARRO, H., LORENZO-BETANCOR, O., ORTEGA-CUBERO, S., PASTOR, P., CALLEJA, M. & AGÚNDEZ, J. A. 2016. A family study of DRD3 rs6280, SLC1A2 rs3794087 and MAPT rs1052553 variants in essential tremor. *Neurol Res*, 38, 880-7.
- KELLNER, S., MORGAN, S., GUTIERREZ, J., COLLINS, K., ROHL, B., MIGLIORE, F., COSENTINO, S., HUEY, E. D., LOUIS, E. D. & MONIN, J. K. 2017. Perceived embarrassment and caregiver burden in essential tremor caregivers. *J Neurol Sci*, 383, 205-210.
- KIEBURTZ, K. 1996. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord*, 11, 136-42.
- KNUDSEN, K., LORENZ, D. & DEUSCHL, G. 2011. A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor. *Mov Disord*, 26, 2291-5.
- KOLLER, W., GRANER, D. & MLCOCH, A. 1985. Essential voice tremor: treatment with propranolol. *Neurology*, 35, 106-8.
- KOOSHKABADI, A., LUNSFORD, L. D., TONETTI, D., FLICKINGER, J. C. & KONDZIOLKA, D. 2013. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg*, 118, 713-8.
- KUHLENBÄUMER, G., HOPFNER, F. & DEUSCHL, G. 2014. Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology*, 82, 1000-7.
- KUO, S.-H., WANG, J., TATE, W. J., PAN, M.-K., KELLY, G. C., GUTIERREZ, J., CORTES, E. P., VONSATTEL, J.-P. G., LOUIS, E. D. & FAUST, P. L. 2017. Cerebellar Pathology in Early Onset and Late Onset Essential Tremor. *Cerebellum (London, England)*, 16, 473-482.
- LAFAYER, K. & ESPAY, A. J. 2017. Diagnosis and Treatment of Functional (Psychogenic) Parkinsonism. *Semin Neurol*, 37, 228-232.
- 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, 82-7.

- LEENTJENS, A. F., VERHEY, F. R., LUIJCKX, G. J. & TROOST, J. 2000. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 15, 1221-4.
- LOMBARDI, W. J., WOOLSTON, D. J., ROBERTS, J. W. & GROSS, R. E. 2001. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*, 57, 785-90.
- LORENZ, D. & DEUSCHL, G. 2007. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol*, 20, 447-52.
- LORENZ, D., POREMBA, C., PAPENGUT, F., SCHREIBER, S. & DEUSCHL, G. 2011. The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient- and a community-based cohort. *Eur J Neurol*, 18, 972-9.
- LORENZ, D., SCHWIEGER, D., MOISES, H. & DEUSCHL, G. 2006. Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord*, 21, 1114-8.
- LOUIS, E. D. 2001. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? *Mov Disord*, 16, 822-9.
- LOUIS, E. D. 2008. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*, 31, 139-49.
- LOUIS, E. D. 2009. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol*, 66, 1202-8.
- LOUIS, E. D. 2013. The primary type of tremor in essential tremor is kinetic rather than postural: cross-sectional observation of tremor phenomenology in 369 cases. *Eur J Neurol*, 20, 725-7.
- LOUIS, E. D. 2016. Essential Tremor: A Common Disorder of Purkinje Neurons? *Neuroscientist*, 22, 108-18.
- LOUIS, E. D., AGNEW, A., GILLMAN, A., GERBIN, M. & VINER, A. S. 2011. Estimating annual rate of decline: prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82, 761-5.
- LOUIS, E. D., BARNES, L., ALBERT, S. M., COTE, L., SCHNEIER, F. R., PULLMAN, S. L. & YU, Q. 2001a. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord*, 16, 914-20.
- LOUIS, E. D., BENITO-LEÓN, J. & BERMEJO-PAREJA, F. 2007a. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol*, 14, 1138-46.
- LOUIS, E. D., BROMLEY, S. M., JUREWICZ, E. C. & WATNER, D. 2002a. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology*, 59, 1631-3.
- LOUIS, E. D., DURE, L. S. T. & PULLMAN, S. 2001b. Essential tremor in childhood: a series of nineteen cases. *Mov Disord*, 16, 921-3.
- LOUIS, E. D., FAUST, P. L., VONSATTEL, J. P., HONIG, L. S., RAJPUT, A., ROBINSON, C. A., RAJPUT, A., PAHWA, R., LYONS, K. E., ROSS, G. W., BORDEN, S., MOSKOWITZ, C. B., LAWTON, A. & HERNANDEZ, N. 2007b. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*, 130, 3297-307.

- LOUIS, E. D. & FERREIRA, J. J. 2010. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*, 25, 534-41.
- LOUIS, E. D., FORD, B., FRUCHT, S., BARNES, L. F., M, X. T. & OTTMAN, R. 2001c. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol*, 49, 761-9.
- LOUIS, E. D., FORD, B., WENDT, K. J. & CAMERON, G. 1998. Clinical characteristics of essential tremor: data from a community-based study. *Mov Disord*, 13, 803-8.
- LOUIS, E. D., HERNANDEZ, N., IONITA-LAZA, I., OTTMAN, R. & CLARK, L. N. 2013a. Does rate of progression run in essential tremor families? Slower vs. faster progressors. *Parkinsonism & related disorders*, 19, 363-366.
- LOUIS, E. D., HERNANDEZ, N., RABINOWITZ, D., OTTMAN, R. & CLARK, L. N. 2013b. Predicting age of onset in familial essential tremor: how much does age of onset run in families? *Neuroepidemiology*, 40, 269-73.
- LOUIS, E. D., LEE, M., BABIJ, R., MA, K., CORTÉS, E., VONSATTEL, J.-P. G. & FAUST, P. L. 2014. Reduced Purkinje cell dendritic arborization and loss of dendritic spines in essential tremor. *Brain : a journal of neurology*, 137, 3142-3148.
- LOUIS, E. D. & OTTMAN, R. 2006. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord*, 21, 1980-6.
- LOUIS, E. D., OTTMAN, R., FORD, B., PULLMAN, S., MARTINEZ, M., FAHN, S. & HAUSER, W. A. 1997. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology*, 16, 124-33.
- LOUIS, E. D. & RIOS, E. 2009. Embarrassment in essential tremor: prevalence, clinical correlates and therapeutic implications. *Parkinsonism Relat Disord*, 15, 535-8.
- LOUIS, E. D., SHUNGU, D. C., CHAN, S., MAO, X., JUREWICZ, E. C. & WATNER, D. 2002b. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett*, 333, 17-20.
- LOUIS, E. D., THAWANI, S. P. & ANDREWS, H. F. 2009. Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. *Neuroepidemiology*, 32, 208-14.
- LOUIS, E. D. & VONSATTEL, J. P. G. 2008. The emerging neuropathology of essential tremor. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23, 174-182.
- MAETZLER, W., ELLERBROCK, M., HEGER, T., SASS, C., BERG, D. & REILMANN, R. 2015. Digitomography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *PLoS One*, 10, e0123914.
- MARTÍNEZ-MORENO, N. E., SAHGAL, A., DE SALLES, A., HAYASHI, M., LEVIVIER, M., MA, L., PADDICK, I., RÉGIS, J., RYU, S., SLOTMAN, B. J. & MARTÍNEZ-ÁLVAREZ, R. 2018. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. *J Neurosurg*, 1-12.

- MCCREARY, J. K., ROGERS, J. A. & FORWELL, S. J. 2018. Upper Limb Intention Tremor in Multiple Sclerosis: An Evidence-Based Review of Assessment and Treatment. *Int J MS Care*, 20, 211-223.
- MORGAN, J. C., KUREK, J. A., DAVIS, J. L. & SETHI, K. D. 2017. Insights into Pathophysiology from Medication-induced Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 7, 442.
- MÜLLER, S. H., GIRARD, S. L., HOPFNER, F., MERNER, N. D., BOURASSA, C. V., LORENZ, D., CLARK, L. N., TITTMANN, L., SOTO-ORTOLAZA, A. I., KLEBE, S., HALLETT, M., SCHNEIDER, S. A., HODGKINSON, C. A., LIEB, W., WSZOLEK, Z. K., PENDZIWIAT, M., LORENZO-BETANCOR, O., POEWE, W., ORTEGA-CUBERO, S., SEPPI, K., RAJPUT, A., HUSSL, A., RAJPUT, A. H., BERG, D., DION, P. A., WURSTER, I., SHULMAN, J. M., SRULIJES, K., HAUBENBERGER, D., PASTOR, P., VILARIÑO-GÜELL, C., POSTUMA, R. B., BERNARD, G., LADWIG, K. H., DUPRÉ, N., JANKOVIC, J., STRAUCH, K., PANISSET, M., WINKELMANN, J., TESTA, C. M., REISCHL, E., ZEUNER, K. E., ROSS, O. A., ARZBERGER, T., CHOUINARD, S., DEUSCHL, G., LOUIS, E. D., KUHLENBÄUMER, G. & ROULEAU, G. A. 2016. Genome-wide association study in essential tremor identifies three new loci. *Brain*, 139, 3163-3169.
- MÜLLER, T., ÖHM, G., EILERT, K., MÖHR, K., ROTTER, S., HAAS, T., KÜCHLER, M., LÜTGE, S., MARG, M. & ROTHE, H. 2017. Benefit on motor and non-motor behavior in a specialized unit for Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 124, 715-720.
- MURATORI, L. M., REILMANN, R. & GORDON, A. M. 2003. Coordination of fingertip forces during precision grasping in multiple system atrophy. *Neuropsychologia*, 41, 1498-508.
- NARANJO, K. V., PARK, J., CHEN, K. P., HERNANDEZ, N., CLARK, L. N., OTTMAN, R. & LOUIS, E. D. 2018. Genetic Testing Preferences of Individuals in Families with Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 8, 545.
- NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BÉDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L. & CHERTKOW, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-9.
- NIDA, A., ALSTON, J. & SCHWEINFURTH, J. 2016. Primidone Therapy for Essential Vocal Tremor. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 142, 117-21.
- NOMURA, T., INOUE, Y., KUSUMI, M., UEMURA, Y. & NAKASHIMA, K. 2008. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord*, 23, 2363-9.
- NORMAN, K. E. & HÉROUX, M. E. 2013. Measures of fine motor skills in people with tremor disorders: appraisal and interpretation. *Frontiers in neurology*, 4, 50-50.
- O'BRIEN, M. D., UPTON, A. R. & TOSELAND, P. A. 1981. Benign familial tremor treated with primidone. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 282, 178-80.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.

- ONDO, W., HASHEM, V., LEWITT, P. A., PAHWA, R., SHIH, L., TARSY, D., ZESIEWICZ, T. & ELBLE, R. 2018. Comparison of the Fahn-Tolosa-Marin Clinical Rating Scale and the Essential Tremor Rating Assessment Scale. *Mov Disord Clin Pract*, 5, 60-65.
- ONG, Y. L., DENG, X. & TAN, E. K. 2019. Etiologic links between environmental and lifestyle factors and Essential tremor. *Ann Clin Transl Neurol*, 6, 979-989.
- PARIS-ROBIDAS, S., BROCHU, E., SINTES, M., EMOND, V., BOUSQUET, M., VANDAL, M., PILOTE, M., TREMBLAY, C., DI PAOLO, T., RAJPUT, A. H., RAJPUT, A. & CALON, F. 2011. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain*, 135, 105-116.
- PÉREZ-SUÁREZ, J., TORRES DÍAZ, C. V., LÓPEZ MANZANARES, L., NAVAS GARCÍA, M., PASTOR, J., BARRIO FERNÁNDEZ, P. & R, G. D. S. 2017. Radiofrequency Lesions through Deep Brain Stimulation Electrodes in Movement Disorders: Case Report and Review of the Literature. *Stereotact Funct Neurosurg*, 95, 137-141.
- PRAJAKTA, G., HORISAWA, S., KAWAMATA, T. & TAIRA, T. 2019. Feasibility of Staged Bilateral Radiofrequency Ventral Intermediate Nucleus Thalamotomy for Bilateral Essential Tremor. *World Neurosurg*, 125, e992-e997.
- QUINN, L., REILMANN, R., MARDER, K. & GORDON, A. M. 2001. Altered movement trajectories and force control during object transport in Huntington's disease. *Mov Disord*, 16, 469-80.
- RADBRUCH, L., LOICK, G., KIENCKE, P., LINDENA, G., SABATOWSKI, R., GROND, S., LEHMANN, K. A. & CLEELAND, C. S. 1999. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*, 18, 180-7.
- RAETHJEN, J. & DEUSCHL, G. 2012. The oscillating central network of Essential tremor. *Clin Neurophysiol*, 123, 61-4.
- RAJARAMAN, V., JACK, D., ADAMOVICH, S. V., HENING, W., SAGE, J. & POIZNER, H. 2000. A novel quantitative method for 3D measurement of Parkinsonian tremor. *Clin Neurophysiol*, 111, 338-43.
- RAJPUT, A. H., OFFORD, K. P., BEARD, C. M. & KURLAND, L. T. 1984. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47, 466-70.
- REILMANN, R. 2012. Huntington's disease: Towards disease modification – Gaps and bridges, facts and opinions. *Basal Ganglia*, 2, 241-248.
- REILMANN, R., BOHLEN, S., KIRSTEN, F., RINGELSTEIN, E. B. & LANGE, H. W. 2011. Assessment of involuntary choreatic movements in Huntington's disease--toward objective and quantitative measures. *Mov Disord*, 26, 2267-73.
- REILMANN, R., BOHLEN, S., KLOPSTOCK, T., BENDER, A., WEINDL, A., SAEMANN, P., AUER, D. P., RINGELSTEIN, E. B. & LANGE, H. W. 2010. Grasping premanifest Huntington's disease - shaping new endpoints for new trials. *Mov Disord*, 25, 2858-62.
- 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, 920-4.

- REILMANN, R., ROUZADE-DOMINGUEZ, M. L., SAFT, C., SÜSSMUTH, S. D., PRILLER, J., ROSSER, A., RICKARDS, H., SCHÖLS, L., PEZOUS, N., GASPARINI, F., JOHNS, D., LANDWEHRMEYER, G. B. & GOMEZ-MANCILLA, B. 2015. A randomized, placebo-controlled trial of AFQ056 for the treatment of chorea in Huntington's disease. *Mov Disord*, 30, 427-31.
- REILMANN, R. & SCHUBERT, R. 2017. Chapter 18 - Motor outcome measures in Huntington disease clinical trials. In: FEIGIN, A. S. & ANDERSON, K. E. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.
- SABARI, J., STEFANOV, D. G., CHAN, J., GOED, L. & STARR, J. 2019. Adapted Feeding Utensils for People With Parkinson's-Related or Essential Tremor. *Am J Occup Ther*, 73, 7302205120p1-7302205120p9.
- 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, 1271-8.
- 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.
- SCHERBAUM, R., HARTELT, E., KINKEL, M., GOLD, R., MUHLACK, S. & TÖNGES, L. 2020. Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment improves motor symptoms, depression and quality of life. *J Neurol*, 267, 954-965.
- SCHUURMAN, P. R., BOSCH, D. A., BOSSUYT, P. M., BONSEL, G. J., VAN SOMEREN, E. J., DE BIE, R. M., MERKUS, M. P. & SPEELMAN, J. D. 2000. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*, 342, 461-8.
- SHANK, R. P., GARDOCKI, J. F., STREETER, A. J. & MARYANOFF, B. E. 2000. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*, 41, 3-9.
- SHARMA, S. & PANDEY, S. 2020. Treatment of essential tremor: current status. *Postgrad Med J*, 96, 84-93.
- SINOFF, G. & BADARNY, S. 2014. Mild cognitive impairment, dementia, and affective disorders in essential tremor: a prospective study. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 4, 227-227.
- SIOKAS, V., ALOIZOU, A.-M., TSOURIS, Z., LIAMPAS, I., ASLANIDOU, P., DASTAMANI, M., BROTI, A. G., BOGDANOS, D. P., HADJIGEORGIOU, G. M. & DARDIOTIS, E. 2020. Genetic Risk Factors for Essential Tremor: A Review. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 10, 4-4.
- STEFANSSON, H., STEINBERG, S., PETURSSON, H., GUSTAFSSON, O., GUDJONSDOTTIR, I. H., JONSDOTTIR, G. A., PALSSON, S. T., JONSSON, T., SAEMUNSDOTTIR, J., BJORNSDOTTIR, G., BÖTTCHER, Y., THORLACIUS, T., HAUBENBERGER, D., ZIMPRICH, A., AUFF, E., HOTZY, C., TESTA, C. M., MIYATAKE, L. A., ROSEN, A. R., KRISTLEIFSSON, K., RYE, D., ASMUS, F., SCHÖLS, L.,

- DICHGANS, M., JAKOBSSON, F., BENEDIKZ, J., THORSTEINSDOTTIR, U., GULCHER, J., KONG, A. & STEFANSSON, K. 2009. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet*, 41, 277-9.
- 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, 2386-93.
- STOLZE, H., PETERSEN, G., RAETHJEN, J., WENZELBURGER, R. & DEUSCHL, G. 2001. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*, 124, 2278-86.
- STURKENBOOM, I. H., GRAFF, M. J., HENDRIKS, J. C., VEENHUIZEN, Y., MUNNEKE, M., BLOEM, B. R. & DER SANDEN, M. W. 2014a. Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Lancet neurology*.
- STURKENBOOM, I. H., GRAFF, M. J., HENDRIKS, J. C., VEENHUIZEN, Y., MUNNEKE, M., BLOEM, B. R. & NIJHUIS-VAN DER SANDEN, M. W. 2014b. Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 13, 557-66.
- SYMANSKI, C., SHILL, H. A., DUGGER, B., HENTZ, J. G., ADLER, C. H., JACOBSON, S. A., DRIVER-DUNCKLEY, E. & BEACH, T. G. 2014. Essential tremor is not associated with cerebellar Purkinje cell loss. *Mov Disord*, 29, 496-500.
- TABRIZI, S. J., LANGBEHN, D. R., LEAVITT, B. R., ROOS, R. A., DURR, A., CRAUFURD, D., KENNARD, C., HICKS, S. L., FOX, N. C., SCAHILL, R. I., BOROWSKY, B., TOBIN, A. J., ROSAS, H. D., JOHNSON, H., REILMANN, R., LANDWEHRMEYER, B. & STOUT, J. C. 2009. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*, 8, 791-801.
- TANG, M. X., CROSS, P., ANDREWS, H., JACOBS, D. M., SMALL, S., BELL, K., MERCHANT, C., LANTIGUA, R., COSTA, R., STERN, Y. & MAYEUX, R. 2001. Incidence of AD in African-Americans, Caribbean Hispanics, and Caucasians in northern Manhattan. *Neurology*, 56, 49-56.
- TANNER, C. M., GOLDMAN, S. M., LYONS, K. E., ASTON, D. A., TETRUD, J. W., WELSH, M. D., LANGSTON, J. W. & KOLLER, W. C. 2001. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*, 57, 1389-91.
- THENGANATT, M. A. & JANKOVIC, J. 2019. Psychogenic (Functional) Movement Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*, 25, 1121-1140.
- THIER, S., LORENZ, D., NOTHNAGEL, M., POREMBA, C., PAPENGUT, F., APPENZELLER, S., PASCHEN, S., HOFSCHULTE, F., HUSSL, A. C., HERING, S., POEWE, W., ASMUS, F., GASSER, T., SCHÖLS, L., CHRISTENSEN, K., NEBEL, A., SCHREIBER, S., KLEBE, S., DEUSCHL, G. & KUHLENBÄUMER, G. 2012. Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology*, 79, 243-8.

- TIFFIN, J. & ASHER, E. J. 1948. The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol*, 32, 234-47.
- TISON, F., CROCHARD, A., LÉGER, D., BOUÉE, S., LAINEY, E. & EL HASNAOUI, A. 2005. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology*, 65, 239-46.
- TRENKWALDER, C., KOHNEN, R., HOGL, B., METTA, V., SIXEL-DORING, F., FRAUSCHER, B., HULSMANN, J., MARTINEZ-MARTIN, P. & CHAUDHURI, K. R. 2011. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord*, 26, 644-52.
- TRILLENBERG, P., FÜHRER, J., SPRENGER, A., HAGENOW, A., KÖMPF, D., WENZELBURGER, R., DEUSCHL, G., HEIDE, W. & HELMCHEN, C. 2006. Eye-hand coordination in essential tremor. *Mov Disord*, 21, 373-9.
- TRÖSTER, A. I., PAHWA, R., FIELDS, J. A., TANNER, C. M. & LYONS, K. E. 2005. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation. *Parkinsonism Relat Disord*, 11, 367-73.
- ULANOWSKI, E. A., DANZL, M. M. & SIMS, K. M. 2017. Physical Therapy for a Patient with Essential Tremor and Prolonged Deep Brain Stimulation: A Case Report. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 7, 448-448.
- VEGA, A. 1969. Use of Purdue pegboard and finger tapping performance as a rapid screening test for brain damage. *J Clin Psychol*, 25, 255-8.
- VELASCO, F. C., MOLINA-NEGRO, P., BERTRAND, C. & HARDY, J. 1972. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. *J Neurosurg*, 36, 184-91.
- WAKE, A., TAKAHASHI, Y., ONISHI, T., NAKASHIMA, T. & YASUMOTO, I. 1974. [Treatment of essential tremor by behavior therapy. Use of Jacobson's progressive relaxation method (author's transl)]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 76, 509-17.
- WENNING, G. K., TISON, F., SEPPI, K., SAMPAIO, C., DIEM, A., YEKHLEF, F., GHORAYEB, I., ORY, F., GALITZKY, M., SCARAVILLI, T., BOZI, M., COLOSIMO, C., GILMAN, S., SHULTS, C. W., QUINN, N. P., RASCOL, O., POEWE, W. & MULTIPLE SYSTEM ATROPHY STUDY, G. 2004. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*, 19, 1391-402.
- WHALEY, N. R., PUTZKE, J. D., BABA, Y., WSZOLEK, Z. K. & UITTI, R. J. 2007. Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, 13, 333-9.
- WHAREN, R. E., JR., OKUN, M. S., GUTHRIE, B. L., UITTI, R. J., LARSON, P., FOOTE, K., WALKER, H., MARSHALL, F. J., SCHWALB, J., FORD, B., JANKOVIC, J., SIMPSON, R., DASHTIPOUR, K., PHIBBS, F., NEIMAT, J. S., STEWART, R. M., PEICHEL, D., PAHWA, R. & OSTREM, J. L. 2017. Thalamic DBS with a constant-current device in essential tremor: A controlled clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 40, 18-26.
- WINKLER, G. F. & YOUNG, R. R. 1971. The control of essential tremor by propranolol. *Trans Am Neurol Assoc*, 96, 66-8.

- YANG, C.-C. & HSU, Y.-L. 2010. A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 10, 7772-7788.
- ZDRODOWSKA, M. A., CERSONSKY, T. E. K., SALARDINI, A., COSENTINO, S. & LOUIS, E. D. 2019. Dementia in Essential Tremor: A Visual Record. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 9, 635.
- ZESIEWICZ, T. A., CHARI, A., JAHAN, I., MILLER, A. M. & SULLIVAN, K. L. 2010. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 6, 401-408.
- ZHANG, J., LIU, R., ZHOU, M., SHANG, L., YANG, M., HE, L., XIA, Z. & ZHU, C. 2016. Beta blockers for essential tremor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung Neurodegeneration der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Daniela Berg durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Daniela Berg und Frau Dr. Isabel Wurster.

Als Promovendin war ich maßgebend an der Studiendurchführung in der Ambulanz der Abteilung Neurodegeneration beteiligt.

Neben der Einberufung und Terminierung der Studienteilnehmer unterlag auch die Aufklärung der Teilnehmer über die Studie meinem Aufgabenbereich. Nach sorgfältiger Unterweisung der betreuenden Ärztin Frau Dr. Isabel Wurster zählte die Anamneseerhebung, die Durchführung der Fragebögen und die Aufzeichnung der motorischen und nicht motorischen Tests sowie die Q-Motor Messung zu meinen eigenverantwortlichen Aufgaben.

Die klinische neurologische Untersuchung der Patienten wurde mit Unterstützung einer erfahrenen Neurologin (Dr. med. Isabel Wurster) durchgeführt.

Die verschlüsselte Aufbereitung und Ablage der Untersuchungsergebnisse in einer Datenbank sowie die statistische Auswertung dieser Daten waren ebenfalls Teil meines Aufgabenbereiches.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Frau Dr. Isabel Wurster. Die wissenschaftliche Bewertung und Recherche wurden ebenfalls eigenständig von der Promovendin durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den

Katarzyna Wendt

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Erstellung dieser Doktorarbeit unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Professorin Dr. Daniela Berg für die Möglichkeit bei dieser Studie mitzuwirken, die Unterstützung und die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. Isabel Wurster herzlichst für ihre Unterstützung während der Studiendurchführung, Auswertung und Verfassung der gesamten Arbeit danken.

Herrn Dr. Ralf Reilmann, Herrn Robin Schubert und allen mitwirkenden Mitarbeitern der Universität Münster danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der mittels Quantitativen Motor Assessment erhobenen Daten.

Allen Mitarbeitern der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen sowie allen Mitarbeitern des Zentrums für ambulante Rehabilitation der Universitätsklinik Tübingen gebührt ein großer Dank.

Besonderer Dank gilt auch allen Probanden für ihre Bereitschaft und Motivation an unserer Studie teilzunehmen. Ohne diese wäre die Verfassung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich meinen Eltern, meinen beiden Schwestern und meinem Ehemann von ganzem Herzen danken. Danke für die unermüdliche Motivation, die großartige Unterstützung und den festen Glauben an mich, nicht nur die Anfertigung dieser Arbeit betreffend, sondern alle Lebensbereiche.

Stuttgart, den

Katarzyna Wendt