

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Abteilung für Medizinische Psychologie
Leiterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. E. Kalbe

Effekte kognitiver Stimulation bei Patient*innen mit Parkinson-Demenz

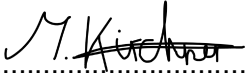
Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Maria Kirchner
aus Wuppertal

promoviert am 19. Dezember 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2022

Köln, den 10.12.2021

Unterschrift: 

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Frau Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. Elke Kalbe danke ich für die Möglichkeit, in ihrem Institut meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen und für die interessante und anspruchsvolle Promotionsthematik.

Ganz besonders danke ich außerdem Dr. Ann-Kristin Folkerts für ihre stete Hilfsbereitschaft und konstruktive Kritik, ihre freundschaftlichen Gespräche, aufbauende Unterstützung und die Durchsicht dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich die Gelegenheit nutzen, meinen Eltern zu danken, die mir das Studium erst ermöglichten und mich bedingungslos in all meinen Bestreben unterstützten. Sie waren mir zu jeder Zeit eine große Motivation.

Für die finanzielle Unterstützung des Projektes danken wir der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e.V..

Für meine lieben Eltern Ralph und Angela

„If our brains were simple enough
for us to understand them,
we'd be so simple that we couldn't.“

- Emerson M. Pugh¹

¹ Pugh, G.E. The Biological Origin of Human Values. Abingdon-on-Thames, UK: Routledge & Kegan Paul; 1978

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Zusammenfassung	11
2. Einleitung	12
2.1 Krankheitsbild: Parkinson-Syndrom.....	14
2.1.1 Definition und Diagnosekriterien	14
2.1.2 Ätiologie.....	16
2.1.3 Pathophysiologie	18
2.1.4 Symptomatik.....	20
2.1.5 Diagnostik.....	26
2.1.6 Behandlungsmöglichkeiten.....	34
2.2 Kognitionsbasierte Ansätze: Konzepte, Zielgruppen und Praxisbeispiele	43
2.2.1 Kognitives Training	44
2.2.2 Kognitive Rehabilitation	45
2.2.3 Kognitive Stimulation	46
2.2.4 Zielgruppen kognitiver Interventionen	48
2.3 Kognitive Ansätze bei Parkinson's Disease: Aktueller Stand der Forschung..	50
2.3.1 Kognitives Training	50
2.3.2 Kognitive Rehabilitation	52
2.3.3 Kognitive Stimulation	52
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	55
3. Material und Methoden.....	56
3.1 Studiendesign	56
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	58
3.1.2 Verblindung	59
3.1.3 Ethikvotum und Funding	60
3.2 Interventionen	61
3.2.1 Kognitives Stimulationsprogramm	61
3.2.2 Bewegungsprogramm.....	61
3.3 Outcomes und Messinstrumente.....	62
3.4 Statistische Analyse	68
4. Ergebnisse	70
4.1 Stichprobenbeschreibung	70

4.2	Between-group-Effekte.....	71
4.3	Within-group-Effekte	72
4.3.1	Interventionsgruppe/Kognitive Stimulationstherapie.....	72
4.3.2	Kontrollgruppe/Bewegungstraining.....	74
4.4	Case Report	74
4.4.1	Herr L., 69 Jahre	75
4.4.2	Herr F., 68 Jahre.....	80
5.	Diskussion	85
5.1	Diskussion der Fragestellung.....	85
5.2	Limitationen und Stärken der Studien	90
5.3	Implikationen für zukünftige Studien und die Klinik	91
5.4	Fazit und Ausblick	93
6.	Literaturverzeichnis.....	95
7.	Anhang.....	110
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	110
7.2	Tabellenverzeichnis	111

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
ADAS-Cog.	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
cCT	Cranio-Computertomographie
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CST	Cognitive Stimulation Therapy
DaT	Dopamin-Transporter
DaTSCAN	Dopamin-Transporter-Szintigraphie
DLB	Lewy-Körperchen-Demenz
DPG	Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
KG	Kontrollgruppe
KR	Kognitive Rehabilitation
KS	Kognitive Stimulation
KT	Kognitives Training
FS	Fragestellung
FU	Follow-Up
GBA	Glucocerebrosidase
GDS	Geriatrische Depressionsskala
H	Hypothese
iCST	Individual Cognitive Stimulation Therapy
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-DOPA	Levodopa
LTP	Langzeitpotenzierung
MCI	Mild Cognitive Impairment
MCP	Metoclopramid
MD	Major Depression
MDS	International Parkinson und Movement-Disorder-Society
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment

MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NV	NEURO <i>vitalis</i>
NV Sinnreich	NEURO <i>vitalis</i> Sinnreich
NV Sinnreich PD	NEURO <i>vitalis</i> Sinnreich Parkinson's Disease
PM	Personalisierte Medizin
PD	Parkinson's Disease
PDD	Parkinson's Disease Dementia
PROM	Patient Reported Outcome Measures
PREM	Patient Reported Experience Measures
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RBD	Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörung
REM	Rapid Eye Movement
SN	Substantia nigra
STN	Nucleus subthalamicus
SOPT	Speed of processing
Tab.	Tabelle
TAU	Treatment as usual
THS	Tiefe Hirnstimulation
TMT	Trail Making Test
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
QoL-AD	Quality of Life in Alzheimer's Disease
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Hintergrund. Heutzutage ist bereits bekannt, dass Kognitive Stimulation (KS) das Potenzial hat, die kognitive Leistungsfähigkeit bei Demenzpatienten zu verbessern und somit als vielversprechende Therapiemöglichkeit bei kognitiven Beeinträchtigungen gesehen wird. Im Bereich der Parkinson's Disease Dementia (PDD) mangelt es bisher noch an aussagekräftigen Studien, sodass es schwer fällt, eine eindeutige Empfehlung auszusprechen. Unsere Studie untersucht den Effekt von KS auf die globale Kognition sowie die sekundären Outcomes Depression und Lebensqualität.

Methoden. Für die Studie wurden 28 PDD-Patienten randomisiert entweder der Interventions- (KS; n=16) oder der aktiven Kontrollgruppe (Bewegungstherapie; n=12) zugeteilt. Die Probanden der Interventionsgruppe erhielten über einen Zeitraum von acht Wochen jeweils zweimal wöchentlich für 60 Minuten eine Trainingseinheit (16 Übungseinheiten) mit dem kognitiven Stimulationsprogramm NEUROvitalis Sinnreich Parkinson's Disease (NV Sinnreich PD). Jeweils zeitnah vor, sowie im Anschluss an die Interventionsphase wurde eine elaborierte neuropsychologische Testbatterie durchgeführt.

Hauptergebnisse. Wir fanden keinen Hinweis auf eine Verbesserung der globalen Kognition, der Depressionswerte oder der Lebensqualität durch KS. Die Between-group Analyse, bei der die Differenzen der Prä- und Posttest-Werte verglichen wurden, zeigte eine Überlegenheit der Kontrollgruppe in Bezug auf globale Kognition (CERAD Total Score), Depression (GDS) und Lebensqualität (QoL-AD). Der Gruppenunterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei der Within-group Analyse fanden wir in der Interventionsgruppe eine leichte Verschlechterung der kognitiven Leistung und der subjektiv wahrgenommenen Lebensqualität bei einem gleichbleibenden Depressionsniveau. In der Kontrollgruppe zeigte sich demgegenüber eine geringe Verbesserung der globalen Kognition sowie der depressiven Symptomatik. Die Lebensqualität blieb konstant. Insgesamt erreichte keines unserer Ergebnisse die Schwelle der statistischen Signifikanz.

Schlussfolgerung. Obwohl anhand der Ergebnisse dieser Studie keine signifikanten Verbesserungen der Kognition, der depressiven Symptomatik oder der Lebensqualität aufgezeigt werden konnte, ist die Evidenz für die Wirksamkeit von KS bei Demenzpatienten groß. Aus diesem Grund sollte KS auch weiterhin als vielversprechende Option in der PDD-Therapie gesehen werden. Zusätzliche Studien mit einer größeren Stichprobe und einheitlichen Einschlusskriterien sind nötig, um mögliche Effekte von KS bei PDD-Patienten weiter zu untersuchen.

2. Einleitung

In der Gesamtheit ist die Parkinson's Disease (PD) mit einer geschätzten Häufigkeit von 160/100.000 Erkrankten im Alter über 65 Jahren sehr häufig, wobei Inzidenz und Prävalenz ab dem 60. Lebensjahr mit zunehmendem Lebensalter steigen (Driver, Logroscino, Gaziano, & Kurth, 2009). Zusätzlich stellt PD nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung des menschlichen Nervensystems dar.

Vor dem Hintergrund der fortschreitenden demographischen Entwicklung und mit Blick auf den dadurch prognostizierten Anstieg der Erkrankungsfälle, gewinnt PD weiter an Bedeutung (Dorsey, et al., 2007). Erschwerend kommt hinzu, dass es aktuell noch keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Sowohl operativ als auch medikamentös sind die Therapiemöglichkeiten für eine Symptomkontrolle begrenzt. Da PD-Patienten² eine langjährige und umfangreiche Therapie benötigen, ergibt sich für PD neben der klinischen auch eine nicht unerhebliche sozioökonomische Relevanz.

Zudem führt die Erkrankung für den einzelnen Patienten oftmals zu einer bedeutenden Einschränkung der Lebensqualität, die sich im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen sogar aggraviert darstellt.

Zudem ist bisher noch keine Möglichkeit der Prävention von kognitiven Störungen, wie sie im Erkrankungsverlauf bei einem Großteil der Patienten auftreten, bekannt.

Kognitive Störungen gehören zu den klinisch häufig auftretenden Symptomen bei PD-Patienten. Bereits bei Diagnosestellung leiden ca. 15-20% der Betroffenen unter leichten kognitiven Störungen (MCI) (Aarsland, 2016; Muslimovic, Post, Speelman & Schmand, 2005). Die Prävalenz einer leichten kognitiven Störung (PD-MCI) bei nicht dementen PD-Patienten liegt bei ca. 30% (Aarsland, Brønneck & Fladby, 2011) und ist somit ebenso hoch wie die Punktprävalenz einer Parkinson-Demenz (Parkinson's Disease Dementia, PDD) (Emre, et al., 2007). MCI schreitet üblicherweise im Krankheitsverlauf weiter fort, wobei Demenz einen häufigen klinischen Endpunkt darstellt (Aarsland, 2016). Kognitive Störungen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen (Leroi, et al., 2012) und haben Auswirkungen auf die Krankheitsprognose (Bosboom, Stoffers & Wolters, 2004) und Mortalitätsrate (De Lau, Verbaan, Marinus & van Hilten, 2014; Lawson et al., 2014) sowie die Behandlungsmöglichkeiten (bspw. Tiefe Hirnstimulation, THS) (Hilker et al., 2009). Auch das Wissen über die medikamentöse Therapie kognitiver Störungen befindet sich zurzeit noch auf einem unzureichenden Stand. Cholinesterasehemmer (z.B. Rivastigmin) sind zwar für PDD-Patienten

² Die Formulierungen „Patient“ bzw. „Patienten“, „Proband“ bzw. „Probanden“, „(Studien-) Teilnehmer“ u.Ä. beziehen sich stets auf Personen aller Geschlechter.

zugelassen und das Antidementivum Memantin wird zunehmend als weitere Behandlungsoption diskutiert (Rolinski, Fox, Maidment & McShane, 2012; Seppi et al., 2011; Wang et al., 2015), die Effekte sind jedoch limitiert.

Besonders vor dem Hintergrund des oben beschriebenen Mangel an Therapieoptionen, befasst sich die hier vorgestellte Studie mit den nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der kognitiven Einschränkungen im Rahmen der PDD. Vor allem kognitionsbasierte Interventionen scheinen in diesem Zusammenhang vielversprechend und wurden aus diesem Grund in dieser Studie untersucht.

Die vorliegende Arbeit wurde zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Universität zu Köln verfasst und steht in Anlehnung an ein Forschungsprojekt des Instituts für Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & dem Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI) unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Elke Kalbe.

Das Forschungsprojekt untersucht die Wirkung eines kognitiven Stimulationsprogramms auf die Kognition von PDD-Patienten.

2.1 Krankheitsbild: Parkinson-Syndrom

Das Parkinson-Syndrom beschreibt ein klinisches Krankheitsbild, welches durch einen Dopaminmangel jeglicher Genese verursacht wird und mit den Kardinalsymptomen Bradykinesie, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität einhergeht. Innerhalb des Parkinson-Syndroms lassen sich vier verschiedenen Formen unterschiedlicher Ätiologie unterscheiden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016).

2.1.1 Definition und Diagnosekriterien

Die häufigste Form des Parkinson-Syndroms ist PD (auch: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, IPS), dessen Ätiologie bisher nicht abschließend geklärt ist. PD manifestiert sich typischerweise nach dem 50. Lebensjahr, verläuft langsam progredient, ist nicht heilbar und zeigt einen stadienhaften Verlauf, der durch unterschiedliche motorische und kognitive Beeinträchtigungen charakterisiert ist. Ein PD, das vor dem 40. Lebensjahr auftritt wird als ‚früh beginnend‘, eines, das vor dem 21. Lebensjahr auftritt als ‚juvenil‘ klassifiziert (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016). Je jünger ein Patient zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation ist, desto wahrscheinlicher ist eine genetische Ursache (Hufschmidt, Lücking, Rauer & Glocker, 2017). Bei Patienten, die vor dem 20. Lebensjahr erkranken, findet sich in knapp 75% der Fälle eine zugrundeliegende Mutation (Lücking et al., 2000).

Die klinisch nicht allzu relevante Unterteilung in die vier Verlaufstypen Äquivalenz-Typ, Tremordominanz-Typ, akinetisch-rigider Typ und den seltenen monosymptomatischen Ruhetremor bezieht sich auf die Ausprägung der Kardinalsymptome. Dabei weist der Äquivalenz-Typ alle drei Kardinalsymptome in ähnlicher Ausprägung auf, während bei dem Tremordominanz-Typ der Tremor die Symptomatik dominiert und bei der akinetisch-rigiden Form der Tremor nur minimal ausgeprägt vorliegt oder sogar gänzlich fehlt (Masuhr, Masuhr & Neumann, 2013).

Neben dem PD existieren noch die seltenen genetischen Formen des Parkinson-Syndroms. Hierunter fallen verschiedene autosomal-dominante wie auch autosomal-rezessive Formen. Bei diesen Formen kommt es durch monogenetische Gendefekte auf den bisher bekannten Genloci (PARK 1- PARK 21) zur Degeneration dopaminerger Neurone der Substantia nigra (SN) mit folgendem Dopaminmangel und der typischen Parkinson-Symptomatik (Hufschmidt, Lücking, Rauer & Glocker, 2017).

Weiterhin kann eine Parkinson-Symptomatik im Zusammenhang mit einem sekundären Parkinson-Syndrom (auch: symptomatisches Parkinson-Syndrom) auftreten. In diesen Fällen wird die charakteristische Symptomatik durch einen sekundären Dopaminmangel verursacht. Dieser kann sowohl medikamentös (z.B. durch Valproinsäure und Metoclopramid (MCP)) entstehen, als auch traumatisch, entzündlich, metabolisch, toxisch oder tumorbedingt sein.

Zuletzt sollen noch die atypischen Parkinson-Syndrome erwähnt werden, bei denen es aufgrund anderer neurodegenerativer Erkrankungen zum Untergang dopaminerger Neurone kommt. Zum Formenkreis der atypischen Parkinson-Syndrome gehören folgende Erkrankungen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016):

- Multisystematrophie: Parkinson-Typ oder zerebellärer Typ
- Lewy-Körperchen-Demenz (DLB)
- Progressive supranukleäre Blickparese
- Kortikobasale Degeneration

In dieser Studie wurden ausschließlich PD-Patienten untersucht. Die Diagnose des PD ist in erster Linie eine klinische Diagnose und orientiert sich an den „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ der UK-Brain-Bank. Diese Kriterien sind die einzigen neuropathologisch (post mortem) gesicherten Diagnosekriterien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016). Die Sicherung der Verdachtsdiagnose eines PD erfolgt mittels eines dreischrittigen Diagnose-Algorithmus.

Schritt 1

Der erste Schritt beinhaltet das Konstatieren eines Parkinson-Syndroms. Hierzu muss eine Brady- bzw. Akinesie sowie ergänzend mindestens eines der Zusatzsymptome Rigor, Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz oder posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion verursacht ist, vorliegen.

Schritt 2

Schritt zwei umfasst den Ausschluss eines atypischen oder sekundären Parkinson-Syndroms unter Berücksichtigung der IPS-Ausschlusskriterien. Zu diesen gehören der anamnestische Nachweis mehrfacher Schlaganfälle, eine langsame Progression des Parkinsonismus, mehrfache Kopfverletzungen oder der Nachweis einer Enzephalitis in der Krankengeschichte. Frühzeitige und schwere Involvierung des autonomen NS sowie rasche und schwergradige Demenz mit Störung von Sprache, Gedächtnis und exekutiven Funktionen sprechen ebenso gegen ein PD. Ein positives Babinski-Zeichen deutet auf eine Schädigung der Pyramidenbahn hin und ist im Rahmen eines PD nicht typisch, ebenso wie eine streng unilaterale Symptomatik nach drei Jahren. Da es sich bei dem Neurotoxin MPTP um einen Stoff handelt, welcher eine Parkinson-Symptomatik auslöst, ist eine MPTP-Exposition ebenfalls unter den Ausschlusskriterien aufgelistet.

Weitere Ausschlusskriterien umfassen die okulogyre Krise, die Behandlung mit Neuroleptika zu Symptombeginn, anamnestisch mehr als einen betroffenen Verwandten, anhaltende Remission der Symptomatik, eine supranukleäre Blickparese, eine Kleinhirn-Symptomatik, die Existenz eines

Kleinhirntumors oder eines kommunizierenden Hydrozephalus und ein negatives Ansprechen auf die Gabe hoher Dosen Levodopa (L-DOPA) bei ausgeschlossener Malabsorption.

Schritt 3

Im dritten Schritt werden die im weiteren Verlauf eintretenden Symptome berücksichtigt, die die Diagnose eines PD unterstützen. Hier müssen mindestens drei der im Folgenden erwähnten Symptome zur definitiven PD-Diagnose vorliegen. Ein einseitiger Beginn oder persistierende Asymmetrien im Krankheitsverlauf (z.B. Tremor auf einer Seite stärker ausgeprägt) sowie ein gutes Ansprechen auf die L-DOPA-Gabe sprechen dabei ebenso für das Vorliegen eines PD wie ein progressiver Verlauf, choreatiforme Dyskinesien durch L-DOPA-Gabe und ein Ruhetremor. Auch ein klinischer Verlauf, der länger als 10 Jahre besteht, unterstützt die PD-Diagnose.

Ein anderer Diagnosealgorithmus wurde von der Arbeitsgruppe der International Parkinson and Movement-Disorder-Society (MDS) im Jahr 2015 vorgestellt (Watanabe, Hara, Ito, Katsuno & Sobue, 2018). Dieser berücksichtigt verstärkt die nicht-motorische Symptomatik im Zusammenhang mit der Früh- und Differenzialdiagnostik und bezieht Ergebnisse zusätzlicher Untersuchungsbefunde mit in die Diagnosestellung ein. Dadurch können fakultativ erhobene Untersuchungsbefunde wie beispielsweise ein Riechtest mit in die Diagnosefindung eingeschlossen werden. Durch diesen neuen Algorithmus soll der Anteil an richtig diagnostizierten PD-Patienten erhöht werden. Er hat bisher jedoch noch nicht Eingang in die aktuellen klinischen Leitfäden gefunden.

2.1.2 Ätiologie

Wie bereits in Kapitel 3.1 erwähnt, erfolgt die ätiologische Unterteilung der Parkinson-Syndrome in vier Gruppen. PD tritt mit einem Anteil von 75 % am häufigsten auf und ist ein Einschlusskriterium für die Probanden in der hiesigen Studie. PD liegt ein Dopaminmangel zugrunde, dessen Ursprung in einer Degeneration dopaminerger Neurone liegt. Dabei sind vor allem die Neurone in den ventrolateralen Anteilen der pars compacta der SN und des Locus coeruleus betroffen (Hufschmidt et al., 2017). Dopamin ist ein überwiegend exzitatorischer Neurotransmitter und wird primär von den Neuronen der SN im Mittelhirn ausgeschüttet. Er ist Haupttransmitterstoff des extrapyramidalen Systems und beeinflusst die Reizweiterleitung von Impulsen zum primär motorischen Cortex. Von dort aus werden alle motorischen Reize als Aktionspotenzial an die Muskelendplatten geleitet. Die Ätiologie der Degeneration der dopaminergen Neurone ist bislang noch unklar. Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, bei der auch die genetische Disposition eine Rolle spielt. Anders als bei den genetischen Parkinson-Syndromen, welche monogenetischen Ursprungs sind, wird bei PD von einem

polygenetischen Einfluss ausgegangen. Beispielsweise gelten Mutationen im GBA-Gen aktuell als bedeutendster genetischer Risikofaktor für die Entwicklung eines PD (Sidransky et al., 2009).

Die Ätiologie des Parkinson-Syndroms hat unter anderem Auswirkungen auf die Ausprägung der Symptomatik und den Krankheitsverlauf. In einer Studie von Brockmann und Kollegen wurde bei 20 Parkinson-Patienten mit heterozygoter Glucocerebrosidase-Mutation (GBA-assoziiertes Parkinson-Syndrom) ein vermehrtes Auftreten neurologischer und neuropsychiatrischer Symptome wie Demenz und autonome Dysfunktion nachgewiesen (Brockmann et al., 2011). Weiterhin konnte beobachtet werden, dass sich die Erkrankung bei Patienten mit GBA-assoziiertem Parkinson-Syndrom früher manifestiert, schneller fortschreitet und im Vergleich zu nicht-Mutationsträgern eine reduzierte Überlebensrate zeigt (Brockmann et al., 2015).

Neben den genetischen Prädispositionen spielen noch weitere Risikofaktoren eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung. Mit Blick auf den demographischen Wandel erscheint das Alter einer der bedeutendsten zu sein. Mit zunehmendem Alter werden verschiedene für die Funktion der dopaminergen Neurone der SN essenzielle Prozesse beeinträchtigt. Dazu zählen unter anderen der Dopamin-Metabolismus, die Vervielfältigung der mitochondrialen Wildtyp-DNA und der Protein-Abbau (Reeve, Simcox & Turnbull, 2014). Daher schlussfolgern Reeve et al., dass die altersabhängige Beeinträchtigung dieser Prozesse schließlich in ihrer Gesamtheit zu einer Schwächung der Neurone führt, aufgrund derer diese ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber Pathogenen, die im Krankheitsverlauf des PD vorkommen (z.B. mitochondriale Dysfunktion und fehlgefaltetes alpha-Synuklein), verlieren. Diese vermehrte Verletzbarkeit der Neurone der SN führt letztlich zum neuronalen Zelltod, wobei einige der Prozesse wie beispielsweise Mutationen in der mitochondrialen DNA oder Veränderungen im Protein-Abbau bereits bei alleinigem Vorkommen das Potenzial für neuronalen Zellverlust haben (Hara et al., 2006; Kraytsberg et al., 2006).

Weiterhin gibt es einige Studien, die das Auftreten von PD im Zusammenhang mit exogenen Toxinen, im Besonderen mit in der Landwirtschaft gebräuchlichen Substanzen, untersucht haben. Ein Zusammenhang zwischen einem bestimmten Toxin und PD konnte dabei bei den Pestiziden Paraquat und Rotenon nachgewiesen werden. Paraquat verursacht oxidativen Stress, während Rotenon zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Mitochondrien führt (Tanner et al., 2011). Die Kombination von Paraquat-Exposition und traumatischer Hirnschädigung verdreifacht das Risiko eines Parkinson-Syndroms (Lee, Bordelon, Bronstein & Ritz, 2012).

Ein isolierter Zusammenhang mit der Entwicklung eines PD besteht außerdem mit mehrfachen Schädel-Hirn-Traumata (Hufschmidt et al., 2017), jedoch bezieht sich diese Korrelation ausschließlich auf als schwer klassifizierte Schädel-Hirn-Traumata. Zwischen leichten bis mittelschweren Hirnschäden und dem Auftreten eines PD scheint es keinen Zusammenhang zu geben (Kenborg et al., 2015).

2.1.3 Pathophysiologie

Ein wesentliches für PD charakteristisches pathologisches Bild ist die Entwicklung von Einschlusskörperchen in Nervenzellen (Braak, et al., 2003). Auch wenn die typischen Symptome Rigor, Tremor und Bradykinesie zwar auf PD hinweisen, können Sie jedoch auch im Rahmen eines Parkinsonismus im Zusammenhang mit anderen Nervenerkrankungen wie beispielsweise der DLB oder der Multisystematrophie auftreten. Die Einschlusskörperchen gelten als pathognomonisch für PD. Da man ihre Entstehung bisher nicht im normalen Alterungsprozess nachweisen konnte, gibt dies Grund zu der Annahme, dass sie eine pathologische Bildung im Rahmen der Neurodegeneration darstellen.

Wie es auch bei vielen anderen degenerativen Erkrankungen der Fall ist, erkennt der Kliniker bisher nur symptomatische Stadien. In post-mortem Untersuchungen, welchen unter anderem die oben genannten Einschlusskörperchen als Diagnosekriterien zugrunde liegen, können jedoch mittlerweile auch die frühen symptomfreien PD-Stadien nachgewiesen werden.

Der Hauptbestandteil der Einschlusskörperchen ist das Protein alpha-Synuklein, welches unter physiologischen Bedingungen besonders in den Axonen und Synapsen von Nervenzellen vorkommt. Es liegt gelöst im Zytoplasma der Nervenzelle vor und kann im ungefalteten Zustand an die Membranen der synaptischen Kontaktstellen binden.

Unter bestimmten, bisher unzureichend geklärten Umständen, kann alpha-Synuklein seine räumliche Struktur verändern, sodass es in einigen Teilbereichen in Form eines starren beta-Faltblattes vorliegt. Diese Konformationsänderung führt zum Verlust der Bindung zwischen Protein und Membran, sodass alpha-Synuklein als freies Molekül im Plasma vorliegt. In dieser Form tendiert das Molekül zur Aggregation mit anderen, ebenfalls räumlich veränderten, alpha-Synuklein-Molekülen, sodass sich ungewöhnlich stabile Aggregate bilden, die von den zelleigenen Enzymen nicht abgebaut werden können und sich im Zytoplasma der betroffenen Neurone ansammeln (Braak & Del Tredici, 2006).

Mit der Zeit bilden sich aus den Aggregaten in den Axonen längliche Lewy-Neurite und in den Zellleibern kugelige Lewy-Körperchen (Dennis, Dickson, Roy & Weller, 2011).

Viele Nervenzellen können mit einer solchen Ansammlung von Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten noch eine bestimmte Zeit weiterleben, verlieren jedoch frühzeitig an Funktion und degenerieren.

Allerdings sind nicht alle Nervenzellen des zentralen Nervensystems (ZNS) anfällig für die Bildung beschriebener Einschlusskörperchen. Die Entstehung der Aggregate beschränkt sich auf Nervenzellen, mit einem bestimmten Größenverhältnis von Zelleib zu Axon und einem bestimmten Grad der Myelinisierung der Axone. So sind bei PD ausschließlich Projektionsneurone mit, im Vergleich zum Zelleib, langen dünnen Axonen und einer schwachen oder gänzlich fehlenden Myelinisierung betroffen.

Resistent gegenüber der Bildung von Lewy-Körperchen und -Neuriten sind demnach Neurone mit kurzen und stark myelinisierten Axonen (Braak & Del Tredici, 2006).

Unter Berücksichtigung der Gemeinsamkeiten von befallenen Nervenzellen entwickelten Braak und Kollegen 2003 das weithin anerkannte Braak-Modell, welches den topographischen Progress der Krankheit zeitlich beschreibt und so ein Staging der Erkrankung ermöglicht. Laut des Braak-Modells beginnt der pathologische Prozess in den dorsalen Motoneuronen des Nervus (N.) vagus sowie in anterioren olfaktorischen Strukturen. Von dort steigt der Prozess rostral des N. vagus durch anfällige Regionen der Medulla oblongata, des Tegmentums, des Mittel- und des Vorderhirns bis in den cerebralen Cortex hinauf (Braak, et al., 2003). Dieser stereotype Verlauf ist nicht zufällig und weist nur wenige interindividuelle Unterschiede auf, was sich durch oben genannte Prädisposition der einzelnen Nervenzellen erklären lässt.

Je weiter die Erkrankung im Hirnstamm aufsteigt, desto fortgeschrittener ist das neuropathologische Stadium und desto erheblicher fällt der Schweregrad der Läsionen und der klinischen Manifestation aus (Braak, Rüb, Jansen Steur, Del Tredici & de Vos, 2005).

Obwohl das Braak-Modell impliziert, dass der Ursprung der pathologischen Prozesse im Hirnstamm liegt, zeigen weitere Untersuchungen von Braak et al. und Shannon et al., dass es bereits im präsymptomatischen Stadium zur Bildung von Einschlusskörperchen in Nervenzellen des enterischen NS kommt (Braak et al., 2005; Shannon et al., 2012). Die Autoren stellen aufgrund dieser Ergebnisse die Hypothese auf, dass der Ursprung des PD in den besonders empfindlichen Zellen des enterischen NS liegt. Von dort kann der Prozess durch transsynaptische Übertragung über den N. vagus bis in das ZNS vordringen.

Aufgrund der peripheren Lokalisation von kürzlich entdeckten präsymptomatischen Prozessen, wird von Hawkes und Kollegen ein weiterer Einflussfaktor diskutiert. Sie beschreiben in ihrer „dual-hit“-Hypothese ein noch unbekanntes exogenes neurotropes Pathogen, welches für den Beginn der Erkrankung ausschlaggebend sein soll (Hawkes, Del Tredici & Braak, 2007). Dieses, am wahrscheinlichsten virale, Pathogen könnte entweder gastral oder nasal (daher der Name „dual-hit“) in den Körper aufgenommen werden und dann von gastralen oder olfaktorischen Nervenzellen durch transsynaptische Übertragung Zugang zum ZNS finden. Der Befall der olfaktorischen Nervenzellen würde auch die Hyposmie bzw. Anosmie bei Parkinson-Patienten erklären, die bereits Jahre vor dem Auftreten weiterer Symptome bestehen können.

Weiterhin wird im Zusammenhang mit den charakteristischen alpha-Synuklein-Aggregaten die sogenannte Prionen-Hypothese diskutiert. Prionen sind Proteine, die im Körper sowohl in physiologischer als auch in pathogener Konformation vorkommen. Durch Veränderung ihrer Sekundärstruktur entwickeln sie sich von physiologischen Proteinen zu pathogenen Eiweißmolekülen.

Besonders ist, dass Prione die Eigenschaft haben, ihre Struktur auf andere Proteine zu übertragen (Replikation). Des Weiteren neigen diese strukturveränderten Moleküle dazu, sich zu zellschädigenden Aggregaten zusammenzulagern. Unter der Annahme, dass das in den Lewy-Körperchen befindliche alpha-Synuklein ein den Prionen ähnliches Verhalten zeigt, könnte die topographische Ausbreitung der Einschlusskörperchen erklärt werden (Olanow & Prusiner, 2009).

2.1.4 Symptomatik

Im Rahmen des PD ist ein sehr breites Spektrum an klinischer Symptomatik möglich. Die motorischen Symptome, auf denen die klinische Diagnose beruht, beginnen oftmals schleichend und asymmetrisch. Außerdem kann eine große Anzahl sehr variabler nicht-motorischer Symptome auftreten, deren Feststellung und Behandlungsmöglichkeit in vielen Fällen nicht so eindeutig ist wie die der motorischen Symptome.

Motorische Symptome

Die klinische PD-Diagnose beruht zurzeit vor allem auf der Identifizierung der charakteristischen motorischen Symptomatik, welche Folge des dopaminergen Defizits ist (Chaudhuri, Healy & Schapira, 2006). Die folgenden motorischen Symptome liegen typischerweise bei PD vor und sind daher ein wegweisendes Indiz bei der Diagnosestellung. Des Weiteren stellen sie einen zentralen Grund für die Reduktion der Lebensqualität bei PD-Patienten dar.

Bradykinesie

Das einzige obligate Symptom des PD ist die Bradykinesie. Der Begriff bezeichnet die Verlangsamung und erschwerte Initiierung der Willkürmotorik bei erhaltener Kraft und Koordinationsfähigkeit. Eingeschränkt ist vor allem die Durchführung paralleler motorischer Tätigkeiten und schneller sequenzieller Bewegungen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016). Ursächlich für die Bradykinesie ist der Dopaminmangel an den Rezeptoren des Striatums, der durch den Verlust der dopaminergen Neurone in der SN entsteht. Die SN ist Teil der Basalganglienschleife und hemmt durch die Dopaminausschüttung den Motorik-inhibierenden Teil des Striatums. Durch diese Disinhibition wirkt sie Motorik-fördernd. Bei PD fehlt, durch den Untergang der dopaminergen Neurone, ebendiese inhibierende Wirkung auf das Striatum. Ohne die Disinhibition übt das Striatum einen hemmenden Einfluss auf die Motorik aus und führt so zur Ausbildung einer Bradykinesie (Oertel, Deuschl & Poewe, 2012).

Tremor

Ein weiteres typisches PD-Symptom ist der Tremor. Als Tremor werden unwillkürliche, rhythmisch-alternierende Bewegungen im Bereich der Extremitäten und des Kopfes bezeichnet. Das Vorliegen eines Tremors gilt für PD als prognostisch günstiger Faktor (Zetuský, Jankovic & Pirozzolo, 1985). Ursächlich für den Tremor ist ein erhöhter Muskeltonus, der aus der fehlenden Inhibition in der Basalganglienschleife resultiert (s.o.). Ein weiterer Grund ist der relative Überschuss cholinergischer Interneurone innerhalb der Basalganglienschleife.

Es gilt, drei verschiedene Tremorformen voneinander zu unterscheiden. Klassisch für PD ist der Ruhetremor (Parkinsontremor), der in entspannter Haltung einsetzt und dessen Amplitude bei der Initiierung von Willkürbewegungen abnimmt. Der Ruhetremor hat eine Frequenz von ca. 4-8 Hz und wird auch als „Münzenzähler-Tremor“ bezeichnet, da die charakteristischen Kontraktionen der Pronatoren und Supinatoren des Unterarms an die Bewegungen beim Münzenzählen erinnern. Weiterhin charakteristisch für diese Tremorform ist die Aktivierbarkeit durch Ablenkung oder Emotionen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016). Mit steigender Anspannung und emotionaler Aufregung nimmt der Tremor an Amplitude zu, während die Amplitude bei Bewegung abnimmt.

Seltener und teilweise auch gemeinsam mit einem Ruhetremor treten auch der Haltetremor (5-7 Hz) oder der Aktionstremor (8-12 Hz) bei PD auf.

Rigor

Rigor bezeichnet eine, die Agonisten und Antagonisten betreffende, gesteigerte Grundspannung der Skelettmuskulatur. Die Ursache ist eine Schädigung im extrapyramidalen System. Vor allem als motorisches Frühsymptom bei PD können Schmerzen im Schulter- und Nackenbereich oder in der Wirbelsäule auftreten, die durch einen Rigor der proximalen Muskulatur entstehen.

Stand und Gang

Das typische Stand- und Gangbild des PD-Patienten ist ebenfalls auf die Beeinträchtigung der Motorik durch den Dopaminmangel zurückzuführen. Die charakteristische Haltung eines PD-Patienten zeigt gebeugte Ellenbogen-, Knie- und Hüftgelenke, einen nach vorne gebeugten Rumpf und eng am Körper adduzierte Arme, die beim Gehen weniger mitschwingen als bei einem Gesunden. Weiterhin typisch ist ein kleinschrittiger Gang mit schlurfenden Schritten, die unwillkürlich immer schneller werden, sowie eine Anlauf- und Abbremshemmung. In der körperlichen Untersuchung fallen außerdem eine Retro-, Latero- und Propulsionstendenz auf.

Posturale Instabilität

Normalerweise wird die Stabilität in Stand und Gang durch Reflexe (Stellreflexe) aufrechterhalten. Diese sind jedoch bei PD-Patienten vermindert ausgeprägt, wodurch es zu Gleichgewichtsunsicherheiten kommt. Diese Unsicherheiten werden unter dem Begriff posturale Instabilität zusammengefasst. Die Standunsicherheit ist Ausdruck einer Störung der reflektorischen Ausgleichsbewegungen bei passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016).

Dyskinesie

Als Dyskinesien werden unwillkürliche choreatiforme Überbeweglichkeiten bezeichnet, die unter L-DOPA-Therapie auftretende. Sie treten sowohl bei einer zu hohen als auch einer zu niedrigen L-DOPA-Menge im Körper auf. Typisch sind zum Beispiel unwillkürliche Bewegungen von Armen, Schultern und Beinen, ruckartige und nestelnde Bewegungen der Hände oder auch Grimassen schneiden (Hufschmidt et al., 2017). Als positiver Prädiktor für das Auftreten von Dyskinesien gilt eine ausgeprägte präsynaptische dopaminerge Denervation (Hong et al., 2014).

Zu den weiteren, im fortschreitenden Krankheitsverlauf auftretenden, motorischen Symptomen gehören außerdem die Mikrographie, die Hypomimie, die Hypophonie und die Dysphagie, auf die jedoch im Rahmen dieser Arbeit aufgrund einer geringeren klinischen Relevanz nicht näher eingegangen wird.

Auch wenn vor allem die motorischen Symptome zur Diagnosestellung und Charakterisierung bei PD-Patienten herangezogen werden, stellen sie nur einen Teil des Krankheitsbildes dar. Neben den motorischen Symptomen entwickeln sich im Rahmen eines PD außerdem nicht-motorische Symptome. Hierzu zählen kognitive und neuropsychiatrische Defizite, sowie autonome Dysregulationen, die im folgenden Kapitel behandelt werden.

Nicht-motorische Symptome

Die nicht-motorischen Symptome eines PD-Patienten dürfen nicht unterschätzt werden, da sie einen zentralen Beitrag zur Lebensqualität des Patienten und dessen Angehörigen liefern.

Auch wenn die Diagnosestellung sich derzeit stark an den motorischen Kardinalsymptomen orientiert (Chaudhuri, Healy & Schapira, 2006), können folgende nicht-motorische Symptome ebenfalls bereits zu Krankheitsbeginn vorliegen (Österreichische Parkinson Gesellschaft, 2013):

- Depression
- Demenz
- Psychose
- Hyposmie/Anosmie
- Autonome Dysfunktion
 - Orthostatische Hypotension
 - Blasenstörung
 - Erektile Dysfunktion
 - Obstipation
 - Sialorrhö
- Erkrankungen des Schlaf- und Wachrhythmus
 - Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)
 - Schlafragmentation und Insomnie
 - Tagesmüdigkeit und Einschlafattacken

Im Allgemeinen verschlechtern sich nicht-motorische Symptome mit Voranschreiten der Erkrankung. Auf einige der oben aufgeführten Symptome wird in diesem Kapitel nun näher eingegangen.

Depression

Depression ist das häufigste neuropsychiatrische Symptom bei PD-Patienten. Im Krankheitsverlauf sind 30-50% der PD-Patienten von einer Depression betroffen (Miller et al., 2007), wodurch die Prävalenz einer Major Depression (MD) für PD-Patienten im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung etwa um den Faktor drei- bis fünfmal erhöht ist (Wittchen H. U., Jacobi, Klose & Ryl, 2010). Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass eine Depression in einigen Fällen der Diagnose des PD vorausgeht. Laut Ravina et al. erfahren PD-Patienten durch eine Depression zusätzlich zu den motorischen Symptomen eine erhebliche Beeinträchtigung, sodass das Vorliegen einer Depression in einigen Fällen als Anlass für eine intensiviertere Parkinson-Therapie gewertet werden sollte (Ravina et al., 2007). Als

pathophysiologische Ursache für das Ausbilden einer Depression werden nicht nur die neurodegenerativen Veränderungen in den dopaminergen nigrostriatalen Bahnen erwogen, sondern im Besonderen auch Zellverluste in subkortikalen Projektionskernen (Jellinger, 1991). Aber auch die Degeneration serotonerger und noradrenerger Gebiete im Nucleus raphe und im Locus coeruleus wird als Ursprung diskutiert (Lemke, 2004). Die Tatsache, dass sich die Depression unter PD-Therapie positiv entwickelt, unterstützt zudem die Annahme, dass das Vorliegen einer MD bei PD-Patienten weniger als eine psychologische Reaktion des Patienten auf eine entkräftende Erkrankung gesehen werden sollte, sondern eher als ein spezifisches Symptom der Krankheit selbst (Lieberman, 2006).

Mild Cognitive Impairment und Parkinson's disease dementia

Eines der bedeutendsten nicht-motorischen Symptome bei PD ist das Mild Cognitive Impairment (MCI), welches eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit beschreibt. Zu den kognitiven Fähigkeiten zählen im groben Sinne alle Prozesse, sowohl bewusst als auch unterbewusst ablaufend, die für die Aufnahme, Verarbeitung und Speicherung von neuen Informationen nötig sind. Dazu zählen unter anderem die Konzentration, das Lernen, das logische Denken und das räumliche Empfinden, sowie das Planen und Handeln und die Sinneswahrnehmungen.

Kognitive Störungen gehören zu den klinisch häufig auftretenden Symptomen bei PD-Patienten. Laut Litvan et al. leiden ca. 27% der nicht-dementen PD-Patienten an MCI (Litvan et al., 2011). Die Unterteilung der MCI erfolgt bei PD-Patienten, ähnlich wie bei Alzheimer Demenz-Patienten zum einen in amnestische (mit Gedächtnisstörung) und nicht-amnestische (ohne Gedächtnisstörung), sowie zum anderen in „single domain“ (nur einen kognitiven Bereich betreffende Störung) und „multiple domain“ (mehrere kognitive Bereiche betreffend). Laut Litvan und Kollegen zeigen sich außerdem signifikante interindividuelle Unterschiede in der Bandbreite der betroffenen kognitiven Domänen, wobei die Beeinträchtigung einer einzelnen kognitiven Domäne (single domain MCI) häufiger ist, als die Beeinträchtigung multipler kognitiver Bereiche (multiple domain MCI). Außerdem kommen nicht-amnestische kognitive Störungen häufiger vor als amnestische (Litvan et al., 2011).

Die Frequenz der PD-MCI erhöht sich mit zunehmendem Lebensalter, Krankheitsdauer und Schweregrad.

Ein großer Anteil der PD-MCI-Patienten entwickelt im Krankheitsverlauf eine Demenz. Durch ein hohes Lebensalter und einen akinetisch-rigiden Verlaufstyp, welche beide Risikofaktoren für die Entwicklung einer PDD darstellen, kann sich die Inzidenz einer PDD bis auf das sechsfache erhöhen (Emre et al., 2007).

Die Punktprävalenz einer Demenz bei PD liegt dabei bei etwa 30%. Für die Diagnose einer PDD müssen jedoch laut den Diagnose-Empfehlungen der Movement Disorder Society (MDS) mindestens zwei

kognitive Domänen betroffen sein, welche außerdem zu einer höhergradigen Einschränkung im Alltag des Patienten führen (Dubois et al., 2007). Typisch für die PDD sind Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutiven und visuokognitiven Funktionen, aber auch Verhaltensveränderungen wie Halluzinationen, Apathie und Affektstörungen (Emre et al., 2007). Es liegt zudem Evidenz vor, dass verschiedene kognitive Profile mit speziellen neuropathologischen Veränderungen assoziiert sind. Vor diesem Hintergrund werden exekutive Störungen, wie z.B. die Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnis und der Planungsfähigkeit eher mit dem dopaminergen Defizit in Verbindung gebracht, während visuell-räumliche Störungen und Gedächtnisdefizite eher mit dem cholinergen System assoziiert werden (Kehagia, Barker & Robbins, 2013). Erstere Gruppe zeigt einen stabileren Verlauf im Vergleich zur zweiten Gruppe, in der die Patienten schneller eine Demenz entwickeln.

Weitere nicht-motorische Symptome

Im Folgenden werden noch einige weitere nicht-motorische Symptome genannt, die im Unterschied zu der oben aufgeführten Symptomatik nicht ganz so häufig vorkommen.

REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die RBD ist eine Parasomnie und gehört zu den vegetativen PD-Frühsymptomen, weshalb sie auch zu den Prodromalsymptomen gezählt wird. Bei der RBD wird das Geträumte während des Schlafs teilweise aggressiv ausgelebt, da die normalerweise aktive Inhibition spinaler alpha-Motoneurone in der REM-Phase ausbleibt (Hufschmidt et al., 2017). Laut Boeve et al. weist die RBD auf eine entstehende neurodegenerative Erkrankung hin (Boeve et al., 2007). In einer aktuellen Studie von Duarte Folle et al. zeigt sich, dass das Vorhandensein einer RBD bei PD-Patienten einen klinischen Marker für den beschleunigten Verfall kognitiver und möglicherweise auch motorischer Funktionen repräsentiert (Duarte Folle, Paul, Bronstein, Keener & Ritz, 2019).

Hyposmie

Hyposmie oder Anosmie ist definiert als teilweiser oder vollständiger Geruchsverlust. Besonders Hyposmie kann bereits Jahre vor anderen PD-Symptomen auftreten und gilt als anerkanntes Prodromalsymptom. Es wird jedoch meist erst retrospektiv als solches wahrgenommen. Aus diesem Grund wird Hyposmie in neueren Diagnosealgorithmen mitberücksichtigt (Watanabe, Hara, Ito, Katsuno & Sobue, 2018). Ponsen et al. zeigen in ihrer Studie, dass eine idiopathische Hyposmie mit einem um mindestens zehn Prozent erhöhten Risiko für die Entstehung eines PD einhergeht (Ponsen et al., 2004).

Sialorrhö und Seborrhö

Eine signifikante Anzahl der PD-Patienten leidet unter Sialorrhö oder Seborrhö. Als Sialorrhö bezeichnet man das unwillkürliche Abfließen von Speichel aus dem Mundraum. Laut einer aktuellen Studie leiden etwa die Hälfte aller PD-Patienten unter erhöhtem Speichelfluss (Ou et al., 2015). Sialorrhö gehört zu den vegetativen Spätsymptomen. Ursächlich ist bei PD-Patienten neben der autonomen Dysregulation auch die motorische Schluckstörung (Dysphagie) und der daraus resultierende unzureichende Abfluss des Speichels, aber auch die Hypersalivation, also die vermehrte Speichelbildung, trägt einen Teil zur Ausprägung der Sialorrhö bei (Chou, Evatt, Hinson & Kompoliti, 2007). Ein weiteres Symptom aus dem Kreis der vegetativen Spätsymptome ist die Seborrhö, die gesichtsbetonte übermäßige Talgproduktion. Dieses Symptom wird im Zusammenhang mit PD-Patienten auch als ‚Salbengesicht‘ bezeichnet (Masuhr, Masuhr & Neumann, 2013).

2.1.5 Diagnostik

PD ist hauptsächlich eine klinische Diagnose, weshalb sowohl die Anamnese als auch die körperliche neurologische Untersuchung eine wesentliche Rolle spielen. Da die Erkrankung zu Beginn meist einseitig auftritt (Hemiparkinson), ist der Seitenvergleich bei der Untersuchung von zentraler Bedeutung.

Basisdiagnostik

Laut S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für die Diagnostik eines PD besteht die Basisdiagnostik aus einer vollständigen neurologischen Untersuchung mit besonderem Fokus auf die anamnestischen Angaben zu Beginn und Dauer der Beschwerden, die Seitenbetonung, die autonomen Funktionen und die Familienanamnese (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016). Weiterhin sollte besonders auf das Vorliegen der Kardinalsymptome (Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität), Zeichen einer kognitiven Leistungseinbuße sowie Anzeichen einer Verhaltens- oder psychischen Störungen geachtet werden. Auch okulomotorische Störungen wie beispielsweise eine vertikale Blickparese oder eine Fixationssuppression des vestibulookulären Reflexes (VOR) sollten beachtet werden. Dazu wird im Rahmen der Untersuchung die Sakkadengeschwindigkeit beobachtet und der VOR getestet. Zerebelläre Zeichen, Zeichen der Apraxie, Pyramidenbahn- und frontale Zeichen

wie Primitivreflexe oder motorische Perseverationen können ebenfalls auf das Vorliegen eines PD hinweisen. Mittels des Schellong-Tests kann außerdem das vegetative NS überprüft werden.

Das Ziel dieser umfassenden neurologischen Untersuchung ist vor allem der differentialdiagnostische Ausschluss eines atypischen oder sekundären Parkinson-Syndroms.

Die diagnostischen Tests der neurologischen Untersuchungen zielen dabei auf die charakteristischen PD-Symptome ab. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der üblichen Untersuchungen und ihrer für ein PD charakteristischen Befunde.

Tabelle 1: Manuelle Standard-Untersuchungen zur PD-Diagnostik

Symptom	Untersuchung	Typischer Befund
Bradykinesie/Akinesie	<ul style="list-style-type: none"> Gangbild testen 	<ul style="list-style-type: none"> Kleinschrittiges Gangbild mit erhöhter Wendeschrittzahl (5-8)
	<ul style="list-style-type: none"> Prüfung der Diadochokinese (Glühbirne eindrehen) Faust-Öffnung und -Schluss Repetitive Finger-Daumen-Kontakte 	<ul style="list-style-type: none"> Bradydiadochokinese verlangsamt verlangsamt
Posturale Instabilität	<ul style="list-style-type: none"> Retro- und Antepulsions-Test 	<ul style="list-style-type: none"> Fallneigung und Notwendigkeit von Ausfallschritten, um das Gleichgewicht zu halten
Ruhetremor	<ul style="list-style-type: none"> Von 100 rückwärts zählen lassen 	<ul style="list-style-type: none"> Demaskierung des Tremors
Hyperreflexie	<ul style="list-style-type: none"> Glabella-Reflex-Testung 	<ul style="list-style-type: none"> Unerschöpflicher Glabella-Reflex
Rigor	<ul style="list-style-type: none"> Pendeltest Passives Durchbewegen der Extremitäten Kopffall-Test Froment-Manöver 	<ul style="list-style-type: none"> Einseitig vermehrtes Pendeln Zahnradphänomen, bleierner Widerstand Kopf fällt nur langsam zurück nach unten Demaskierung eines subklinischen Rigors: Rigor verstärkt sich bei Faustschluss der kontralateralen Hand

Medikamentöse Diagnostik

Ein weiterer diagnostischer Test ist der L-DOPA-Test (L-DOPA-Response Test) bzw. Apomorphin-Test. Dieser Test dient der Differenzierung zwischen idiopathischem und atypischem Parkinson-Syndrom,

wird jedoch nicht in der aktuellen Routine-Diagnostik eingesetzt. Das Vorgehen ist wie folgt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016):

1. Vormedikation mit Domperidon über > 24h
2. Einschätzung der Parkinson-Symptomatik eine halbe Stunde vor L-DOPA-Gabe
3. Gabe von L-DOPA (150 - 250 mg) nach ca. 12h Medikamentenpause
4. Alternativ: Injektion von Apomorphin (1,5 mg, 3 mg und 5 mg)
5. Einschätzung der Parkinson-Symptomatik eine Stunde nach L-DOPA-Gabe bzw. 15-20 Minuten nach Apomorphin-Injektion

Die Auswertung erfolgt anhand der Veränderung in der Parkinson-Symptomatik. Aufgrund der Tatsache, dass PD-Patienten ein gutes Ansprechen auf L-DOPA zeigen (Hufschmidt et al., 2017), weist eine verbesserte Symptomatik nach L-DOPA-Gabe auf PD hin, während eine unveränderte Symptomatik für ein atypisches Parkinson-Syndrom spricht. Weder der L-DOPA-Test noch der Apomorphin-Test zeigen gegenüber der chronischen L-DOPA-Therapie Vorteile bezüglich einer erhöhten differentialdiagnostischen Aussagekraft.

Berücksichtigt werden müssen außerdem mögliche medikamenteninduzierte Nebenwirkungen, die durch die Vorbehandlung mit Domperidon und die Verabreichung von Apomorphin und L-DOPA auftreten können. Zuletzt lässt sich noch herausstellen, dass ein negativer L-DOPA-Test ein gutes Ansprechen auf die chronische L-DOPA-Therapie nicht ausschließt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016).

Eine weitere Möglichkeit zur Sicherung der Diagnose ist die Beobachtung des Ansprechens auf eine L-DOPA- bzw. Dopaminagonisten-Langzeittherapie. Aus der klinischen Praxis ist bekannt, dass PD-Patienten unter L-DOPA- bzw. Dopaminagonisten-Langzeittherapie eine deutliche Verbesserung der Kardinalsymptome mit Ausnahme des Tremors zeigen. Ein positives Ansprechen liegt per definitionem bei einer klinischen Verbesserung der Symptomatik von mehr als 30% vor (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016).

Bildgebende Diagnostik

Abzugrenzen von den körperlichen neurologischen Untersuchungen ist die bildgebende Diagnostik. Der Standard bei Erstdiagnose ist die Durchführung einer cranio-Computertomographie (cCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), um ein atypisches Parkinson-Syndrom auszuschließen. Signalhyperintensitäten im MRT (sog. Leukaraiosen) sind, unabhängig vom vorliegenden Grad der

dopaminergen Denervation, signifikant mit Gang- und Haltungsstörungen bei PD-Patienten assoziiert (Bohnen et al., 2011). Des Weiteren ist bei PD-Patienten in der Diffusionswichtung häufig der Anteil an freiem Wasser in der SN erhöht. Dieser Marker korreliert mit der Krankheitsprogression und steigt im Krankheitsverlauf an. Außerdem lässt er eine Prognose bezüglich der dyskinetischen und kognitiven Entwicklung zu (Guttuso et al., 2018).

Als weiterführende bildgebende Diagnostik, die jedoch bisher keine Verwendung in der klinischen Routinediagnostik findet, sind der DaTSCAN (Dopamin-Transporter-Szintigraphie) und die IBZM-SPECT (Dopamin-D2-Rezeptor-Szintigraphie) zu nennen.

Mittels DaTSCAN lässt sich nicht-invasiv der Dopaminstoffwechsel in den nigrostriatalen Bahnen durch den Nachweis von Dopamintransportern (DaT) darstellen. In Studien wurde bestätigt, dass auffallend abnormale Befunde im DaTSCAN mit dem Erkrankungsmuster des PD korrelieren (Gayed et al., 2015). Der Nutzen des DaTSCANs ergibt sich daher vor allem im Zusammenhang mit einer klinisch unklaren Diagnose.

Die IBZM-SPECT ist eine Untersuchung mittels derer die D2-Rezeptordichte im Striatum bestimmt werden kann. In Abgrenzung zu den atypischen Parkinson-Syndromen ergeben sich bei dieser Untersuchungsmethode für PD meist unauffällige Befunde.

Staging

Das Staging erfolgt mittels der Hoehn & Yahr-Skala (Hoehn & Yahr, 1967) oder der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn & Elton, 1987) bzw. der Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) (Goetz et al., 2007). Um die Leistungsfähigkeit des Patienten zu eruieren kann außerdem auf die Schwab & England ADL-Skala (Schwab & England, 1968) zurückgegriffen werden.

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr (Hoehn & Yahr, 1967)

Stadium	Grad der klinischen Einschränkung
Stadium I	➤ Einseitige Beteiligung, üblicherweise ohne oder nur mit minimaler funktioneller Einschränkung
Stadium II	➤ Bilaterale oder Mittellinien-Beteiligung ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichtssinnes
Stadium III	➤ Erste Anzeichen einer Beeinträchtigung der Stellreflexe. Liegt vor bei Unsicherheit während des Umdrehens, bei positivem Ante- bzw. Retropulsionstest

Stadium	Grad der klinischen Einschränkung
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Funktionell ist der Patient ein wenig eingeschränkt in seinen Aktivitäten aber ist, abhängig von seiner Art der Beschäftigung, noch arbeitsfähig ➤ Der Patient ist physisch in der Lage selbstständig zu Leben ➤ Einschränkungen sind mild bis moderat
Stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vollständig entwickelte, schwer beeinträchtigende Erkrankung ➤ Der Patient ist noch in der Lage ohne Hilfe zu stehen und zu gehen, ist jedoch merklich behindert
Stadium V	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Patient ist ohne Hilfe an Bett oder Rollstuhl gebunden

Hoehn & Yahr entwickelten im Jahr 1967 eine Stadieneinteilung (Stadium I-V), die sich am Grad der motorischen Einschränkung orientiert (Hoehn & Yahr, 1967). Diese Stadieneinteilung (Tab. 2) ist heute weithin anerkannt und klinisch verbreitet.

Tabelle 3: Aufbau der UPDRS (Fahn & Elton, 1987)

Teil	Erfasste Aspekte
Teil 1:	Gedächtnis, Verhalten und Stimmung
Teil 2:	Probleme bei Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)
Teil 3:	Motorische Untersuchung
Teil 4:	Probleme durch die medikamentöse Therapie
Teil 5:	Staging mittels der Hoehn & Yahr-Skala (Hoehn & Yahr, 1967)
Teil 6:	Schwab und England- ADL Skala (Tab. 4)

Mittels der UPDRS lassen sich Verschlechterungen und Verbesserungen im Grad der Beeinträchtigung bei PD-Patienten sowohl auf motorischer als auch auf nicht-motorischer Ebene über einen langen Zeitraum beobachten und auswerten. Der Test wurde im Jahr 1987 von Fahn und Kollegen entwickelt.

Der in sechs Teile untergliederte Score (Tab. 3) soll nicht nur die motorischen Leitsymptome erfassen, sondern auch die typischen nicht-motorischen Symptome, die bei PD auftreten. Heute ist der Test einer der am häufigsten verwendeten Scores zur Einschätzung der Einschränkungen im Leben von PD-Patienten. Der Test differenziert bei der Beurteilung der Patienten zwischen On- und Off Status, wobei der On-Status den typischen Zustand bezeichnet, in dem ein Patient gut auf seine Medikamente anspricht und der Off-Status ein schlechtes Ansprechen bezeichnet. Abhängig von dem zu untersuchenden Teil erfolgt die Datenerhebung durch die Einschätzung des Untersuchers oder durch die Befragung des Patienten bzw. der Angehörigen. Die UPDRS wurde auch in der hier vorgestellten Studie als Beurteilungsschema genutzt.

Im Jahr 2007 wurde im Auftrag der MDS eine modifizierte Version der UPDRS vorgestellt (MDS-UPDRS) (Goetz, et al., 2007). Die MDS-UPDRS ist in vier Teile unterteilt:

Teil I	Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte
Teil II	Erfahrungen des täglichen Lebens – motorische Aspekte
Teil III	Motorische Untersuchung
Teil IV	Motorische Komplikationen

Teil I ist nochmals unterteilt in die zwei Komponenten: IA und IB. Teil IA sieht die Beantwortung der Fragen durch den Patienten und seine(n) Angehörige(n) mit Unterstützung des Untersuchers vor, während Teil IB als Selbstfragebogen konzipiert ist. Beide Teile, Teil IA und Teil IB, beziehen sich auf Verhaltensauffälligkeiten im Alltag des Patienten.

Auch Teil II besteht aus einem Selbstfragebogen. Sowohl bei der Auswertung von Teil I als auch bei der Auswertung von Teil II wird nicht zwischen On- und Off-Phasen unterschieden.

In Teil III erfolgt die motorische Untersuchung des Patienten durch den Untersucher mithilfe vorgegebener Instruktionen, die entweder vorgelesen oder demonstriert werden. In Teil IV verbindet der Untersucher seine patientenbezogenen Beobachtungen mit der Patientenbefragung, um die motorischen Beeinträchtigungen durch Komplikationen der Behandlung zu ermitteln.

Als weiteres Messinstrument stellt die Schwab & England ADL-Skala (Schwab & England, 1968) ein häufig genutztes Messinstrument für die Bewertung der Bewältigungsfähigkeit alltäglicher Aufgaben im Leben eines PD-Patienten dar. Die Skala bewertet die Leistungsfähigkeit des Patienten von 0 (schlecht-möglichste Funktionsfähigkeit) bis 100 (keine Einschränkung) (Tab. 4).

Tabelle 4: Schwab & England – ADL-Skala (Schwab & England, 1968)

Erreichte Punktzahl	Grad der Einschränkung in Aktivitäten des täglichen Lebens
100%	Vollständig unabhängig. Der Patient ist in der Lage alle Hausarbeiten ohne Einschränkungen, Schwierigkeiten oder Verzögerungen zu lösen. Keine erkennbaren Probleme.
90%	Vollständig unabhängig und in der Lage alle Hausarbeiten mit geringem Grad an Einschränkungen, Schwierigkeiten oder Verzögerung zu lösen. Einzelne Aktivitäten können dabei doppelt so lange dauern. Anfängliches Bewusstwerden der Probleme.
80%	Vollständig unabhängig in manchen Hausarbeiten. Einzelne Tätigkeiten können doppelt so lange dauern. Bewusstheit über Schwierigkeiten und Verzögerungen.
70%	Nicht vollständig unabhängig. Größere Schwierigkeiten bei den Hausarbeiten, einzelne Aktivitäten dauern drei- bis viermal so lange. Ein Großteil des Tages muss für Hausarbeit aufgewendet werden.
60%	Geringe Abhängigkeit. Die meisten Hausarbeiten können durchgeführt werden, jedoch sehr langsam und mit großer Mühe. Einige Aufgaben können nicht geleistet werden. Fehler treten vermehrt auf.
50%	Mäßige Abhängigkeit. Für die Hälfte der Hausarbeiten wird Hilfe benötigt. Die Ausführung ist langsamer und es treten vermehrt Schwierigkeiten bei allen Aufgaben auf.
40%	Große Abhängigkeit, aber der Patient ist in der Lage bei allen Hausarbeiten zu helfen. Einiges kann selbstständig durchgeführt werden.
30%	Alle Aufgaben erfordern große Anstrengung. Wenige Hausarbeiten können allein bewältigt oder wenigstens begonnen werden.
20%	Keine der Aufgaben kann allein durchgeführt werden. Der Patient kann geringfügige Hilfe bei einigen Hausarbeiten leisten, benötigt aber bei allen Aktivitäten Unterstützung.
10%	Vollständig Abhängigkeit und Hilfsbedürftigkeit bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens.
0%	Bettlägerigkeit. Ausfall der vegetativen Funktionen mit dem Verlust der Kontrolle über Schlucken, Blasen- und Darmfunktionen.

2.1.6 Behandlungsmöglichkeiten

Da für PD-Patienten aktuell noch keine kausalen Therapieansätze existieren, erfolgt die Behandlung in erste Linie symptomatisch und hat als primäres Ziel die Verbesserung der Lebensqualität.

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Für die medikamentöse Therapie stehen folgende Substanzklassen zur Auswahl (Tab. 5), die teilweise auch in Kombination verwendet werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016):

- L-DOPA (in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer)
- Dopaminagonisten (Ropinirol, Pramipexol)
- MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin)
- COMT-Inhibitoren (Entacapon, Tolcapon)
- NMDA-Antagonisten (Amantadin, Budipin)
- Anticholinergika (Biperiden)

Die klassische PD-Therapie besteht in der Gabe von L-DOPA, einer ZNS-gängigen Vorstufe in der Synthesekette des Dopamins, die im Körper durch das Enzym DOPA-Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt wird (Lloyd, Davidson & Hornykiewicz, 1975). Durch diesen Prozess kann der Dopaminmangel, der durch das Absterben der dopaminergen Neurone in der SN entstanden ist, abgepuffert werden. Die Aktivität der DOPA-Decarboxylase beschränkt sich jedoch nicht nur auf das ZNS, weshalb ein Großteil des aufgenommenen L-DOPAs bereits vor dem Übertreten der Blut-Hirn-Schranke zu Dopamin umgewandelt wird und dort peripher wirksam ist. Dies resultiert in einer nicht unwesentlichen Anzahl an Nebenwirkungen und einer geringeren zentralen Bioverfügbarkeit. Weiterhin behält L-DOPA seine komplette Funktionsfähigkeit im Durchschnitt nur etwa fünf Jahre und führt danach bei den meisten Patienten zu Spätkomplikationen, dem sogenannten On-Off-Phänomen, welches durch Fluktuationen in der Schwere der Symptomatik charakterisiert ist (Marsden & Park, 1976). Ursächlich für diese On-Off-Fluktuationen ist am wahrscheinlichsten das Fortschreiten der Grunderkrankung. In späteren Krankheitsstadien ist das Gehirn weniger gut in der Lage, das zugeführte Dopamin zu speichern und nach und nach zu verwerten. Dies führt zu motorischen Nebenwirkungen, zu denen typischerweise der abrupte Wechsel zwischen Überbeweglichkeit und Dyskinesie gehört.

L-DOPA wird in der Regel in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa) verabreicht, um die periphere dopaminerge Wirkung und damit die Nebenwirkungen, zu denen unter anderem Übelkeit und Erbrechen gehören, zu verringern. Zusätzlich wird so die zentrale Bioverfügbarkeit des L-DOPAs gesteigert. Aktuell gilt L-DOPA als das Mittel mit dem besten Nutzen-

Nebenwirkungs-Verhältnis. Generell sollte sich der Beginn der L-DOPA-Therapie jedoch nach dem Einschränkungsgang des Patienten richten und so lange wie möglich hinausgezögert werden.

Der Beginn des oben beschriebenen On-Off-Phänomens gilt als Indikation für den Einsatz von Dopaminagonisten wie Ropinirol oder Cabergolin. Dopaminagonisten reduzieren die Häufigkeit, Schwere und Dauer der On-Off-Perioden und erlauben zusätzlich eine Reduzierung der L-DOPA-Dosierung (Poewe, 1998). Bei jüngeren Patienten kann eine primäre Monotherapie erwogen werden, um motorische Spätkomplikation hinauszuzögern. Da Dopaminagonisten im Gegensatz zu L-DOPA keine Prodrugs sind, können sie direkt an die striatalen Dopaminrezeptoren binden, ohne vorher in den Neuronen umgewandelt werden zu müssen. Dadurch sind sie auch noch in späteren Krankheitsstadien wirksam und Wirkungsfluktuationen treten üblicherweise nicht auf.

COMT-Hemmer

COMT-Hemmer wirken, indem sie über eine Hemmung der zentralen Catechol-O-Methyltransferase (COMT) den Dopaminabbau inhibieren. Dadurch führen sie zu einer indirekten Verstärkung der Dopaminwirkung. Wirkungsfluktuationen können so abgeschwächt werden, weshalb COMT-Hemmer vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien indiziert sind.

Des Weiteren sollten COMT-Hemmer immer in Kombination mit L-DOPA und einem Decarboxylasehemmer verabreicht werden.

NMDA-Antagonisten

NMDA-Antagonisten (z.B. Memantin) wirken antagonistisch am Glutamat- und NMDA-Rezeptor. Dadurch haben sie eine dopaminerge Wirkung. Memantin steht in der Diskussion für die dementielle Symptomatik zum Einsatz zu kommen (Aarsland et al., 2010). Budipin hemmt außerdem noch die Monoaminoxidase-B (s.h. MAO-B-Hemmer).

MAO-B-Hemmer

MAO-B-Hemmer inhibieren in bestimmter Dosierung selektiv die MAO-B (Monoaminoxidase-B), die für den Dopamin- und Katecholaminabbau im ZNS verantwortlich ist. Dadurch kommt es zu einer verlängerten Wirkdauer des Dopamins, sodass, um denselben Effekt zu erreichen, niedrigere L-DOPA-Dosen benötigt werden.

Anticholinergika

Anticholinergika hemmen exzitatorische cholinerge Neurone und tragen dadurch über eine Erniedrigung des, im Vergleich zum Dopaminspiegel relativ erhöhten Acetylcholinspiegels zu einer Symptomverbesserung bei.

Tabelle 5: Substanzklassen, Wirkstoffe und unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der medikamentösen Parkinson-Therapie

Substanzklasse	Wirkstoffe	Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen
L-DOPA + Decarboxylasehemmer	<ul style="list-style-type: none"> ➤ L-DOPA + Benserazid ➤ L-DOPA + Carbidopa ➤ L-DOPA + Carbidopa + Entacapon 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Motorisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> • On-Off-Phänomen ➤ <u>Vegetativ:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nausea und Emesis • Orthostatische Hypotonie ➤ <u>Psychisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unruhe • Verwirrtheit • Halluzinationen • Psychose
Dopaminagonisten	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Non-Ergot-Dopaminagonisten:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ropinirol ○ Pramipexol ○ Apomorphin ○ Rotigotin ○ Piribedil ➤ <u>Ergot-Dopaminagonisten:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bromocriptin ○ Pergolid ○ Lisurid ○ Cabergolin 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Vegetativ:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Erbrechen • Orthostatische Hypotension • Schwindel ➤ <u>Psychisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unruhe • Impulskontrollstörung • Halluzinationen • Psychose
COMT-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Entacapon ➤ Tolcapon 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Motorisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dyskinesien ➤ <u>Vegetativ:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Störungen ➤ <u>Psychisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Halluzinationen

Substanzklasse	Wirkstoffe	Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen
NMDA-Antagonisten	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Amantadin ➤ Budipin ➤ Memantin 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Vegetativ:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Erbrechen • Orthostatische Hypotonie ➤ <u>Psychisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unruhe • Verwirrtheit • Halluzinationen • Psychosen ➤ <u>Weitere:</u> <ul style="list-style-type: none"> • QT-Zeit-Verlängerung
MAO-B-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Selegilin ➤ Rasagilin 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Motorisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dyskinesien ➤ <u>Psychisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Halluzinationen ➤ <u>Weitere:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzen • Bei hoher Dosierung auch Inhibierung der MAO-A → amphetaminerge Wirkung
Anticholinergika	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biperiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Mundtrockenheit • Steigerung des Magen-pH • Hyperthermie und Hautrötung • Tachykardie • Vasokonstriktion • Darmatonie/ Verdauungsstörungen • Miktionsstörung/ Harnverhalt • Glaukom • Akkommodationsstörung

Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten

Die chirurgischen Interventionen werden im Rahmen der PD-Behandlung eher als Ultima ratio gesehen und kommen erst dann zum Einsatz, wenn die bisherige leitliniengerechte Therapie an ihre Grenzen stößt. Des Weiteren ist nicht jeder PD-Patient für eine operative Therapie geeignet.

Tiefe Hirnstimulation

Die THS stellt eine sehr effektive neurochirurgische Therapie der motorischen Symptome dar. Die Indikation ist durch schwerwiegende Wirkungsflektuationen, Therapieresistenz von Dyskinesien und Tremor, ausgeprägte Off-Phasen und gravierende Nebenwirkungen durch die Medikamente gegeben (Hufschmidt et al., 2017).

Die high-frequent Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN) führt zu einer signifikanten Reduktion der hypo- und hyperkinetischen Symptome (Herzog & Deuschl, 2010), zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Voon et al., 2008) und stellt laut Schuepbach et al. eine, der medikamentösen Therapie gegenüber überlegene, Therapiemöglichkeit dar. Diese Überlegenheit bezieht sich auf motorische Einschränkungen und ADL (Schuepbach et al., 2013).

Allerdings gilt eine erhaltene Wirksamkeit des L-DOPAs auf Akinese und Rigor als Voraussetzung für die THS. Weiterhin muss bedacht werden, dass es im Rahmen der Stimulation des STN zu schweren Nebenwirkungen kommen kann. So steigt nach Stimulation des STN die Inzidenz für Depression und Apathie (Bronstein et al., 2011) und es werden außerdem ein Anstieg der Suizidalität (Herzog & Deuschl, 2010) sowie eine Verschlechterung des Sprechflusses und der exekutiven Funktionen (Bronstein et al., 2011) unter den möglichen Komplikationen beobachtet.

Eine Stimulation des Thalamus kann bei vorherrschendem therapieresistenten Ruhe- oder Haltetremor indiziert sein und geht im Vergleich zur Stimulation des STN mit einer geringeren Inzidenz für neuropsychiatrische Nebenwirkungen einher (Hufschmidt et al., 2017).

Nicht-medikamentöse, nicht-chirurgische Behandlungsmöglichkeiten

Nicht-medikamentöse und nicht-chirurgische Behandlungsmöglichkeiten gehören laut der aktuellen S3-Linie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016), die den übergreifenden Konsens relevanter Berufsgruppen und Fachgesellschaften repräsentieren, ebenso zu den Grundbausteinen eines umfassenden Therapiekonzeptes wie die medikamentöse Therapie. Sie stellen einen wichtigen Behandlungsansatz dar. Einerseits weisen sie ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil auf und andererseits bieten sie einen Vorteil mit Blick auf die, bei den meisten PD-Patienten bereits bestehende, Polypharmazie. Diese Art von Behandlungsansatz beinhaltet verschiedene Therapieformen wie beispielsweise Physiotherapie, Ergotherapie oder Logopädie aber auch sportliche Ansätze mit deren potenziell krankheitsmodulierender Wirkung.

Neben den oben genannten Therapieformen soll im folgenden Abschnitt außerdem auf kognitionsbasierte Verfahren zur Behandlung von PD-Patienten eingegangen werden.

Physiotherapie und spezielle Bewegungstherapie

Physiotherapie wirkt sich bei PD-Patienten nachgewiesener Weise positiv auf die motorischen Symptome und Einschränkungen der Patienten aus und erreicht daher in den S3-Leitlinien den Empfehlungsgrad A (soll angeboten werden) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016). Physiotherapie führt zu einer Verbesserung der Ganggeschwindigkeit, der Schrittlänge, der Balance und der mittels UPDRS erfassten Leistungen (Tomlinson et al., 2012). Weiterhin konnte eine durch physiotherapeutische Aktivität ausgelöste generelle Verbesserung der Lebensqualität aufgezeigt werden (Hufschmidt et al., 2017). Als weiteres Beispiel aus dem Bereich der speziellen Bewegungstherapien wirkt sich Tai-Chi positiv auf die posturale Instabilität von PD-Patienten aus, verbessert das Gleichgewicht und erreicht dadurch eine Reduktion der Stürze (Li, et al., 2012). Weitere Evidenz für bewegungsinduzierte Symptomverbesserung liefern Heiberger und Kollegen. In Zusammenhang mit einer wöchentlichen Tanzeinheit konnten Sie eine Verbesserung von Rigor, Feinmotorik und Mimik nachweisen. Regelmäßige Tango-Einheiten sind bei PD-Patienten darüber hinaus mit einer Verbesserung der Ganggeschwindigkeit (Duncan & Earhart, 2012) und einer Reduktion des UPDRS-Scores (Lotzke, Ostermann & Bussing, 2015) assoziiert.

Ergotherapie

Viele PD-Patienten absolvieren eine Ergotherapie. Die Wirksamkeit einer solchen Therapie auf die PD-Symptomatik ist bisher jedoch noch nicht eindeutig belegt (Dixon et al., 2009). Vor diesem Hintergrund findet die Ergotherapie in der PD-Therapie zurzeit noch empirische Anwendung und wird in den S3-Leitlinien von 2016 mit dem Empfehlungsgrad B (sollte der Patientengruppe angeboten werden) versehen. Ziel des Einsatzes von Ergotherapie bei PD-Patienten ist laut DGN vor allem der Erhalt der ADL und der gesellschaftlichen Teilhabe zur Verbesserung der Lebensqualität. Um dieses Ziel erreichen zu können, inkludiert die Ergotherapie in diesem Fall zusätzlich die Veränderung von Umweltfaktoren wie z.B. Wohnraumanpassung, Hilfsmittelversorgung und Angehörigenberatung (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016).

Logopädie

Im Gegensatz zu Ergotherapie lässt sich die Indikation einer logopädischen Therapie zur Symptomverbesserung evidenzbasiert stellen. Bei der Behandlung von PD-Patienten kommt besonders das Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) zum Einsatz.

Unter LSVT-Therapie lassen sich positive Langzeiteffekte auf die Sprechlautstärke (Sapir, Ramig & Fox, 2008) und das Stimmvolumen (Sanuki & Isshiki, 2009) nachweisen. Darüber hinaus konnten im Rahmen dieser Trainings kortikale Veränderungen mit Hinweis auf neuronale Plastizität aufgezeigt werden (Sapir,

Ramig & Fox, 2008). Der Effekt des LSVT verstärkt sich bei zeitlicher Intensivierung der Therapie (Spielman, Ramig, Mahler, Halpern & Gavin, 2007).

Ein weiterer logopädischer Schwerpunkt in der PD-Therapie ist die Behandlung der Dysphagie, die oftmals im späteren Krankheitsverlauf auftritt (Hufschmidt et al., 2017). So kann durch ein logopädisches Training eine Besserung der Schluckstörung erreicht werden.

Sport und generelle physische Aktivität

Die präventiven und gesundheitsfördernden Effekte von Sport sind in der heutigen Gesellschaft bereits weithin bekannt. Gleichwohl beschränkt sich das Wissen der meisten Menschen auf die positiven Auswirkungen von Bewegung auf Muskulatur, Stoffwechsel und Herz-Kreislauf-System, während nur Wenigen der stimulierende Einfluss sportlicher Aktivität auf das ZNS bekannt ist. PD-Patienten profitieren daher neben den generell gesundheitsfördernden Effekten auch von krankheitsspezifischen und potenziell krankheitsmodifizierenden Effekten (Speelmann, van Nimwegen, van de Warrenburg & Petzinger, 2011).

Bereits 2004 konnten Hollmann & Strüder zeigen, dass sich körperliche Bewegung durch Mobilisation der neuronalen Genexpression auf die Gehirnplastizität auswirkt (Hollmann & Strüder, 2004).

In ihrer Arbeit untersuchten sie unter anderem speziell die Auswirkung des zentralen Neurotrophins brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und konnten diesbezüglich zeigen, dass eine anaerobe dynamische Ausdauerbelastung, sowie eine Beanspruchung der Koordination zu einer signifikanten Erhöhung der zentralen BDNF-Konzentration führte. Die Bedeutung dieser Entdeckung für die kognitive Leistungsfähigkeit wird besonders deutlich, wenn man bedenkt, dass die Langzeitpotenzierung (LTP), welche für das Lernen und Gedächtnis von großer Bedeutung ist, unmittelbar von einer ausreichenden BDNF-Produktion abhängig ist. Daraus resultieren ein gesteigertes Lernvermögen bei erhöhter intrakranieller BDNF-Produktion, sowie neben neuroprotektiven Auswirkungen, zusätzlich eine Stimulation der Neurogenese, selbst im adulten Gehirn. Skriver et. al. konnten durch die Untersuchung der Blutkonzentration von Neurotrophinen nach sportlicher Aktivität nachweisen, dass eine erhöhte BDNF-Blutkonzentration mit einer Verbesserung des prozeduralen Gedächtnisses korrelierte. In diesem Zusammenhang wurde auch festgestellt, dass sich die gesteigerte Leistungsfähigkeit der Probanden nicht nur kurz nach der sportinduzierten Erhöhung der BDNF-Konzentration nachweisen ließ, sondern ebenso bei der Follow-Up-Untersuchung sieben Tage später (Skriver et al., 2014). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass regelmäßige sportliche Betätigung neben einem unmittelbaren Benefit ebenfalls zu positiven Langzeiteffekten auf das implizite Lernen und folglich das prozedurale Gedächtnis führt. Des Weiteren konnte BDNF in einer Studie von Winter et al. mit Verbesserungen der verbalen Gedächtnisleistungen in Verbindung gebracht werden (Winter et al., 2007). Eine auf akute körperliche

Belastung zurückzuführende Erhöhung der peripheren BDNF-Konzentration war hier mit einer signifikant schnelleren Einprägung von Vokabeln (Zeitdifferenz: 20%) sowie einer Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses assoziiert.

Speziell im Zusammenhang mit PD beschreiben Hou et al. in ihrer Übersichtsarbeit, dass physische Aktivität in bestimmter Intensität und Dauer nicht nur protektiv der Entwicklung eines PD entgegenwirkt, sondern ferner einen neuroprotektiven Einfluss auf die dopaminergen Neurone bei bereits bestehenden PD ausübt (Hou, Chen, Liu, Qiao & Zhou, 2017). Weitere positive Resultate in der Arbeit mit PD-Patienten zeigt eine Studie von Tanaka et al. auf, in der durch ein sechs-monatiges multimodales physisches Training eine, im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG), deutliche Verbesserung der exekutiven Funktionen gezeigt werden konnte (Tanaka et al., 2009). Zusätzlich entdeckten Cruise et al. in ihrer Untersuchung einen vorteilhaften Effekt von physischer Aktivität auf einzelne kognitive Funktionen, die sich durch eine Verbesserung der Frontallappen basierten exekutiven Funktionen darstellten (Cruise et al., 2011). Die positiven Auswirkungen von sportlicher Betätigung auf kognitive Outcomes beschreiben auch Erickson et al. in ihrem Review. Darin stellten sie heraus, dass moderate bis intensive physische Belastung zu einer vorübergehend gesteigerten kognitiven Leistungsfähigkeit in der Erholungsphase zu führen scheint. Außerdem reduziert sich durch langfristige körperliche Betätigung sowohl das Risiko für ein MCI als auch für eine Alzheimer Demenz (Erickson et al., 2019).

Kognitionsbasierte Ansätze

Kognitionsbasierte Ansätze stellen einen vielversprechenden Behandlungsansatz in Zusammenhang mit PD-Patienten dar. Sie scheinen eine Möglichkeit zu bieten, sowohl die kognitiven Funktionseinschränkungen als auch die psychosozialen Veränderungen im Rahmen der Erkrankung positiv zu beeinflussen. Des Weiteren sind sie ein sicheres Verfahren, bei dem Nebenwirkungen im Sinne unerwünschter Ereignisse sehr selten sind.

Der Einsatz kognitionsbasierter Therapien in der PD-Behandlung stellt nach aktuellem Wissensstand einen vielversprechenden Bereich mit großem Forschungsbedarf dar. Besonders bei Patienten mit kognitiven Defiziten und leichter Demenz zeigt sich bisher noch ein Mangel an aussagekräftigen Forschungsarbeiten. So gibt es beispielsweise kaum Studien, die die Effekte einer kognitiven Stimulationstherapie bei PD-Patienten mit kognitiven Einschränkungen untersuchen. Aufgrund der signifikanten Ergebnisse aus Studien mit Alzheimer Demenz-Patienten wird jedoch angenommen, dass bei der Therapie von PD-Patienten ähnliche Ergebnisse erwartet werden können. Systematische Studien zu kognitionsbasierten Interventionen im Rahmen der Alzheimer Demenz konnten im Zusammenhang mit kognitivem Training vielversprechende Effekte auf exekutive und kognitive Funktionen nachweisen (Sitzer, Twamley & Jeste, 2006). Auch in einer weiteren Studie zu kognitiver Stimulationstherapie bei Alzheimer

Demenz-Patienten konnte eine Verbesserung der Kognition und des Gedächtnisses gezeigt werden (Spector, Woods & Orrell, 2008).

Im Bereich der PD-Forschung kamen Leung et al. in ihrem systematischen Review und Meta-Analyse zu dem Schluss, dass kognitives Training bei nicht-dementen PD-Patienten zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen führt. So konnten beispielsweise Effekte auf das Arbeitsgedächtnis, die Verarbeitungsgeschwindigkeit (speed of processing, SOPT) und die exekutiven Funktionen gezeigt werden (Leung et al., 2015). Auch Cerasa und Kollegen zeigten in ihrer Studie positive Effekte auf Kognitionsdefizite und neuronale Plastizität bei nicht-dementen PD-Patienten auf (Cerasa et al., 2014).

All diese Ergebnisse lassen kognitionsbasierte Therapieansätze als Behandlungsoption für kognitive Störungen im Zusammenhang mit PD sehr vielversprechend wirken. In Bezug auf PDD-Patienten mangelt es jedoch weiterhin sowohl an quantitativen als auch an qualitativen evidenzbasierten Daten (Hindle, Petrelli, Clare & Kalbe, 2013).

Angesichts der zentralen Rolle kognitionsbasierter Therapieansätze für diese Arbeit, sowie aufgrund ihrer zunehmenden Thematisierung in der aktuellen Forschung und bei der Entwicklung neuer Therapiekonzepte wird in Kapitel 4 näher auf die einzelnen Therapieformen und deren Bedeutung im Kontext mit PD eingegangen.

2.2 Kognitionsbasierte Ansätze: Konzepte, Zielgruppen und Praxisbeispiele

Die Bedeutung kognitiver beziehungsweise kognitionsbasierter Interventionen für die PD-Therapie wurde bereits in Kapitel 3 herausgestellt und erläutert.

Generell handelt es sich bei kognitiven Interventionen um nicht-pharmakologische Therapieansätze, die vor allem durch kognitive Übungen sowohl zu einer direkten als auch indirekten Verbesserung kognitiver Funktionen führen sollen. Dabei gilt es zwischen kognitivem Training (KT), kognitiver Rehabilitation (KR), kognitiver Stimulationstherapie (KS) und Reminiszenztherapie zu unterscheiden, deren inhaltliche Konzepte in Tabelle 6 dargestellt sind. Aus Gründen der inhaltlichen Kongruenz werde ich im Folgenden nur auf die ersten drei genannten Interventionstypen eingehen. Ein Überblick zum Einsatz der verschiedenen Interventionsformen ist in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 6: Kurzbeschreibung kognitionsbasierter Interventionen (Folkerts & Kalbe, 2017)

Interventionsform	Kurzbeschreibung
Kognitives Training (NEUROvitalis)	Direktes Training spezifischer kognitiver Funktionen durch Einsatz standardisierter Papier- und Bleistift- oder computerisierter Aufgaben; Einsatz kompensatorischer oder restaurativer Ansätze; Psychoedukation als möglicher Trainingsbaustein; Einzel- oder Gruppensetting
Kognitive Rehabilitation	Individualisierter Ansatz; Auswahl individueller alltagsbezogener Ziele, die im Rahmen der Rehabilitation fokussiert werden; Einsatz kompensatorischer oder restaurativer Ansätze; Psychoedukation als möglicher Trainingsbaustein; Überschneidungen mit Ansätzen der kognitiven Verhaltenstherapie möglich; Einzelsetting
Kognitive Stimulation (CST, NEUROvitalis sinnreich)	Indirekte und globale Stimulierung kognitiver und sozialer Funktionen; keine Spezifizierung auf spezifische kognitive Funktionen; Einsatz von kognitiv stimulierenden Übungen, Spielen und Gesprächsrunden; Gruppensetting
Reminiszenztherapie	Aktivierung autobiographischer Erinnerungen an Erlebnisse und Erfahrungen der Vergangenheit durch den Einsatz von Fotos, Gegenständen, Musik oder Zeitungsartikeln; eine komplette Lebensrückschau ist möglich; Einzel- oder Gruppensetting

Abkürzungen: CST, Cognitive Stimulation Therapy.

2.2.1 Kognitives Training

Durch KT werden gezielt und direkt spezifische kognitive Funktionen (z. B. Gedächtnis, Aufmerksamkeit oder exekutive Funktionen) meist mittels Papier- und Bleistift-Übungen oder computerbasiert trainiert. Die erwarteten Verbesserungen kognitiver Domänen durch den Einsatz von KT begründen sich in der Hypothese, dass praktische Übungen das Potenzial haben, die trainierten Kompetenzbereiche zu verbessern oder zumindest deren Funktion zu erhalten.

Aufgrund von computergestützten Trainingspaketen ist es möglich, den Schwierigkeitsgrad der Übungen individuell an die kognitiven Fähigkeiten des Patienten anzupassen (Bahar-Fuchs, Clare & Woods, 2013). KT kann sowohl in Einzel- als auch in Gruppentherapiesitzungen durchgeführt werden, sowie erfolgreich mit Psychoedukation kombiniert werden. Im deutschsprachigen Raum sind zurzeit vier Trainingsprogramme verfügbar und zwar *NEUROvitalis* (NV), *CogniPlus*, *NeuroNation* und *RehaCom*® (Folkerts & Kalbe, 2017).

Die drei wissenschaftlich fundierten und in Deutschland etablierten Trainingsprogramme *CogniPlus*, *NeuroNation* und *RehaCom*® sind digitale Programme, die im Einzelsetting am PC durchgeführt werden. Sie bieten keine spezifische Übungskollektion für PD-Patienten an, allerdings können die verschiedenen Übungen von einem Therapeuten je nach Bedarf zusammengestellt werden. Für die verschiedenen, bei PD-Patienten besonders eingeschränkten, kognitiven Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis, die Exekutivfunktionen, die Aufmerksamkeit und das Gedächtnis sind verschiedene Übungen vorhanden, die beliebig kombiniert werden können. Ein Vorteil der digitalen Programme liegt darin, dass sie einer Unter- bzw. Überforderung der Patienten entgegenwirken, indem sich der Schwierigkeitsgrad der neuen Übungen am Leistungsniveau der bereits bearbeiteten Übungen orientiert. Ein weiterer Vorteil besteht in der Verfügbarkeit in verschiedenen Sprachen (z.B. Russisch (*NeuroNation*) und Türkisch (*CogniPlus* und *RehaCom*®)) (Folkerts et al., 2017).

Bei NV (Baller, Kalbe, Kaesberg & Kessler, 2009) handelt es sich um ein strukturiertes kognitives Trainingsprogramm. Es ist das einzige nicht-digitale Trainingsprogramm, das bereits in Studien mit PD-Patienten in einem Gruppensetting erprobt wurde (Petrelli et al., 2014; Petrelli et al., 2015). Das kognitive Stimulationsprogramm, das für die Experimentalgruppe der hiesigen Studie verwendet wurde, basiert auf dem Grundkonzept des Programms NV (vgl. Kapitel 7.3.1). Im Folgenden soll daher kurz das zugrundeliegende Trainingsprogramm NV skizziert werden.

Jede der insgesamt zwölf 90-minütigen NV-Sitzungen beinhaltet ein Gruppen-Aktivierungsspiel, einen psychoedukativen Theorieanteil, Gruppenübungen, die an den Theorieanteil anknüpfen sowie Papier- und Bleistift-Einzelübungen. Zusätzlich trainieren die Patienten täglich für 10 Minuten selbstständig im

Sinne von „Hausaufgaben“ ihre Kognition (Folkerts & Kalbe, 2017). Aufgrund des weiten Einsatzspektrums existieren zwei Schwierigkeitsstufen (Stufe 1: neurologische & psychiatrische Patienten, MCI; Stufe 2: gesunde Ältere).

In der S3-Leitlinie der DGN wird KT in der Behandlung exekutiver Funktionsstörungen der Empfehlungsgrad B (sollte der Patientengruppe angeboten werden) zugeordnet (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016).

In mehreren Studien konnte die Wirksamkeit von KT bereits gezeigt werden (Kelly et al., 2014; Kurz, Leucht & Lautenschlager, 2011). Auf die Indikation und die Effekte von KT in der PD-Behandlung wird in Kapitel 5 vertiefend eingegangen.

2.2.2 Kognitive Rehabilitation

KR hat den vorrangigen und individualisierten Ansatz, besonders alltagsrelevante kognitive Fähigkeiten zu erhalten oder wiederzuerlangen. Dieser Therapieansatz kommt daher beispielsweise in der Rehabilitation von Schlaganfall-Patienten zum Einsatz. Dabei werden gemeinsam mit dem Patienten Ziele gesetzt, die primär mit alltagsnahen Situationen in Zusammenhang stehen, sog. „real-world settings“ (Kalbe & Folkerts, 2016).

Aufgrund der unzureichenden Forschungslage zum Einsatz von KR bei Demenz-Patienten, wird in der aktuellen S3-Leitlinie für Demenzen zurzeit noch keine Empfehlung ausgesprochen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016).

Die Wirksamkeit von KR bei nicht-PD-MCI-Patienten konnte bereits aufgezeigt werden (Kurz, Pohl, Ramsenthaler & Sorg, 2008). In einer Pilot-Studie untersuchten Hindle und Kollegen erstmalig den Effekt und die Durchführbarkeit von KR bei PDD-Patienten (Hindle et al., 2018). In ihrer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) wurden die Teilnehmer in drei Gruppen aufgeteilt: KR, Entspannungstherapie oder unveränderte Therapie (therapy as usual; TAU). Nach zwei Monaten kam es bei KR zu deutlich positiveren Ergebnissen, sowohl bezüglich der primären Outcomes (selbst eingeschätzte Zielerreichung und Zufriedenheit mit der Zielerreichung) als auch auf einige der sekundären Outcomevariablen, zu denen unter anderem Lebensqualität, Gesundheitsstatus und Stresslevel gehörten. Auch nach sechs Monaten zeigte sich KR der Entspannungstherapie und der TAU überlegen. Daraufhin schlussfolgerten die Autoren, dass die Durchführung von KR im Rahmen einer PDD umsetzbar und potenziell effektiv ist.

2.2.3 Kognitive Stimulation

Bei KS wird eine indirekte Aktivierung der globalen, kognitiven und sozialen Funktionen angestrebt. Diese wird durch kognitiv stimulierende Übungen, ergänzt durch Spiele, Diskussionen und Gespräche im Kleingruppensetting erreicht (Folkerts & Kalbe, 2017).

Das kognitive Stimulationsprogramm Cognitive Stimulation Therapy (CST) wurde von Spector und Kollegen für Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Demenz entwickelt und war das erste kognitive Stimulationsprogramm für Patienten mit Demenz (Spector, Thorgrimsen, Woods & Orrell, 2012). Das Programm setzt sich aus den Elementen Realitätsorientierung, Reminiszenz und Bewegung zusammen, findet in Kleingruppen mit 5 – 7 Demenzpatienten statt und besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil beschäftigt sich mit der Verbesserung kognitiver Funktionen durch einen zweimal pro Woche stattfindenden intensiven Basiskurs (Spector et al., 2012). Im zweiten Teil steht die Aufrechterhaltung der kognitiven Funktionen durch einen einmal wöchentlich stattfindenden Aufbaukurs im Vordergrund (Aguirre et al., 2018). Der inhaltliche Ablauf einer Sitzung beginnt mit einer zehnminütigen Einführung z.B. durch ein Bewegungsspiel, Lied oder Gespräche, gefolgt von einer themenabhängigen Hauptaktivität für 25 Minuten und einer zehnminütigen Abschlussphase, bestehend aus einer Zusammenfassung, Feedback und einem Lied. Für das Programm existieren zwei Schwierigkeitsstufen.

Eine Weiterentwicklung des kognitiven Trainingsprogramms NV (vgl. Kapitel 4.1) stellt das kognitive Stimulationsprogramm *NEUROvitalis* Sinnreich (NV Sinnreich) (Middelstädt et al., 2020) dar, welches speziell für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz modifiziert wurde und bereits an Demenzpatienten im stationären Setting erprobt wurde (Middelstädt, Folkerts, Blawath & Kalbe, 2016). NV Sinnreich unterscheidet sich von dem Originalprogramm NV sowohl durch das Konzept, als auch durch die verwendeten Materialien. Während sich das Originalprogramm auf das gezielte Training spezifischer kognitiver Funktionen konzentriert, legt NV Sinnreich den Fokus durch breit ausgelegte kognitive Übungen und verschiedene Schwierigkeitsstufen vermehrt auf die Verbesserung der globalen Kognition. Das Programm besteht aus 16, in sich abgeschlossenen Übungseinheiten, welche laut Empfehlung der Autoren in Kleingruppen über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen zweimal wöchentlich für mindestens sechzig Minuten durchgeführt werden sollten.

In einer Pilotstudie von Liesk et al. wurde deutlich, dass KT in der Arbeit mit Demenz-Patienten grundsätzlich Potenzial zeigt, jedoch in der Umsetzung Schwierigkeiten aufwirft. Das in der Studie verwendete Trainingsprogramm NV war für viele Demenz-Patienten aufgrund des Schwierigkeitsgrades und der psychoedukativen Anteile nicht ausreichend gut umsetzbar (Liesk, Hartogh & Kalbe, 2015). Auf diesen Erkenntnissen basiert die Entwicklung des für Demenz-Patienten modifizierten kognitiven Stimulationsprogramms NV Sinnreich. Im Rahmen von NV Sinnreich wurde auf den Programmbaustein der Psychoedukation verzichtet, da er viele Demenz-Patienten überfordert (Liesk, Hartogh & Kalbe, 2015).

Außerdem wurde der Fokus verstärkt auf die Verbesserung der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit gelegt und es wurden Wahrnehmungsübungen zur Ansprache der Sinne (haptisch, auditorisch, olfaktorisch) als zusätzlicher Programmbestandteil ergänzt. Ein weiterer Unterschied ist die Gruppengröße, die im Vergleich zu NV von 3-8 Teilnehmern auf 3-5 Teilnehmer reduziert wurde. Tabelle 7 zeigt den Aufbau einer Programmeinheit.

Tabelle 7: *NEUROvitalis Sinnreich: Aufbau einer Programmeinheit (Middelstädt et al., 2020)*

Programmpunkt	Inhalt	Dauer
I	Eingangsritual: Begrüßung und Stimmungsbarometer	5 Minuten
II	Hauptphase 1: Übungen kognitiver Funktionen	25 Minuten
III	Entspannungsübung	10 Minuten
IV	Hauptphase 2: Multisensorische Stimulation	15 Minuten
V	Abschlussritual: Stimmungsbarometer und Verabschiedung	5 Minuten

Laut der Metaanalyse von Huntley et al. konnte bei Demenz-Patienten durch KS eine signifikante Verbesserung im Mini-Mental-Status-Test (MMST) sowie in der Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognition erreicht werden (Huntley, Gould, Liu, Smith & Howard, 2015).

Während die Wirksamkeit von KS bei Patienten mit nicht-PD-Demenz bereits mehrfach demonstriert werden konnte (Aguirre et al., 2013; Huntley et al., 2015; Spector et al., 2003), stellt sich der Forschungsstand im Bereich der PDD bisher lückenhaft dar. Vor allem die Heterogenität in Art und Intensität der Interventionen erschwert das Aussprechen konkreter Empfehlungen (Kalbe & Folkerts, 2016; Folkerts et al., 2018; Leroi, Vatter & McCormick, 2019). Aufgrund der vielversprechenden Erkenntnisse aus Studien mit Demenz-Patienten, wird jedoch auch von einer Wirksamkeit von KS bei PDD-Patienten ausgegangen.

In einer RCT von Spector et al. wurden beispielsweise die Auswirkungen von KS auf Kognition und Lebensqualität von älteren Probanden mit Demenz untersucht (Spector et al., 2003). Zu diesem Zweck wurden 115 Demenz-Patienten einer Interventionsgruppe mit KS zugeteilt und mit 85 weiteren Probanden aus der KG verglichen. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung der Interventionsgruppe gegenüber der KG im MMST, der ADAS-Cog und der Lebensqualität. Die Autoren schlussfolgern, dass KS bei Menschen mit Demenz zu signifikanten Verbesserungen im Bereich der Kognition führt,

welche im Grad ihrer Auswirkungen mit den Effekten einer medikamentösen Therapie vergleichbar sind.

Von der DGN wird kognitive Stimulationstherapie daher als Therapieoption bei Demenzen jeglicher Ätiologie mit dem Empfehlungsgrad B versehen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016).

2.2.4 Zielgruppen kognitiver Interventionen

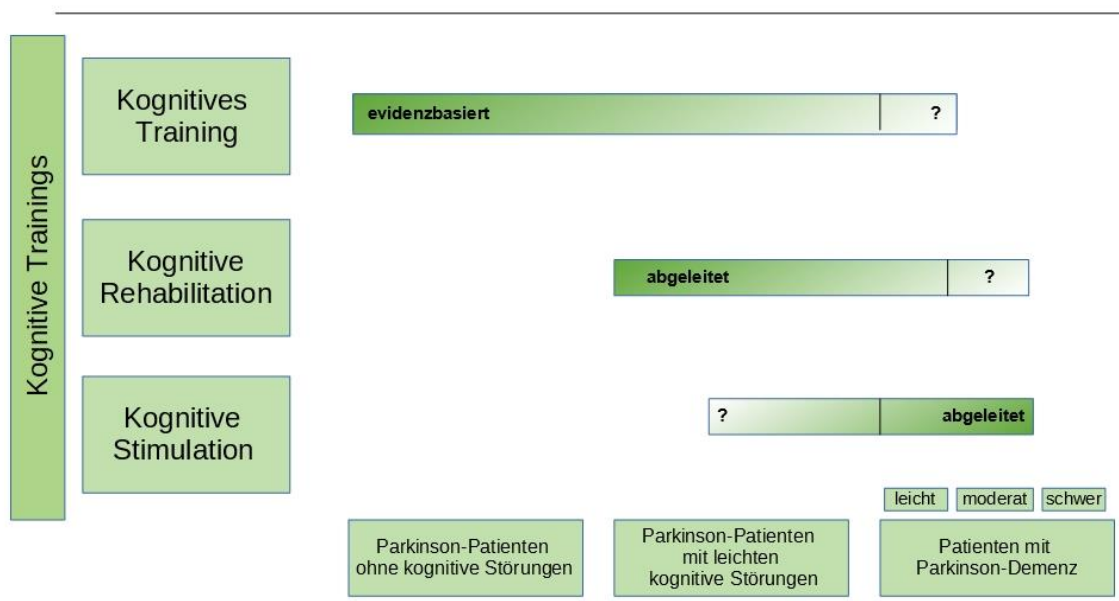


Abbildung 1: Kognitive Interventionen zur Therapie kognitiver Störungen bei PD: ein praxisorientierter Überblick (modifiziert nach Folkerts & Kalbe, 2017)

Die Abbildung zeigt, welche Interventionsmethoden für welche Patientengruppen geeignet sind. Die <<?>> kennzeichnen weitere potenzielle Zielgruppen, die bisher noch nicht untersucht worden sind.

Die Abgrenzung der verschiedenen kognitiven Ansätze voneinander ist schwierig, da sie sich inhaltlich zum Teil überlappen. Die abgebildete Grafik stellt einen Vorschlag zum Einsatz kognitiver Interventionen bei PD-Patienten abhängig von ihrem kognitiven Status dar (Abb. 1). Die Grafik stützt sich im Bereich des KT vor allem auf die Erkenntnisse aus Studien mit PD-Patienten. In Bezug auf die anderen Interventionsformen sind die Vorschläge jedoch aufgrund der geringen Verfügbarkeit an PD-spezifischen Daten hauptsächlich aus Studien mit anderen Patientengruppen abgeleitet (Folkerts et al., 2017). KT richtet sich besonders an ältere Menschen ohne kognitive Einschränkungen im Sinne der Prävention kognitiver Einschränkungen (Kelly et al., 2014) aber auch an Patienten mit neurologischen (z.B. Multiple

Sklerose) und psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Depression) oder MCI-Patienten (Folkerts & Kalbe, 2017).

KR wird zurzeit vor allem bei Patienten mit weiter fortgeschrittenen kognitiven Funktionsstörungen angewendet. Zu dieser Patientengruppe gehören Patienten mit leichten kognitiven Störungen sowie anfänglicher Demenz.

KS scheint besonders bei Zielgruppen mit MCI im fortgeschrittenen Stadium bis hin zur moderaten Demenz erfolgreich zu sein (Folkerts & Kalbe, 2017; Spector, Thorgrimsen, Woods & Orrell, 2012). Diese Annahme stützt sich vor allem auf mehrere Studien mit nicht-PD-Demenzpatienten, in denen durch KS eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit erreicht werden konnte (Aguirre et al., 2013; Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016; Huntley et al., 2015).

2.3 Kognitive Ansätze bei Parkinson's Disease: Aktueller Stand der Forschung

Kognitive Einschränkungen und demenzielle Entwicklung sind bei PD-Patienten häufig (Emre et al., 2007; Muslimovic et al., 2005) und werden in der Klinik als fundamentaler Bestandteil der Parkinson-Symptomatik berücksichtigt. Aufgrund der hohen Prävalenz des MCI (Aarsland et al., 2011) und dem signifikanten Einfluss auf Lebensqualität und subjektives Befinden der Betroffenen (Leroi et al., 2012; Reginold et al., 2013), ist der Bedarf an evidenzbasierten Therapieansätzen dringlich. Bedingt durch die begrenzten pharmakologischen Therapiemöglichkeiten der kognitiven und neuropsychiatrischen Symptomatik (z.B. Depression) werden kognitionsbasierte Therapien zur Behandlung und Prävention kognitiver Funktionseinschränkungen zunehmend als erfolgsversprechender Ansatz in der PD-Therapie anerkannt (Rolinski, Fox, Maidment & McShane, 2012; Wang et al., 2015). Trotz der stetig zunehmenden Anzahl an Studien im PD- und PDD-Bereich besteht weiterhin dringender Bedarf an Studien mit ausreichender Stichprobengröße und standardisierten Diagnosekriterien, um eine sichere Aussage über klinische Wirksamkeit und Relevanz treffen zu können (Orgeta et al., 2020).

2.3.1 Kognitives Training

Bezüglich des Einsatzes von KT in der PD-Therapie liegen bisher einige vielversprechende Erkenntnisse hinsichtlich der Wirksamkeit vor, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Aus Studien, die die Auswirkungen von KT auf die kognitive Leistungsfähigkeit älterer Patienten ohne bekannte kognitive Einschränkungen untersuchten, wissen wir bereits, dass KT die kognitive Leistung mitunter langfristig verbessert (Kelly et al., 2014).

Außerhalb des PD-Bereichs wiesen Hagovská et al. bei älteren nicht-PD-MCI-Patienten hinsichtlich der nicht-kognitiven Symptomatik durch KT signifikante Effekte auf die Lebensqualität nach (Hagovská, Dzvonič & Olekszyová, 2017). Auch in einer weiteren Studie mit nicht-PD-MCI-Patienten gelang es, eine Verlangsamung des kognitiven Leistungsabfalls sowie eine Verbesserung der ADL aufzuzeigen, die mit den Effekten einer pharmakologischen antidementiven Therapie vergleichbar waren (Kurz, Leucht & Lautenschlager, 2011).

Im PD-Bereich konnte in mehreren Studien an nicht-dementen PD-Patienten bereits eine Verbesserung von Kognition und Lebensqualität durch KT aufgezeigt werden. Beispielsweise zeigten Edwards et al. in ihrer RCT, dass sich die SOPT von nicht-dementen PD-Patienten nach einem dreimonatigen KT im Vergleich zur KG signifikant erhöhte (Edwards et al., 2013). In diesem Kontext fanden auch Petrelli et al. in

einer RCT heraus, dass sowohl affektive als auch kognitive Funktionen durch KT bei PD-Patienten verbessert werden können (Petrelli et al., 2014). Dabei unterschieden sie zusätzlich zwischen den beiden Interventionsgruppen, von denen die Teilnehmer der einen Gruppe das strukturierte kognitive Trainingsprogramm NV erhielten, während die Teilnehmer der anderen Interventionsgruppe an einem unstrukturierten kognitiven Trainingsprogramm („Mentally fit“) teilnahmen, bei dem sie willkürlich zusammengestellte kognitive Aufgaben erhielten. Sie wiesen nach einem sechswöchigen, kognitiven, multi-component-treatment bei den beiden Interventionsgruppen im Vergleich zur TAU-KG statistisch signifikante Verbesserungen von Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie eine Reduktion des Depressionslevels nach. Außerdem konnten sie feststellen, dass die NV-Gruppe sich signifikant mehr im Bereich des Arbeitsgedächtnisses verbesserte, wohingegen die „Mentally fit“-Gruppe bessere Ergebnisse in der Depressionsauswertung erzielen konnte. Die Kollegen schlossen daraus, dass spezifische Effekte, beispielsweise auf das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie die depressive Symptomatik abhängig von der Art des KT sind. In einer weiteren Studie konnten sie zudem zeigen, dass KT bei PD-Patienten die Verschlechterung der kognitiven Leistungen reduziert und das Risiko der Entwicklung eines MCI signifikant verringert (Petrelli et al., 2015).

In einer systematischen Metaanalyse zu den Effekten von KT bei PD-Patienten zeigten Leung et al., dass durch KT eine sichere, wenn auch moderate Verbesserung der kognitiven Funktionen erreicht werden kann (Leung et al., 2015). Die von KT profitierenden Bereiche umfassten laut ihrer Analyse vor allem das Arbeitsgedächtnis, die psychomotorische Geschwindigkeit und die exekutiven Funktionen. Im Gegensatz dazu konnte mit Blick auf die Outcome-Variablen globale Kognition, Depression, Aufmerksamkeit, Lebensqualität, visuell-räumliche Funktionen und Gedächtnis keine statistisch signifikante Verbesserung durch KT aufgezeigt werden.

Auch die Untersuchung von Kalbe & Folkerts unterstützt die genannten Erkenntnisse. Sie stellten in ihrem neuesten systematischen Überblick in neun von elf RCTs mit KT bei PD-Patienten positive Effekte auf die Kognition, insbesondere auf verschiedene Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeitsleistungen, sowie das Gedächtnis fest (Kalbe & Folkerts, 2016).

Studien zu KT im PDD-Bereich fehlen bislang. Aus Studien mit nicht-PD-Demenzpatienten lässt sich ableiten, dass KT an Effektivität verliert, wenn die kognitiven Einschränkungen den Grad der Demenz erreichen (Huntley, Gould, Liu, Smith & Howard, 2015). Diese Tatsache lässt sich dadurch begründen, dass die spezifischen Aufgabenstellungen des KT von Demenzpatienten aufgrund einer Überforderung oft nicht zu bewältigen sind (Liesk, Hartogh & Kalbe, 2015). Daher gilt der Einsatz von KT im Rahmen einer PDD momentan nicht als empfehlenswert. Bei der Untersuchung der Auswirkungen von KT auf die depressive Symptomatik wiesen García-Casal et al. bei Demenzpatienten nur sehr geringe Effekte nach (García-Casal et al., 2017).

In Bezug auf KT bei PD-Patienten lässt sich somit abschließend zusammenfassen, dass signifikante Effekte, sowohl auf die Kognition (Kalbe & Folkerts, 2016; Leung et al., 2015; Petrelli et al., 2014) als auch auf die depressive Symptomatik (García-Casal et al., 2017; Petrelli et al., 2014) und Lebensqualität (Hagovská et al., 2017) nachgewiesen werden konnten. Die Zielgruppe von KT sind vor allem PD-Patienten ohne kognitive Einschränkungen oder mit einem MCI, wohingegen die Wirksamkeit bei Demenzpatienten abzunehmen scheint (Huntley et al., 2015). Besonders im Bereich der MCI sind in diesem Bereich jedoch weitere Studien nötig, welche insbesondere auf einer ausreichende Stichprobengröße und einheitlichen Diagnosekriterien der kognitiven Einschränkungen aufbauen (Orgeta et al., 2020).

2.3.2 Kognitive Rehabilitation

Neben KT stellt auch KR einen potenziellen Behandlungsansatz für die kognitiven Störungen von PD- und PDD-Patienten dar.

In ihrer rezenten Übersichtsarbeit konnten Díez-Cirarda und Kollegen zeigen, dass KR bei PD-Patienten zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen führt (Díez-Cirarda et al., 2018). Diese Erkenntnisse deckten sich mit den Ergebnissen, welche sie in ihrer eigenen Studie zu den Langzeiteffekten von KR auf die kognitive Leistungsfähigkeit von PD-Patienten erhoben (Díez-Cirarda et al., 2018). Darin wiesen die Autoren nach einem dreimonatigen kognitiven Rehabilitationsprogramm sowie bei der Follow-Up-Untersuchung nach 18 Monaten signifikante Verbesserungen der Kognition nach. Die Autoren gehen daher davon aus, dass KR die kognitive Leistung langfristig verbessert und dem Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit entgegengewirkt.

Im Bereich der PDD ergab sich nach einer dreimonatigen KR eine Verbesserung der Stimmung und Lebensqualität (Hindle et al., 2018). Laut der aktuellen S3-Leitlinie wird jedoch für KR im Zusammenhang mit Demenzen keine Empfehlung ausgesprochen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016). Es lässt sich festhalten, dass KR bei PD-Patienten zu Langzeiteffekten auf kognitive Outcome-Variablen führt. Mit Blick auf PDD mangelt es weiterhin an Studien. Bisher gilt KR auf Basis des aktuellen Wissensstands als nicht erfolgreich in der Demenzbehandlung.

2.3.3 Kognitive Stimulation

Im Bereich der PD-MCI- und bei PD-Patienten ohne kognitive Einschränkungen liegt bisher keine Evidenz über die Wirksamkeit einer kognitiven Stimulationstherapie vor.

Leroi et al. entwickelten für ihre rezente RCT eine spezifisch an PD-MCI-, PDD-, und DLB-Patienten angepasste kognitive Stimulationstherapie (CST-PD) und untersuchten unter anderem deren Effekt auf die globale Kognition und Lebensqualität (Leroi, Vatter & McCormick, 2019). Für die Studie wurde die KS-Interventionsgruppe einer TAU-KG gegenübergestellt. Die Intervention wurde über einen zwölfwöchigen Zeitraum dreimal wöchentlich für jeweils 30 Minuten im privaten Umfeld der Patienten durchgeführt. Am Ende des Interventionszeitraumes beschrieben die Autoren eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe verglichen mit der TAU-Gruppe, die jedoch nicht statistisch signifikant war.

Im Pilot zu dieser Studie untersuchten Folkerts et al. erstmalig die Effekte einer kognitiven Stimulationstherapie ausschließlich bei PDD-Patienten (Folkerts et al., 2018). Dafür wurden zwölf in einem Pflegeheim lebende Patienten randomisiert entweder der Interventionsgruppe (n=6) oder der passiven TAU-KG (n=6) zugeteilt. Die Patienten der Interventionsgruppe nahmen im Vergleich zur TAU-Gruppe an einem 60-minütigen kognitiven Stimulationsprogramm teil, das über einen Zeitraum von sechs Wochen zweimal wöchentlich stattfand. Die Pilotstudie lieferte vielversprechende Ergebnisse, die auf positive Effekte von KS sowohl auf kognitive als auch auf nicht-kognitive Outcome-Variablen hinwiesen. So wurden nur in der Interventionsgruppe Verbesserungen der globalen Kognition und der Depressionswerte festgestellt. Beim Gruppenvergleich zeigte sich die Interventionsgruppe in Bezug auf die Verbesserungen der mittels des CERAD Total Score erfassten globalen Kognition überlegen. Obwohl die Ergebnisse die Schwelle zur statistischen Signifikanz knapp verfehlten, zeigen sie, dass KS für PDD-Patienten potenziell effektiv ist und geben Anlass für umfangreichere Untersuchungen mit einem größeren Stichprobenumfang.

Insgesamt lässt sich bisher leider nur wenig Evidenz zu kognitiver Stimulationstherapie im PD- und PDD-Bereich finden. Aus dem nicht PD-Demenz-Bereich wissen wir jedoch, dass KS im Gegensatz zu KT und KR laut aktueller Forschungsergebnisse bei Patienten mit nicht-PD-Demenz wirksam ist (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016) und zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und der kognitiven Funktionen (Woods et al., 2012) führt, was sich unter anderem durch Verbesserungen im MMST zeigt (Huntley et al., 2015).

Im Cochrane Review von Woods und Kollegen zu KS bei Demenzpatienten, in dem die Daten von 718 Patienten aus 15 RCTs ausgewertet wurden, zeigten sich eindeutige Verbesserungen der globalen Kognition und der Lebensqualität, welche außerdem den Effekten einer medikamentösen Therapie überlegen waren (Woods et al., 2012). Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Patienten mit leichter bis moderater Demenz von KS sowohl bezüglich kognitiver, als auch in Bezug auf nicht-kognitive Outcomes profitieren.

Auch Lin et al. kommen in ihrer rezenten Studie zu ähnlichen Resultaten (Lin, Yang, Cheng & Wang, 2018). Für die Studie wurden Demenzpatienten aus zehn Pflegeeinrichtungen in drei Gruppen (KS, KR, TAU) eingeteilt. Die Teilnehmer der Interventionsgruppen erhielten ein zehnwöchiges Training mit einer wöchentlichen 50-minütigen Intervention. Nach Abschluss der Interventionsphase war das kognitive Stimulationsprogramm den beiden anderen Therapieformen überlegen. Die Autoren wiesen positive Effekte sowohl auf die Kognition (gemessen mittels MMST) als auch auf die Lebensqualität (gemessen mittels QoL-AD) nach.

In Kontrast zu den obigen Erkenntnissen stehen die Ergebnisse aus der aktuellen RCT von Orrell et al., in der die Effekte individualisierter kognitiver Stimulation (iCST) bei nicht-PD-Demenzpatienten untersucht wurden (Orrell et al., 2017). Für die Studie wurden 356 eingeschlossene Teilnehmer randomisiert entweder der Interventionsgruppe (iCST) oder der KG (TAU) zugewiesen. Die Interventionsgruppe erhielt ein über 25 Wochen dreimal wöchentlich stattfindendes 30-minütiges Therapieprogramm. Nach Abschluss der Interventionsphase konnten die Autoren allerdings keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Kognition oder die Lebensqualität feststellen (Orrell et al., 2017). Die Autoren betonten jedoch eine niedrige Interventions-Adhärenz in der KS-Interventionsgruppe.

Ein positiver Effekt auf die depressive Symptomatik konnte bereits bei nicht-PD-Demenzpatienten (Folkerts et al., 2017) und bei den PDD-Patienten der Pilotstudie nachgewiesen werden (Folkerts et al., 2018). Da die Datenlage in diesem Bereich jedoch nicht eindeutig ist (Woods et al., 2012), sind weitere Studien nötig, um die Entwicklung der depressiven Symptomatik unter KS zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich KS, basierend auf den praxisorientierten Erkenntnissen, besonders für Menschen mit leicht- bis mittelgradiger Demenz zu eignen scheint. Positive Effekte auf Kognition und Lebensqualität konnten bisher sowohl in Studien mit nicht-PD-Demenzpatienten, als auch in Studien mit PDD-Patienten gezeigt werden. Die Ergebnisse aus dem PDD-Bereich sind trotz der noch ungenügenden Studienlage vielversprechend und machen weitere Studien mit größerem Stichprobenumfang nötig, um eine klarere Aussage über die Effektivität von KS bei PDD-Patienten treffen zu können.

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die folgende Arbeit soll als multizentrische doppelblinde RCT einen Beitrag zur Diskussion um die Wirksamkeit kognitionsbasierter Interventionen bei PDD-Patienten leisten. Im Rahmen dieser Dissertation wird der Fokus auf die Effektivität von KS hinsichtlich kognitiver und nicht-kognitiver Outcome-Variablen gelegt.

Folgende Fragestellungen (FS) und Hypothesen (H) sollen überprüft werden:

FS₁: Welche Aussagen lassen sich zur Feasibility von kognitiver Stimulationstherapie als Therapieansatz bei PDD-Patienten treffen?

H: KS ist bei PDD-Patienten feasible.

FS₂: Welche Effekte ergeben sich durch KS im Vergleich zu einer KG?

H₁: In der Experimentalgruppe ergeben sich positive Effekte auf die globale Kognition.

H₂: KS wirkt sich positiv auf die depressive Symptomatik aus.

H₃: KS wirkt sich positiv auf die Lebensqualität aus.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die hier vorgestellte Studie wurde als multizentrische einfachblinde RCT konzipiert. Das Studiendesign ist in Abbildung 2 dargestellt. Dazu wurden in fünf deutschlandweiten Zentren (Köln, Bochum, Düsseldorf, Kiel, Tübingen) 28 Level I diagnostizierte PDD-Patienten (Dubois et al., 2007) rekrutiert.

Die Studie wurde nach den CONSORT-Richtlinien (Boutron, Moher, Altman, Schulz & Ravaud, 2008) berichtet (Abb. 3). Die Studienteilnehmer wurden randomisiert einer Experimentalgruppe mit einem achtwöchigen (zweimal wöchentlich, je 60 Minuten) kognitiven Stimulationsprogramm oder einer aktiven KG (leichte physische Bewegung) zugeordnet. Zeitnah vor sowie im Anschluss an die Intervention wurde eine elaborierte neuropsychologische Testbatterie durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Follow-Up-Untersuchung nach drei und zwölf Monaten (Abb. 2).

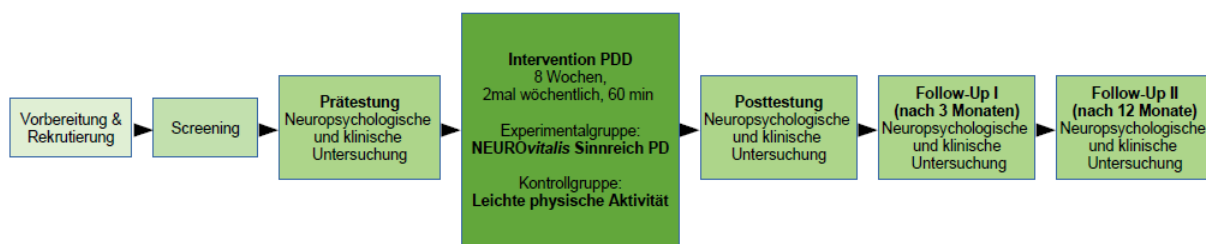


Abbildung 2: Studiendesign (modifiziert nach Folkerts et al., 2018)

Am Anfang der Studie stand die Prüfung der Studieneignung. Hierfür wurde ein kurzes circa 15-minütiges Gespräch zu den Eckdaten des potenziellen Teilnehmers geführt, in dem unter anderem das Alter, die Schulbildung und die Krankengeschichte abgefragt wurden. Im Anschluss gab es eine kurze Befragung zur Überprüfung der Alltagskompetenz des Teilnehmers, sowie eine Einschätzung der Stimmungslage mittels der Geriatriischen Depressionsskala (GDS) (Sheikh & Yesavage, 1986). Als letzter Punkt erfolgte die Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit mithilfe einer gekürzten Version der CERAD-PLUS Testbatterie, die aus den Untertests Phonematische Flüssigkeit: „S-Wörter“, Boston Naming Test und MMST bestand.

Sollten alle Einschlusskriterien erfüllt worden sein und zudem keine Ausschlusskriterien vorliegen (vgl. Tab. 8), wurde die zufällige Verteilung auf die beiden Therapiegruppen vorgenommen.

Für diese einfachblinde RCT fand eine zentrale Randomisierung durch eine dritte Person, die nicht an Studienaufbau oder Durchführung beteiligt war, am Standort Köln statt. Für die Randomisierung wurde

das Computerprogramm Research Randomizer verwendet. Hierdurch wurden für die einzelnen Zentren separate Randomisierungslisten generiert. Am jeweiligen Zentrum wurde dafür nach der Rekrutierung von acht bis zehn Patienten eine pseudonymisierte Liste mit Patienten-IDs erstellt, die im Anschluss zum Zweck der Gruppenzuteilung (Interventionsgruppe oder KG) an den Standort Köln gesendet wurde. Vor Start der Interventionsphase nahmen die Probanden an einer Prätestung teil, um das individuelle Baseline-Niveau zu ermitteln. Die Prätestung bestand aus einer neuropsychologischen und einer klinischen Untersuchung sowie einer Befragung. Die neuropsychologische Untersuchung erfolgte mithilfe einer gemischten Testbatterie (vgl. Kapitel 7.4). Die klinische Untersuchung zur Erhebung des Schweregrads der PD-Symptomatik wurde per Video aufgezeichnet und teilweise extern durch einen Facharzt für Neurologie ausgewertet. Zusätzlich wurden Fragebögen zu Lebensqualität und Stimmung bearbeitet (vgl. Kapitel 7.4).

Parallel zur Eingangsuntersuchung der Probanden wurde eine Fremdeinschätzung von Stimmung, Verhaltens- und psychiatrischen Symptomen, sowie der Alltagskompetenz des Patienten durch die angehörige Person vorgenommen. Zusätzlich wurden die persönlichen Eckdaten (u.a. Alter, Schulbildung und Beruf) der Angehörigen aufgenommen und ein kurzes Interview zum Thema Pflege- und Belastungsaufwand geführt. Außerdem sollten zwei weitere Fragebögen zu Stimmung und Lebensqualität durch die Angehörigen ausgefüllt werden.

Die Untersuchungen der Prätestung wurden im selben Umfang erneut nach Abschluss der Interventionsphase im Rahmen der Posttestung, sowie in einem Follow-Up nach drei bzw. 12 Monaten wiederholt.

Die Dauer der Erstuntersuchungen mit Prüfung auf Studieneignung und anschließender Prätestung belief sich insgesamt auf etwa 80 Minuten. An den Folgeterminen, direkt nach Therapieende und beim 3- und 12-monatigen Follow-Up war der Zeitaufwand durch den Wegfall der Studieneignungsprüfung geringer.

Für die Teilnahme an der Studie wurde den Teilnehmern kein Patienten-Honorar gezahlt, jedoch erhielten Patient und Angehöriger gemeinsam für die vier Untersuchungstermine (Prätestung, Posttestung, Follow-Up nach 3 Monaten, Follow-Up nach 12 Monaten) eine Aufwandsentschädigung von je 20€ pro wahrgenommenen Termin (insgesamt maximal 80€).

Datenerhebung

Die in diese Doktorarbeit einfließenden Daten wurden im Zeitraum von Juli 2017 bis August 2019 erhoben. Es wurden die Daten aus allen fünf teilnehmenden Studienzentren berücksichtigt und für die Berechnungen verwendet.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Voraussetzung für den Studieneinschluss der Patienten (nach Level I-Diagnostik für PDD (Dubois et al., 2007)) bestand in der Erfüllung folgender Kriterien (Tab. 8):

- Diagnose eines IPS (bestätigt durch einen Neurologen oder Psychiater)
- Parkinson-Syndrom entwickelte sich vor der Demenz
- Einfluss der dementiellen Symptomatik auf die Alltagskompetenz
- Kognitive Beeinträchtigungen - erfüllt, wenn...
 - MMST-Gesamtwert ≤ 25 Punkte und
 - ...mindestens zwei der folgenden Testergebnisse vorliegen:
 - MMST: min. zwei Fehler im „Sevens Backwards“
 - CERAD-Plus: S-Wörter, 60 Sek.: ≤ 9 oder weniger Wörter
 - MMST-Pentagon: kein Punkt entsprechend der Auswertungsinstruktionen
 - MMST-Abruf: min. ein fehlendes Wort
- Nicht-Vorhandensein einer MD (erfasst mittels der Geriatrischen Depressionsskala (≤ 10 Punkte))
- Kein Vorliegen eines Delirs
- Ausschluss einer anderen Krankheit, die der PDD-Diagnose entgegenstehen würde

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterium
Diagnose eines IPS (bestätigt durch einen Neurologen oder Psychiater)	MMST-Gesamtscore über 25 Punkten bzw. unter 10 Punkten
PDD-Diagnose nach Level I Diagnostik der Movement Disorder Society Task Force (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007)	Major Depression (operationalisiert über die GDS > 10 Punkte)
Leichte bis moderate/mittelschwere Demenz operationalisiert über den MMST-Gesamtscore zwischen 10 und 25 Punkten	Weitere schwerwiegende/lebensbedrohliche Komorbiditäten, die einer Studienteilnahme entgegenstehen
Der Patient ist in der Lage Instruktionen zu folgen	Alkohol- und Drogenmissbrauch in den letzten drei Jahren
Ein Angehöriger des Patienten willigt ein, Fremdeinschätzungen über den Patienten sowie Selbstauskünfte zu der eigenen Person zu geben	Schwerwiegende neurologische und/oder psychiatrische Erkrankungen mit kognitiven Symptomen (andauernd oder in der Vergangenheit; Psychosen, Epilepsie, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Hirntumore)
Alter: ab 50 Jahren	Akute Suizidalität
Muttersprache Deutsch bzw. sehr gute Deutschkenntnisse	
Uneingeschränkte oder ausreichend korrigierte Seh- und Hörfähigkeit	
Der Patient ist in der Lage 10 m ohne Hilfe zu gehen	

Abkürzungen: GDS, Geriatrische Depressionsskala; IPS, idiopathisches Parkinson-Syndrom; MMST, Mini-Mental Status Test; PD, Parkinson's disease; PDD, Parkinson's disease dementia.

3.1.2 Verblindung

Die Studie wurde als einfachblinde RCT konzipiert. Die Datenerhebung zu den vier Messzeitpunkten (Prä- und Posttestung, FU nach drei und zwölf Monaten) erfolgte durch geschulte wissenschaftliche Mitarbeiter*innen und Hilfskräfte (Studierende der Psychologie, Medizin oder angrenzender Fachgebiete mit Bachelorabschluss), die nicht an der Durchführung der Interventionen beteiligt waren und keine Informationen über die Gruppenzugehörigkeit der Probanden erhielten. Zusätzlich erfolgte eine partielle Verblindung der Probanden und Angehörigen. Den Teilnehmern wurde mitgeteilt, dass sie an einer Studie zur Untersuchung von Verbesserungen der kognitiven, funktionellen und Alltagsfähigkeiten durch eine nicht-pharmakologische Therapie teilnahmen, jedoch erhielten die Teilnehmer keine Informationen zu den genauen Inhalten der Interventionen.

3.1.3 Ethikvotum und Funding

Das Ethikvotum für die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinische Fakultät der Universität zu Köln im März 2017 erteilt. In den beteiligten Studienzentren sind zusätzlich Zweitvoti bei den zuständigen Ethikkommissionen eingeholt worden. Die Studie wurde teilfinanziert durch die Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG) e.V.. Weitere Kosten (insbesondere Personal- und Materialkosten) sind von den Haushaltskosten der beteiligten Studienzentren übernommen worden.

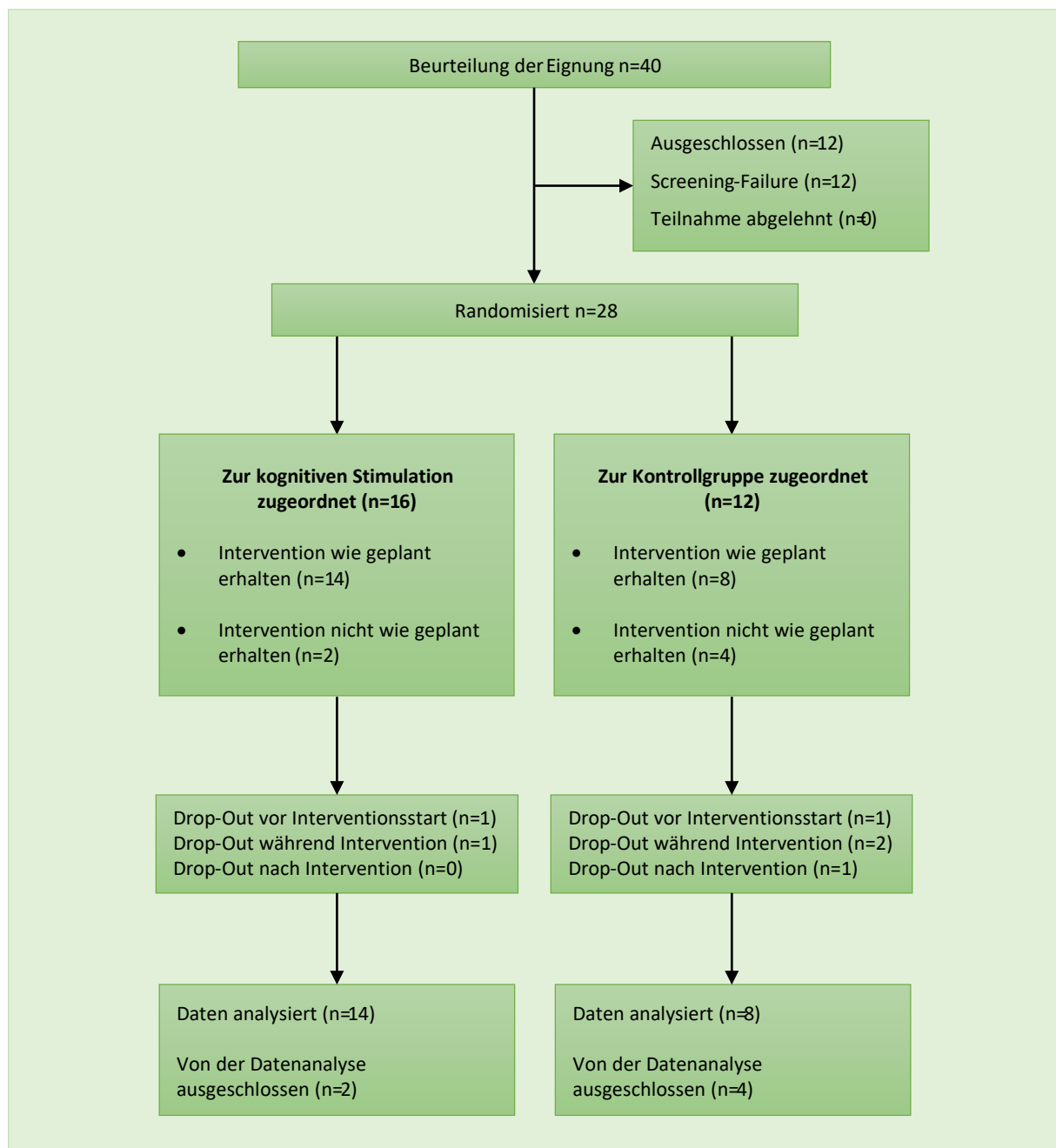


Abbildung 3: CONSORT Flussdiagramm (modifiziert nach Boutron et al., 2008)

3.2 Interventionen

Nachdem die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden und die verschiedenen Untersuchungen durchlaufen haben, schloss sich etwa zehn bis vierzehn Tage später entweder das kognitive Stimulationsprogramm oder das Bewegungstraining an. Die Teilnahme an den Interventionsprogrammen war für die Probanden kostenfrei. Die Interventionen fanden über einen Zeitraum von acht Wochen jeweils zweimal wöchentlich für je 60 Minuten statt.

3.2.1 Kognitives Stimulationsprogramm

Im Rahmen der KS nahmen die Patienten an einer Gruppenveranstaltung teil, bei der die geistigen Leistungen, die Feinmotorik, die Wahrnehmung (z.B. durch Riech- und Fühlübungen) sowie die soziale Interaktion in Kleingruppen mit drei bis fünf Personen gefördert wurden. Die Durchführung des spezifisch an PDD-Patienten angepassten Programms oblag erfahrenen Psycholog*innen und Gerontolog*innen.

Bei dem für die Studie verwendeten Interventionsprogramm handelt es sich um das strukturierte kognitive Stimulationsprogramm *NEUROvitalis* Sinnreich Parkinson's Disease, welches eine modifizierte Version des bereits wissenschaftlich erprobten und publizierten kognitiven Stimulationsprogramm NV Sinnreich (Middelstädt et al., 2020) darstellt, das in Kapitel 4.3 erläutert wurde. Für diese Arbeit wurde das Programm NV Sinnreich auf die speziellen Bedürfnisse der PDD-Patienten angepasst, indem das Basisprogramm NV Sinnreich um Übungen der Exekutivfunktionen, der Visuokognition und der Feinmotorik ergänzt wurde (Folkerts et al., 2018). Die Intervention wurde über einen Zeitraum von acht Wochen jeweils zweimal wöchentlich (16 Übungseinheiten) für jeweils 60 Minuten durchgeführt.

3.2.2 Bewegungsprogramm

Die Patienten der KG erhielten ein leichtes Bewegungsprogramm mit Übungen zur Verbesserung der Beweglichkeit, Lockerung, Dehnung und Entspannung, bei dem aufgrund des Aufbaus keine Verbesserung der Kognition zu erwarten war. Auch hier arbeiteten die Probanden in Kleingruppen mit drei bis fünf Teilnehmern. Hinsichtlich des Settings, der Frequenz und der Intensität entspricht es dem kognitiven Stimulationsprogramm. Die Übungen wurden explizit für PDD-Patienten entwickelt und von einem Physiotherapeuten und einem Masterstudierenden der Bewegungsgerontologie betreut.

3.3 Outcomes und Messinstrumente

Das primäre Outcome dieser Studie war die globale kognitive Leistungsfähigkeit, die mittels der CERAD-Plus-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (Aebi, 2002)), erweitert um die Zahlenspanne rückwärts aus dem Wechsler Gedächtnistest für Erwachsene (Härting et al., 2000) erfasst wurde.

Als sekundäre Outcomes wurden Lebensqualität, Depression, ADL, Motorik, sowie das Belastungserleben, die Lebensqualität und das Depressionslevel der Angehörigen untersucht. Außerdem sollten Interviews mit den Hauptpflegepersonen Aufschluss über unmittelbare und längerfristige subjektive Trainingseffekte geben und es sollten mögliche Veränderungen des Belastungserlebens durch die Intervention erfasst werden. Die erhobenen Outcomes beziehen sich zum einen auf den Patienten und wurden durch direkte Patientenbefragung und mittels Fremdeinschätzung durch die angehörige Person erhoben. Zum anderen beziehen sich einige Outcomes auf die Angehörigen (u.a. Belastungserleben, Lebensqualität und Depression).

Im Rahmen der Posttestung wurden außerdem teilstrukturierte Interviews mit zwölf Angehörigen durchgeführt (jeweils sechs aus der Interventionsgruppe und sechs aus der KG). Die Interviews ermöglichen es, rückblickend festzustellen wie der Angehörige den Zeitraum der Interventionsphase erlebt. Dabei geht es besonders darum, wie die Intervention das Leben des Patienten außerhalb der Klinik beeinflusst (subjektive Trainingseffekte unmittelbar nach der Intervention und über die Intervention hinweg). So sollen Veränderungen der kognitiven, psychischen und Verhaltenssymptomatik durch Fremdbeobachtung erfasst werden. Weiterhin dienen diese Interviews auch der Ermittlung des Belastungserlebens der Angehörigen während der Intervention (z.B. zu viel logistischer Aufwand).

Im Rahmen dieser Studie werden die folgenden Outcomes jeweils durch die unten aufgeführten Tests erfasst und zu den dargestellten Zeitpunkten gemessen (Tab. 9).

Tabelle 9: Outcomes, Testinstrumente und Messzeitpunkte

Domäne	Test/Fragebogen	Screening	Prätestung	Posttestung	Follow-Up I (3 Monate)	Follow-Up II (12 Monate)
Globale Kognition	Mini-Mental Status Examination (MMST; Gesamtpunktzahl)	X		X	X	X
Aufmerksamkeit	Serial 7 (MMST)	X		X	X	X
	Zahlenspanne rückwärts (Wechsler Gedächtnistest)		X	X	X	X
Exekutive Funktionen	Verbale Flüssigkeit „S“ (CERAD-Plus)	X		X	X	X
	Verbale Flüssigkeit „Tiere“ (CERAD-Plus)		X	X	X	X
	Trail Making Test A & B (CERAD-Plus)		X	X	X	X
Visuell-räumliche Fähigkeiten	Pentagon (MMST)	X		X	X	X
	Figuren abzeichnen (CERAD-Plus)		X	X	X	X
Gedächtnis	Wortliste lernen, abrufen und wiedererkennen (CERAD-Plus)		X	X	X	X
	Figuren abrufen (CERAD-Plus)		X	X	X	X
Sprache	Benennen, Nachsprechen, Kommandos befolgen, Schreiben, Lesen (MMST)	X		X	X	X
	Boston-Naming-Test (CERAD-Plus)		X	X	X	X
Lebensqualität	Quality of Life in Alzheimer's Disease (QoL-AD; Selbsteinschätzung)		X	X	X	X
Depression	Geriatrische Depressionsskala (GDS; Selbsteinschätzung)	X		X	X	X

Abkürzungen: CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (Aebi, 2002); GDS, Geriatrische Depressionsskala (Sheikh & Yesavage, 1986); MMST, Mini-Mental Status Test (Folstein et al., 1975); QoL-AD, Quality of Life in Alzheimer's Disease (Logsdon et al., 1999; Logsdon et al., 2002).

Weitere patientenrelevante Outcomes:

- Depression: Cornell Depressionsskala (CDS, Fremdeinschätzung)
- Verhaltens- & psychische Symptome: Neuropsychologisches Inventar (NPI, Fremdeinschätzung)
- Motorik: Unified Parkinson Disorder Rating Scale (UPDRS) III (motorische Untersuchung), UPDRS V (Hoehn & Yahr Stadieneinteilung, Fremdeinschätzung), Timed „Up and Go“- Test (TUG; mit kognitiver und manueller Dual-Task Zusatzaufgabe)

Zu den gemessenen angehörigerelevanten Outcomes gehören die im Folgenden aufgelisteten:

- Belastungserleben: Zarit Burden Index (ZBI; Selbsteinschätzung)
- Lebensqualität: EQ-5D-5L (Selbsteinschätzung)
- Depression: Beck Depressionsinventar II (BDI II; Selbsteinschätzung)

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wird jedoch nur auf die drei Outcomes (1) globale Kognition (CERAD-Total Score), (2) Lebensqualität (QoL-AD) und (3) Depression (GDS) eingegangen. Zusätzlich werden in den Case Reports einzelne Patienten mit besonders eindrücklichen Verläufen vorgestellt.

Der Aufbau der in Klammern stehenden Tests für die drei oben genannten Outcomes wird im Folgenden etwas detaillierter dargestellt.

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Plus (CERAD-Plus)

Die CERAD-Plus-Testbatterie (Aebi, 2002) ist eine Weiterentwicklung der für Alzheimer-Demenz entwickelten CERAD-Testbatterie, besteht aus elf Untertests und misst die globale Kognition, die Aufmerksamkeit, die exekutiven und die visuell-räumlichen Funktionen, das verbale und non-verbale Gedächtnis und die Sprache.

➤ Verbale Flüssigkeit: Kategorie „Tiere“:

Bei diesem Test wird der Patient instruiert innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Die genannte Anzahl wird notiert. Dieser Untertest misst vorrangig die exekutiven Funktionen und dauert insgesamt etwa 3 Minuten.

➤ Modifizierter Boston Naming Test:

Durch diesen ca. 5-minütigen Test werden primär die Sprachfähigkeit und Wortfindung des Patienten gemessen. Dafür werden dem Patienten nacheinander 15 Bilder von einer Vorlage präsentiert, die von dem Probanden korrekt benannt werden müssen. Die Anzahl der korrekt benannten Objekte wird notiert.

➤ Mini-Mental Status Test (MMST) (Folstein, Folstein & McHugh, 1975):

Der MMST wird im Klinikalltag als Screeningverfahren bei Verdacht auf kognitive Beeinträchtigung verwendet und dauert ca. 10 Minuten. Der Cut-off für kognitive Defizite liegt bei <26/26+. Die zehn Untertests des MMST beinhalten: Fragen zur zeitlichen und räumlichen Orientierung, Merken von drei Wörtern, Rechnen oder rückwärts buchstabieren, Erinnern der drei Wörter, Benennen von Gegenständen, einen Satz nachsprechen, ein Kommando des Testleiters ausführen, eine visuell dargebotene Anweisung ausführen, einen Satz schreiben und Nachzeichnen eines Pentagons.

➤ Wortliste Lernen:

Dieser etwa 5-minütige Untertest erlaubt eine Aussage über die verbale Lernfähigkeit. Dem Probanden werden hintereinander zehn Wörter gezeigt, die er vorlesen und sich einprägen soll. Insgesamt wird dies dreimal durchgeführt. Nach jedem Lerndurchgang werden die Wörter notiert, an die sich der Proband korrekt erinnern konnte. Maximal können so 30 Wörter notiert werden.

➤ Figuren Abzeichnen:

Bei diesem Untertest müssen vier Figuren mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad möglichst exakt abgezeichnet werden. Dabei handelt es sich um einen Kreis, einen Rhombus, zwei sich überschneidende Vierecke und einen Würfel. Mit diesem Untertest werden die visuokonstruktiven Fertigkeiten des Probanden bewertet. Die Auswertung erfolgt anhand mehrerer Kriterien. Es können maximal 11 Punkte erreicht werden. Die durchschnittliche Bearbeitungszeit beträgt 9 Minuten.

➤ Wortliste Abrufen:

Dieser Untertest misst die verbale Erinnerungsleistung nach einem kurzen Verzögerungsintervall. Dazu soll der Proband die zehn, zuvor im Untertest „Wortliste Lernen“ gelernten, Wörter frei erinnern. Maximal können 10 Punkte erreicht werden. Der Test dauert etwa 2 Minuten.

➤ Wortliste Wiedererkennen:

Mit diesem Untertest wird die mittelfristige Erinnerungsleistung des episodischen Gedächtnisses nach einem kurzen Verzögerungsintervall gemessen. Aufbauend auf dem zuvor durchgeführten Untertest „Wortliste Lernen“ werden dem Probanden bei diesem Test hintereinander 20 Wörter präsentiert, unter denen sich auch die 10 Wörter aus dem Untertest „Wortliste Lernen“ befinden. Der Patient muss nach jedem Wort entscheiden, ob es sich um ein bereits bekanntes oder ein neues Wort handelt. Die Durchführung dauert etwa 4 Minuten und es können maximal 10 Punkte erreicht werden.

➤ Figuren Abrufen:

In diesem ca. 8-minütigen Test sollen die zuvor abgezeichneten Figuren aus dem Untertest „Figuren Abzeichnen“ reproduziert werden. Zusätzlich soll das Pentagon aus dem MMST repliziert werden. Dadurch wird das nonverbale Gedächtnis gemessen. Maximal können 14 Punkte vergeben werden.

➤ Trail Making Test (TMT) A:

Bei diesem Test muss der Proband auf einem DIN-A4-Blatt nummerierte Kreise in aufsteigender Reihenfolge mit einem Stift verbinden. Nach einer vorherigen Übung an einer Beispielaufgabe hat der Proband 3 Minuten Zeit für die Durchführung des Tests. Nach 3 Minuten wird der Test abgebrochen. Die benötigte Zeit in Sekunden wird vom Untersucher notiert. Durch diesen Untertest werden primär die exekutiven Funktionen getestet.

➤ Trail Making Test (TMT) B:

In der B-Version des TMT werden ebenfalls primär die exekutiven Funktionen getestet. Aufgabe des Probanden ist es auf einem weiteren DIN-A4-Blatt eingekreiste Ziffern und Buchstaben in alternierender und aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Auch hier erfolgt im Vorfeld eine Übungsaufgabe, um das Prinzip zu verdeutlichen. Der Test wird nach 5 Minuten abgebrochen. Die benötigte Zeit wird in Sekunden notiert.

➤ Phonematische Flüssigkeit: Buchstabe „S“:

Bei diesem Untertest wird der Proband gebeten, in einer Minute so viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“ aufzuzählen wie möglich. Die Anzahl der korrekt genannten Wörter wird notiert. Nicht zulässig sind Namen von Personen, geographische Namen, Nummern und Wörter mit gleichem Wortstamm. Durch diesen Untertest werden ebenfalls die exekutiven Funktionen gemessen. Die Durchführungsdauer inklusive Instruktion beträgt 3 Minuten.

Für jeden Untertest existieren alters- und bildungsspezifische Referenzwerte (z-Werte), die eine separate Aussage über die einzelnen kognitiven Fähigkeiten liefern.

Zusätzlich können die CERAD-Total Scores nach Chandler (Chandler et al., 2005) und Seo (Seo et al., 2010) ermittelt werden, deren Werte sich aus der Summe mehrerer Subtests ergeben (Tab. 10). Dabei entspricht der CERAD-Total Score nach Seo (Seo et al., 2010) dem CERAD-Total Score nach Chandler (Chandler et al., 2005) ergänzt um den Subtest „Constructional Recall“. Der maximal erreichbare Score liegt bei 100 Punkten nach Chandler bzw. 111 Punkten nach Seo.

Tabelle 10: Berechnung des CERAD-Total Scores nach Chandler (Chandler et al., 2005) und Seo (Seo et al., 2010)

Chandler (2005)		Seo (2010)	
Subtest	Maximalscore	Subtest	Maximalscore
Verbale Flüssigkeit „Tiere“	24	Verbale Flüssigkeit „Tiere“	24
Boston Naming Test	15	Boston Naming Test	15
Wortliste lernen	30	Wortliste lernen	30
Constructional Praxis	11	Constructional Praxis	11
Wortliste erinnern	10	Wortliste erinnern	10
Word List Recognition Discriminability	10	Word List Recognition Discriminability	10
		Constructional Recall	11
Total Score	100	Total Score	111

Ausgehend vom CERAD-Total Score nach Chandler kann ergänzend mittels einer mathematischen Formel ein korrigierter CERAD-Total Score berechnet werden, welcher Alter, Geschlecht und Bildung des Patienten berücksichtigt. In der wissenschaftlichen Praxis kommen alle drei CERAD-Total Scores zur Anwendung. In dieser Arbeit werden jedoch nur der CERAD-Total Score nach Seo, sowie der korrigierte CERAD-Total Score nach Chandler verwendet, da dadurch sowohl ein weiterer Subtest als auch patientenspezifische Charakteristika berücksichtigt werden können.

Geriatrische Depressionsskala (GDS)

Die GDS (Sheikh & Yesavage, 1986) ist ein Selbstbeurteilungsbogen zur Evaluation depressiver Symptome bei älteren Menschen. Die Kurzform der Skala beinhaltet 15 Ja-Nein-Fragen zu Stimmung, Zufriedenheit und Gedanken der Person. Bei der Auswertung werden die „Ja“-Antworten summiert. Dadurch können maximal 15 Punkte erreicht werden. Je höher die Punktzahl, desto stärker ist der Verdacht auf das Vorliegen einer Depression. Des Weiteren kann der Proband anhand des Summenwertes einer der Kategorien: „Normal“ (0 bis 5 Punkte), „leichte bis mäßige Depression“ (5 bis

10 Punkte) oder „schwere Depression“ (11 bis 15 Punkte) zugeteilt werden. Die Beantwortung der Fragen dauert etwa 7 Minuten.

Quality of Life in Alzheimer's Disease (QoL-AD)

Der QoL-AD (Logsdon R. , Gibbons, McCurry & Teri, 1999; Logsdon R. G., Gibbons, McCurry & Teri, 2002) stellt eine verlässliche und valide Methode zur Erhebung der Lebensqualität kognitiv eingeschränkter Patienten (MMST-Gesamtscore 10-26 Punkte) dar. Durch den QoL-AD werden insgesamt 13 Items auf einer vierstufigen Skala (1= schlecht, 2= einigermaßen, 3= gut, 4= ausgezeichnet) eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt für diese Studie in Form einer Selbsteinschätzung im Rahmen eines semistrukturierten Interviews, kann jedoch prinzipiell auch durch Fremdeinschätzung erfolgen. Der QoL-AD-Kurzfragebogen dauert ca. 10 Minuten und beurteilt die Lebensqualität des Patienten. Maximal können 52 Punkte (= ausgezeichnete Lebensqualität), minimal 13 Punkte (= schlechte Lebensqualität) erreicht werden.

3.4 Statistische Analyse

Für die Auswertung der Daten wurde SPSS 25 Statistics Software (IBM) verwendet. Zur Schätzung des benötigten Stichprobenumfangs wurde eine a priori-Poweranalyse durchgeführt, die sich hinsichtlich der Effektstärken aufgrund fehlender PD-spezifischer Studien an einer Metaanalyse zur Effektivität kognitiver Stimulation bei nicht-PD-Demenz-Patienten (Aguirre et al., 2013) orientierte. Laut der Ergebnisse dieser Studie konnten kleine bis mittlere Effektstärken erwartet werden, sodass in der hiesigen Studie für eine Power von 80% bei einem Alpha-Niveau von 0.05 eine Stichprobengröße von 68 PDD-Patienten benötigt wird (jeweils n=34 in EG und KG) nötig. Unter Berücksichtigung einer 20%igen-Drop-out-Rate nach einem Jahr wurde eine absolute Teilnehmerzahl von 82 Patienten (jeweils n= 41 in EG und KG) für diese Studie angestrebt. Die Post-hoc-Analyse und Berechnung der Effekt-Größe wurden unter Verwendung des G*Power 3.1 vorgenommen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Outcomes globale Kognition, Depression und Lebensqualität analysiert. Das Alpha Level wurde für alle Analysen auf 0.05 festgelegt. Auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilks-Test geprüft. Für die Berechnung der Within-Group-Effekte von post- zu präinterventionell (Kurzzeiteffekt) wurde der t-Test für normalverteilte Daten und der Wilcoxon signed rank Test für nicht-normalverteilte Daten verwendet. Für die Analyse der Between-Group-Effekte wurden der t-Test für unabhängige Stichproben für den CERAD-Total Score (Seo et al., 2010) und den korrigierten CERAD Total Score (Chandler et al., 2005) und der Mann-Whitney U Test für QoL- AD (Logsdon et al., 1999; Logsdon et al., 2000) und GDS (Sheikh

& Yesavage, 1986) verwendet. Für die Analyse wurden jeweils die Veränderungen zwischen den Zeitpunkten post-interventionell und prä-interventionell miteinander verglichen.

Der Test auf Gruppengleichheit hinsichtlich der Baseline-Charakteristik erfolgt über einen Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney U Test für die Variablen Alter, Geschlecht, MMST-Gesamtscore und GDS und dem t-Test für unabhängige Stichproben für die Variablen Bildung (Anzahl der Schul- und Ausbildungsjahre insgesamt) und den korrigierten CERAD-Total Score nach Chandler.

Es wurde keine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf einer Per-Protocol-Analyse, nach der nur die Patientendaten ausgewertet wurden, welche die Intervention erfolgreich erhalten und sowohl an der Prä- als auch an der Posttestung teilgenommen haben. Es wurden keine Imputationen vorgenommen.

4. Ergebnisse

Zu Studienbeginn wurden 40 Patienten rekrutiert. Es ergab sich eine Screening-Failure Anzahl von n=12. Eine Ablehnung der Teilnahme zum Zeitpunkt des Screenings ergab sich nicht. Die übrigen 28 Probanden wurden nach der Eignungsprüfung randomisiert entweder der Interventionsgruppe (n=16) oder der KG (n=12) zugeteilt. Die Gesamt-Drop-out Rate der Studie lag bei 21,4% (n=6) (Abb. 3).

4.1 Stichprobenbeschreibung

Die Eigenschaften der Teilnehmer sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Insgesamt waren 80,77% der Teilnehmer männlich. Es ließen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich Alter (U= 54,500, z= -0,10, p= 0,92), Geschlecht (U= 51,000, z= -0,51, p=0,764), Anzahl der Schul- und Ausbildungsjahre insgesamt (U= 48,500, z= -0,52, p= 0,616), vergangener Zeit seit PD-Diagnose (t (20)= 1,550, p= 0,137), Hoehn & Yahr Stadium (U= 50,000, z= -0,42, p= 0,674), MMST-Gesamtscore (t (20)= -1,004, p= 0,327), CERAD Total Score nach Seo (U= 36,000, z= -1,367, p= 0,172), korrigiertem CERAD Total Score nach Chandler (U= 39,500, z= -1,13, p= 0,260) oder der Medikamentenanamnese bezüglich der Anzahl eingenommener Antidepressiva (U=49,000, z= -0,553, p= 0,580) und Antidementiva (U= 44,000, z= -0,982, p= 0,326) nachweisen. Deskriptiv hatten die Probanden der Interventionsgruppe im Mittel eine geringere Anzahl an Ausbildungsjahren. Weiterhin waren die mittleren Gesamtscores im CERAD Total Score (Seo), im für Alter, Geschlecht und Bildung korrigierten CERAD Total Score (Chandler) sowie im MMST in der Interventionsgruppe deskriptiv deutlich niedriger als in der KG (Tab. 11). Alle Probanden waren muttersprachlich deutsch.

In der Interventionsgruppe konnte eine erfolgreiche Studienteilnahme bei n=14 Probanden, in der KG bei n= 8 Probanden erreicht werden (Abb. 3).

Tabelle 11: Übersicht der Gruppencharakteristika

Demographische Daten und andere Variablen		Patienten mit PD-Demenz				p-Wert
		Interventionsgruppe (n=14)		Kontrollgruppe (n=8)		
Kategorische Variablen		n	%	n	%	
		Geschlecht	männlich	11	78,57	
weiblich	3		21,43	1	12,5	
Hoehn & Yahr Stadium	1 – 1,5	3	21,43	1	12,5	0,674
	2 – 2,5	6	42,86	3	37,5	
	3	3	21,43	1	12,5	
	4	2	14,29	3	37,5	
	5	0	0	0	0	
Einnahme von Antidementiva		10	71,43	4	50	0,326
Einnahme von Antidepressiva		7	50	3	37,5	0,580
Fortlaufende Variablen		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
		n	Median (SD)	n	Median (SD)	
Alter in Jahren		14	72 (8,34)	8	72 (3,5)	0,92
Anzahl der Schul- und Ausbildungsjahre insgesamt		14	13 (3,45)	8	14 (3,74)	0,616
CERAD Total Score (Seo)		14	52 (15,84)	8	74,5 (14,41)	0,172
Korrigierter CERAD Total Score (Chandler)		14	65,5 (15,33)	8	78 (14,71)	0,260
		n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	
MMST-Gesamtscore		14	21,29 (4,08)	8	23,13 (4,22)	0,327
Jahre seit PD-Diagnose		14	9,7 (4,3)	8	6,88 (3,9)	0,137

Abkürzungen: CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; MMST, Mini-Mental Status Test; PD, Parkinson's Disease.

4.2 Between-group-Effekte

Durch die Datenanalyse fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Verbesserung der globalen Kognition (CERAD Total Score nach Seo) von prä- nach post-interventionell; $t(20) = -0,493$, $p = 0,628$ (Tab. 12). Bei der Betrachtung des CERAD Total Scores nach Seo, ergab sich bei der Interventionsgruppe (KS) eine mittlere Differenz zwischen Prätestung und Posttestung von

MD= -1,14, (SD= 9,98), während sich bei der KG eine mittlere Differenz von MD= 1 (SD= 9,5) ergab. Auch mit Blick auf die, bezüglich Alter, Bildung und Geschlecht korrigierten, CERAD Werte nach Chandler zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Interventionsgruppe (M= -0,98, SD= 9,97) und der KG (M= 1,08, SD= 9,41); $t(20) = -0,48, p = 0,64$.

Des Weiteren stellte sich die Interventionsgruppe weder hinsichtlich der Lebensqualität (U= 53,000, $z = -0,21, p = 0,868$) noch bezüglich der depressiven Symptomatik (U= 34,000, $z = -1,53, p = 0,145$) der KG signifikant überlegen dar, wobei sich deskriptiv eine Zunahme der Depressionswerte in der Interventionsgruppe und eine Verringerung der Depressionswerte in der KG beschreiben lassen. Deskriptiv nahm außerdem die subjektive Lebensqualität der Probanden in der Interventionsgruppe ab, während sie in der KG konstant blieb.

Insgesamt gab es in der Interventionsgruppe im Vergleich zur KG deutlich weniger Studien-Drop-outs.

Tabelle 12: Ergebnisse der Between-Group-Analyse

Outcome	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Gruppenvergleich		
	Mittlere Differenz der Werte (Post - Prä)	SD	Mittlere Differenz der Werte (Post-Prä)	SD	Mittlere Differenz der Differenzen (KS - KG)	95%-KI der Differenz	p-Wert
CERAD Total Score (Seo)	-1,14	9,98	1,00	9,5	-2,14	Untere: -11,21 Obere: 6,93	0,628
CERAD Total Score (Chandler)	-0,98	9,97	1,08	9,41	-2,06	Untere: -11,1 Obere: 6,98	0,640
QoL-AD	-1,29	5,37	0	3,93	-1,29	Untere: -5,83 Obere: 3,27	0,145
GDS	1,07	2,84	-0,88	2,3	1,95	Untere: -0,52 Obere: 4,41	0,868

Abkürzungen: CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; GDS, Geriatrische Depressionsskala; KG, Kontrollgruppe; KI= Konfidenzintervall; KS, Kognitive Stimulation; QoL-AD, Quality of Life in Alzheimer's Disease; SD, Standardabweichung.

4.3 Within-group-Effekte

Die Within-group-Effekte sind in Tabelle 13 dargestellt. In beiden Gruppen konnten keine signifikanten Verbesserungen der geprüften Outcome-Variablen aufgezeigt werden.

4.3.1 Interventionsgruppe/Kognitive Stimulationstherapie

Nach dem achtwöchigen kognitiven Stimulationsprogramm ließen sich in der Interventionsgruppe keine statistisch signifikanten Verbesserungen im CERAD Total Score (Seo) ($M_{Prä} = 58,07, SD = 15,84; M_{Post} = 57,86, SD = 19,14$) nachweisen; $t(13) = 0,07, p = 0,942$.

Außerdem ergab sich kein Hinweis auf einen mittels QoL-AD gemessenen Zugewinn an Lebensqualität ($M_{\text{Prä}}= 32,68$, $SD= 6,31$; $M_{\text{Post}}= 31,57$, $SD= 7,80$); $t(13)= 0,90$, $p= 0,387$).

Auch im für Alter, Bildung, und Geschlecht korrigierten CERAD Total Score (Chandler) konnte zwischen Prätestung ($M=66,84$, $SD=15,35$) und Posttestung ($M= 65,86$, $SD= 17,77$) keine signifikante Verbesserung aufgezeigt werden; $t(13)= 0,37$, $p= 0,719$.

Im MMST zeigten sich zwischen der Prätestung ($M= 21,29$, $SD= 4,08$) und der Posttestung ($M= 21,93$, $SD= 5,77$) geringe Verbesserungen der erreichten Gesamtpunktzahl, die jedoch nicht statistisch signifikant waren; $t(13)= -0,75$, $p= 0,469$. Bei der Betrachtung der bezüglich Alter, Geschlecht und Bildung korrigierten z-Werte wird diese Entwicklung zwischen Prätestung ($M= -4,27$, $SD= 1,92$) und Posttestung ($M= -3,78$, $SD= 2,75$) noch deutlicher; $t(13)= -1,1$, $p= 0,291$.

Die Auswertung der GDS ergab keine statistisch signifikante Veränderung der Posttest-Werte ($Mdn= 2,5$, $M= 4,43$, $SD= 3,52$) im Vergleich zu den erhobenen Prätest-Werten ($Mdn= 2,5$, $M= 3,36$, $SD= 3,23$); $z= -1,37$, $p= 0,170$.

Tabelle 13: Ergebnisse der Within-group-Analyse

Outcome		Kognitive Stimulationstherapie					Bewegungstherapie				
		n	Mittelwert (SD)		Differenz (Post - Prä)	p-Wert	n	Mittelwert (SD)		Differenz (Post - Prä)	p-Wert
			Prä	Post				Prä	Post		
Normalverteilung											
CERAD Total Score (Seo) ^a	Rohwert	14	58,07 (15,84)	57,86 (19,14)	-0,21	0,942	8	66,00 (14,41)	66,63 (19,03)	+0,63	0,881
CERAD Total Score (Chandler) ^a		14	66,84 (15,35)	65,86 (17,77)	-0,98	0,719	8	73,71 (14,61)	74,79 (17,55)	+1,08	0,755
MMST ^a	Rohwert	14	21,29 (4,08)	21,93 (5,77)	+0,64	0,469	8	23,13 (4,22)	23,25 (4,30)	+0,12	0,925
	z-Wert	14	-4,27 (1,92)	-3,78 (2,75)	+0,49	0,291		-3,42 (1,86)	-3,33 (1,93)	+0,09	0,883
QoL-AD ^a		14	32,68 (6,31)	31,57 (7,8)	-1,11	0,387	8	33,00 (3,59)	33,00 (5,43)	0	1
Keine Normalverteilung		n	Median		Differenz (Post - Prä)	p-Wert	n	Median		Differenz (Post - Prä)	p-Wert
GDS ^b		14	2,5	2,5	0	0,17	8	3,5	1,5	-2	0,292

Die Tabelle stellt eine Übersicht der Ergebnisse zur Verdeutlichung der Unterschiede zwischen dem Baseline-Niveau und der Ist-Leistung nach acht Wochen Therapie dar. Unter Ausnahme der GDS bedeutet ein positives Vorzeichen in der Spalte „Differenz (Post-Prä)“ eine Verbesserung der Outcome-Variable. Ein negatives Vorzeichen bedeutet eine Verschlechterung des Outcomes. Bezüglich der GDS besteht dieser Zusammenhang genau im umgekehrten Sinne. Das Signifikanzniveau wurde auf $p=0,05$ festgelegt.

Abkürzungen: CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; GDS, Geriatrische Depressionsskala; MMST, Mini-Mental Status Test; QoL-AD, Quality of Life in Alzheimer's Disease; SD, Standardabweichung.

^a höhere Werte bedeuten eine bessere Leistung; ^b geringere Werte bedeuten eine bessere Leistung.

Abschließend zusammengefasst konnten wir bei den Probanden der kognitiven Stimulationstherapie deskriptiv einen leichtgradigen Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität beobachten, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war. Außerdem zeigte sich keine Veränderungen in der depressiven Symptomatik der Probanden.

4.3.2 Kontrollgruppe/Bewegungstraining

Die Ergebnisse in der KG (Tab. 13) waren ähnlich denen der Interventionsgruppe. Nach dem achtwöchigen Bewegungstraining konnte eine nicht statistisch signifikante Verbesserung im CERAD-Total Score nach Seo ($M_{\text{Prä}} = 66,00$ $SD = 14,41$; $M_{\text{Post}} = 66,63$, $SD = 19,03$; $t(7) = -0,16$, $p = 0,881$) festgestellt werden. Bei der Betrachtung des für Alter, Geschlecht und Bildung korrigierten CERAD Total Score nach Chandler zeigte sich eine geringe, jedoch nicht statistisch signifikante Verbesserung der Werte von Prä ($M = 73,71$, $SD = 14,61$) nach Post ($M = 74,79$, $SD = 17,55$); $t(7) = -0,33$, $p = 0,755$. Außerdem zeigte sich eine leichte nicht statistisch signifikante Verbesserung in der MMST-Gesamtpunktzahl ($M_{\text{Prä}} = 23,13$ $SD = 4,22$; $M_{\text{Post}} = 23,25$, $SD = 4,30$; $t(7) = -0,10$, $p = 0,925$), die auch nach Betrachtung der korrigierten z-Werte ($M_{\text{Prä}} = -3,42$ $SD = 1,86$;

$M_{\text{Post}} = -3,33$, $SD = 1,93$) nicht an Signifikanz gewinnt; $t(7) = -0,15$, $p = 0,883$.

Die subjektive Lebensqualität blieb über den gesamten Trainingszeitraum konstant ($M_{\text{Prä}} = 33,00$ $SD = 3,59$; $M_{\text{Post}} = 33,00$, $SD = 5,43$; $t(7) = 0,00$, $p = 1,000$).

Hinsichtlich der depressiven Symptomatik, die mittels der GDS erfasst wurde, ließ sich keine Verbesserung feststellen. Die erreichten Punktzahlen in der GDS bei der Posttestung ($Mdn = 1,50$, $M = 2,88$, $SD = 2,59$) waren nicht signifikant niedriger als die erreichten Punktzahlen im Rahmen der Prätestung ($Mdn = 3,50$, $M = 3,75$, $SD = 2,44$); $z = -1,05$ $p = 0,292$. Allerdings ließ sich deskriptiv eine Verringerung der Werte feststellen.

Zusammenfassend formuliert zeigte sich in der Bewegungstherapie-KG eine leichtgradige, nicht statistisch signifikante Verbesserung der globalen Kognition, sowie eine Stagnation der subjektiven Lebensqualität. Hinsichtlich der depressiven Symptomatik konnten wir deskriptiv eine Verbesserung der Werte feststellen, die jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant war.

4.4 Case Report

Die im Folgenden präsentierten Case Reports stellen zwei Patienten der KS-Gruppe vor, die sehr von der kognitiven Stimulationstherapie profitiert haben. Sie sind nicht die einzigen Patienten, die in grö-

ßerem Ausmaß von der Intervention profitierten, jedoch sollen anhand ihrer Fälle besonders eindrückliche Verläufe vorgestellt werden. Zusätzlich fließen in die Case Reports auch Informationen aus den, mit den Angehörigen durchgeführten, Interviews mit ein.

4.4.1 Herr L., 69 Jahre

Herr L. erhielt die PD-Diagnose des akinetisch-rigiden Typs im Alter von 64 Jahren. Der Neurologe stellte die Diagnose auf Basis der klinischen Untersuchung erweitert um zerebrale Bildgebung und DAT-Scan. Kognitive Störungen im Sinne eines MCI traten bei Herrn L. etwa zweieinhalb Jahre später auf, bevor schließlich knapp drei Jahre nach der PD-Diagnose vom Neurologen die PDD-Diagnose gestellt wurde. Herr L. ist verheiratet und lebt zusammen mit seiner Frau in einem Zwei-Personenhaushalt. Nachdem er die mittlere Reife erworben hatte, vollendete er seine Ausbildung zum Industriekaufmann. Kurz vor Diagnosestellung war Herr L. noch selbstständig in diesem Bereich tätig bis er vor fünf Jahren in Rente ging.

Der Patient hat keine relevanten Vorerkrankungen. Er nimmt L-DOPA und Benserazid 100mg/25mg als Kombinationspräparat sowie Rivastigmin Pflaster 9,5 mg zur Verbesserung der demenziellen Symptomatik ein. Unter der Medikation treten jedoch des Öfteren unerwünschte Nebenwirkungen in Form von Halluzinationen und Tagesmüdigkeit auf, die den Patienten sehr belasten. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses befand sich der Patient weder in logopädischer noch in physio- oder ergotherapeutischer Betreuung. Zudem hatte er noch nie zuvor an einem strukturierten Gedächtnistraining teilgenommen.

Prätestung

In der Prätestung zeigte sich bei Herrn L. ein globales kognitives Defizit (Abb. 4). Im MMST wurde eine deutliche Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Fähigkeiten (Pentagon) sowie der Aufmerksamkeit (rückwärts buchstabieren) und dem Gedächtnis (drei Wörter erinnern) deutlich. Insgesamt erzielte der Patient im MMST 21 Punkte.

Im Rahmen der CERAD-Plus-Testbatterie erreichte Herr L. einen Total Score (Chandler) von 38 Punkten (maximal erreichbarer Wert: 100). Auch hier befanden sich seine größten Schwächen im Bereich des Gedächtnisses (Wortliste lernen, abrufen und wiedererkennen, Wortliste Savings). Der korrigierte CERAD Total Score (Chandler) für Herrn L. betrug 51,55 Punkte.

Des Weiteren waren die exekutiven Funktionen stark eingeschränkt (Abb. 4). Für die Durchführung des TMT A benötigte der Patient weit mehr Zeit ($t_{\text{TMT-A}} = 3:54$ Minuten) als für die maximale Bearbeitungs-

zeit (3 Minuten) vorgesehen war. Der TMT B wurde nach mehreren Fehlern und subjektiver Überforderung seitens des Patienten abgebrochen. Auch die Bearbeitung des Tests Verbale Flüssigkeit „Tiere“ bereitete dem Patienten Probleme.

Herr L. fällt laut der PDD-Definitionskriterien dieser Studie, nach denen mindestens zwei Domänen der CERAD Plus-Testbatterie unterhalb von -1,5 Standardabweichungen des z-Werts liegen müssen, eindeutig in die Kategorie PDD.

Hinsichtlich einer depressiven Symptomatik fanden sich im Rahmen der Prätestung keine Auffälligkeiten. Der Patient erzielte einen normalen Score in der GDS (3/15 Punkte), sodass kein Verdacht auf eine Depression bestand.

Bei der Ermittlung der Lebensqualität mittels QoL-AD ergab sich ein Ergebnis von 39/52 Punkten. Der Patient fühlte sich vor allem durch seine kognitive Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Er beschrieb sein derzeitiges Energieniveau als „einigermaßen“, ebenso wie sein Gedächtnis und die Fähigkeit, Dinge im und um das Haus zu erledigen. Zu seiner Person war er im Allgemeinen positiv eingestellt und bezeichnete sein Leben im Gesamten als „ausgezeichnet“.

Posttestung

Herr L. war bei 15 der 16 Trainingseinheiten anwesend. Bei der Auswertung der Daten aus der Posttestung ist eine deutliche Verbesserung der globalen Kognition sichtbar (Abb. 5). Im MMST konnte sich Herr L. von 21 auf 24 Punkte verbessern und auch der CERAD Total Score (Chandler) erhöhte sich um 4 Punkte von 38 auf 42 Punkte. Der korrigierte CERAD Total Score (Chandler) stieg um 4,33 Punkte von 51,55 auf 55,88 Punkte an.

In der Aufschlüsselung der CERAD-Testbatterie in die einzelnen Untertests werden eindruckliche Verbesserungen im Bereich des Gedächtnisses sichtbar (Tab. 14). Insgesamt konnten Verbesserungen in 12 der 15 Untertests beobachtet werden.

Tabelle 14: Herr L. - Aufschlüsselung der CERAD-Testbatterie nach Untertests

CERAD-Plus Untertest	Rohwert Prätistung	Rohwert Posttestung	Differenz der Rohwerte (Post - Prä)	Differenz der z- Werte (Post - Prä)
CERAD Total Score	38	51	13	-
Verbale Flüssigkeit Tiere	7	7	0	+0,04
Boston Naming Test	11	11	0	+0,02
MMST	21	24	3	+1,33
Wortliste lernen Total	5	7	2	+0,68
Wortliste lernen: 1. Durchgang	0	2	2	+1,5
Wortliste lernen: 2. Durchgang	2	2	0	+0,04
Wortliste lernen: 3. Durchgang	3	3	0	+0,04
Wortliste Abrufen	1	3	2	+1,1
Wortliste: Intrusionen	2	0	-2	+2,13
Wortliste: Savings	34%	100%	66%	+3,98
Wortliste wiedererkennen: Diskriminabilität	89%	85%	-4%	+0,48
Figuren abzeichnen	8	7	-1	-0,53
Figuren abrufen	5	3	-2	-0,68
Figuren: Savings	63%	43%	-20%	-0,68
Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter	4	6	2	+0,65

Diese Tabelle zeigt eine Übersicht der z-Wert-Differenzen zwischen Baseline-Niveau und Post-Interventions-Niveau.
Abkürzungen: CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; MMST, Mini-Mental Status Test.

Im MMST verbesserte sich Herr L. vor allem im Bereich der Aufmerksamkeit (rückwärts buchstabieren). Die Bearbeitung dieser Aufgabe war im Rahmen der Prätistung aufgrund einer Überforderung des Patienten nicht möglich gewesen. Zur Zeit der Posttestung erreichte Herr L. 3 von 5 möglichen Punkten.

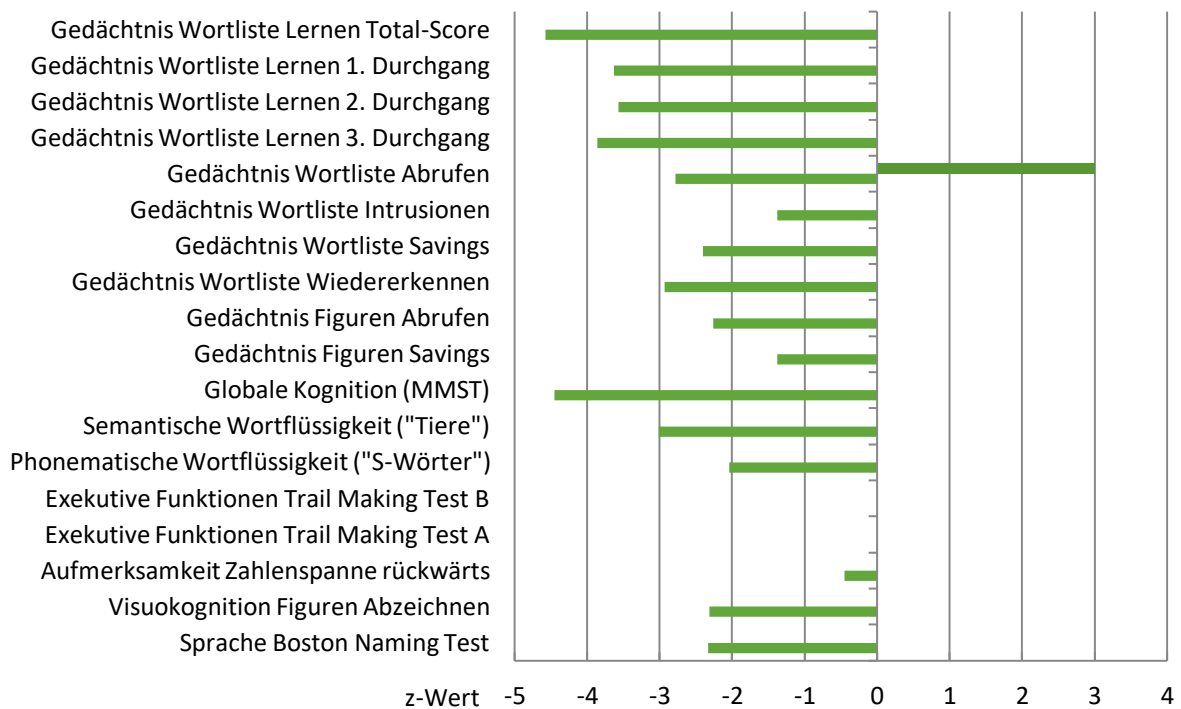


Abbildung 4: CERAD-Leistungsprofil von Herrn L. zum Zeitpunkt der Prätestung

Abgebildet sind die Ergebnisse in den einzelnen Untertests der CERAD-Testbatterie. Die z-Werte geben an, wie viele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt.

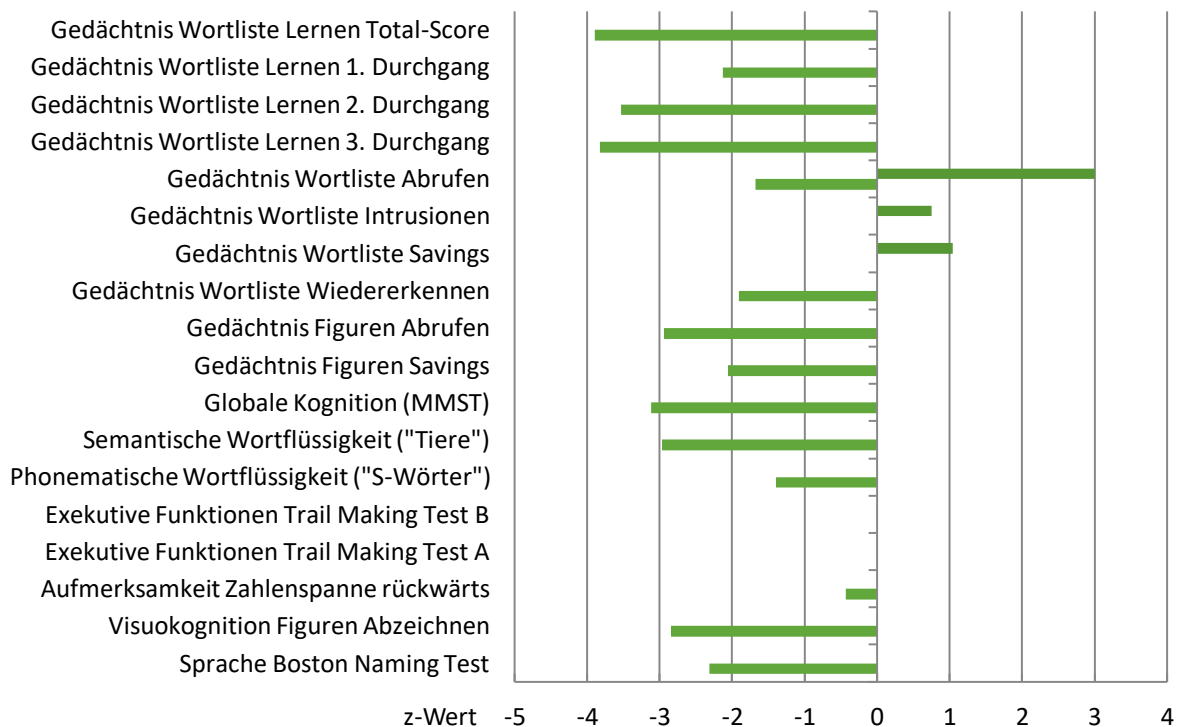


Abbildung 4: CERAD-Leistungsprofil von Herrn L. zum Zeitpunkt der Posttestung

Abgebildet sind die Ergebnisse in den einzelnen Untertests der CERAD-Testbatterie. Die z-Werte geben an, wie viele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt.

Eine leichte Verbesserung zeigte sich des Weiteren auch hinsichtlich der depressiven Symptomatik. Der mittels der GDS ermittelte Score verminderte sich um einen Punkt von 3 auf 2 Punkte.

Mit Blick auf die Lebensqualität ließ sich keine bedeutende Veränderung beobachten. Die Lebensqualität (QoL-AD) verringerte sich leicht um einen Punkt von 39 auf 38 Punkte. Eine Übersicht der Score-Entwicklung in der GDS und QoL-AD stellen die Abbildungen 6 und 7 dar.

Im Anschluss an die Interventionsphase wurde im Rahmen der Posttestung ein Interview mit der Ehefrau und Hauptpflegeperson des Patienten durchgeführt.

Darin sollten vor allem qualitative Veränderungen in Alltag und Stimmung des Patienten eruiert werden. Die Ehefrau konnte eine positive Kritik an dem Trainingsprogramm äußern. Im Vergleich zu der Prätest-Situation zeige ihr Mann zum Zeitpunkt des Interviews beispielsweise mehr Interesse an ihrer Person. Vorher sei sein Fokus zu Hause eher nur auf sich gerichtet gewesen, nun sei er jedoch vermehrt aktiv auf seine Frau zugegangen. Er habe beispielsweise für sie den Tisch gedeckt und ihr die Türe aufgehalten, sowie im Haushalt mehr Eigeninitiative gezeigt (zum Beispiel habe er unaufgefordert die Spülmaschine ausgeräumt). Diese kleinen Verbesserungen im Alltag führt die Ehefrau unter anderem auf die Trainingseinheiten zurück. Außerdem sei ihr Mann gesprächiger geworden. Er könne sich sehr gut an die Inhalte der einzelnen Therapieeinheiten erinnern und erzähle im Anschluss gerne darüber. Auch seine Stimme sei auffällig stärker und selbstsicherer geworden. Bei Besuch beteilige er sich nun wieder mehr an den Gesprächen. Diese Verhaltensveränderungen führt seine Frau vor allem auf eine Steigerung des Selbstbewusstseins durch die Trainingseinheiten zurück. Darüber hinaus profitiere ihr Mann laut ihrer Einschätzung sehr von den Erfolgserlebnissen, die er gehabt habe, nachdem ihm eine Übung gut gelungen sei. Eine negative Stimmung nach weniger gut gelungenen Trainingseinheiten konnte die Ehefrau nicht berichten. Bei der Auswertung des Stimmungsbarometers, anhand dessen die Probanden jeweils vor und nach jeder Trainingseinheit ihre aktuelle Stimmung einschätzen sollten, gab Herrn L. bei zehn Einheiten eine unveränderte, bei zwei Einheiten eine leicht verschlechterte und bei

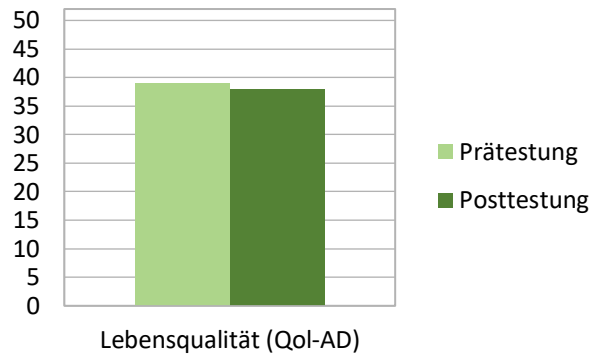


Abbildung 5: Herr L. - Gegenüberstellung der Prä- und Postwerte der der Quality of Life in Alzheimer's Disease (QoL-AD)

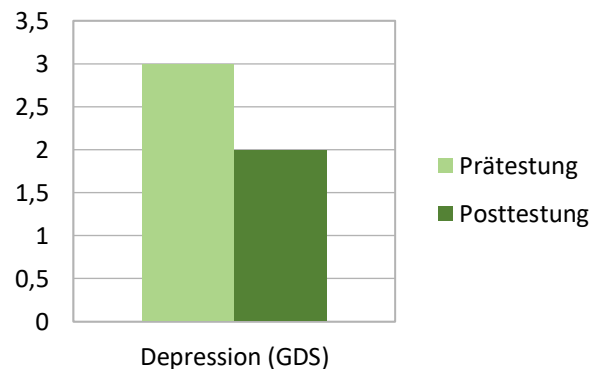


Abbildung 6: Herr L. - Gegenüberstellung der Prä- und Postwerte der Geriatrischen Depressionsskala (GDS)

drei Einheiten eine verbesserte Stimmung an. Laut der Ehefrau habe sich ihr Mann vor allem über die neuen Kontakte gefreut, die er im Rahmen des Trainingsprogramms habe knüpfen können. Im direkten Anschluss an das Training sei er stets guter Laune gewesen. Im Allgemeinen lache er seit Beginn der Interventionen häufiger und erscheine seiner Ehefrau fröhlicher. Seine Motorik habe sich während der Zeit der Studie nicht verändert.

4.4.2 Herr F., 68 Jahre

Die PD-Diagnose des Tremordominanz-Typs wurde bei Herrn F. von einem Neurologen im Jahr 2007 anhand der UK-Brain Bank Kriterien gestellt. Herr F. ist verheiratet und lebt in einem Mehr-Personenhaushalt. Er hat Pflegegrad 3 und wird rund um die Uhr von seiner Ehefrau betreut.

Nach Beendigung der Volksschule machte der Patient eine Ausbildung zum Jungwerker bei der Bundesbahn, wo er später die längste Zeit als Kundenberater arbeitete. Seit 1998 befindet er sich in Frührente. Herr F. nimmt weder eine logopädische noch eine ergotherapeutische oder physiotherapeutische Therapie in Anspruch. Allerdings nahm er bereits 2017 einmalig an einem strukturellen Gedächtnistraining teil. Zusätzlich betreibt er täglich eine halbe Stunde Nordic Walking. Bei Herrn F. sind keine relevante Vorerkrankungen bekannt. Im Rahmen seiner PD nehme er L-DOPA in unbekannter Dosierung, Safinamid 100mg und die Dopaminagonisten Piribedil 50mg und Rotigotin 12mg ein.

Prätestung

In der Prätestung fielen bei Herrn F. besonders flächendeckende Einschränkungen in den Tests der globalen Kognition auf. Er erreichte zum Zeitpunkt der Prätestung einen CERAD Total Score (Chandler) von 70 Punkten. Der korrigierte CERAD Total Score lag bei 85,02 Punkten. Die deutlichsten Einschränkungen im Rahmen der CERAD-Testbatterie bestanden in den Kategorien der Visuokognition (Figuren abzeichnen) und des Gedächtnisses (Figuren abrufen, MMST und Wortliste lernen) (Abb. 8). Im MMST erreichte der Proband 21 Punkte, was einem z-Wert von -4,33 entspricht und somit deutlich unter dem an Alter, Geschlecht und Bildung angeglichenen Normwert liegt.

Obwohl bei ihm nie offiziell eine PDD festgestellt wurde, fällt auch Herr F. laut der PDD-Definitionskriterien dieser Studie (vgl. Kapitel 7.1.1) eindeutig in die Kategorie der PDD.

Bei der Betrachtung der Depressionswerte ergab sich bei erzielten 1/15 Punkten keinerlei Hinweis auf das Vorliegen einer Depression. Im QoL-AD erreichte der Patient eine Gesamtpunktzahl von 25/52. Besonders belastet fühle er sich von seinem aktuellen körperlichen Gesundheitszustand, den er, ebenso wie sein Gedächtnis und sein aktuelles Energieniveau, als „schlecht“ bezeichnete. Seine momentane Wohnsituation, die finanzielle Situation und seine Ehe bezeichnete er als „einigermaßen“.

Sein Leben im Gesamten empfindet er als „einigermaßen“, wohingegen er seine Person in der Gesamtheit als „gut“ wahrnimmt.

Posttestung

Herr F. war bei 13 der 16 Trainingseinheiten anwesend. Auch bei ihm zeigte sich eine eindruckliche Verbesserung zwischen den Ergebnissen der Prä- und denen der Posttestung (Abb. 9). In besonderem Maße profitierten die Gedächtnisleistungen. Im CERAD Total Score (Chandler) ergab sich eine Verbesserung um 7 Punkte, von 70 auf 77 Punkte. Im korrigierten CERAD Total Score betrug das Ausmaß der Verbesserung 7,33 Punkte. Die erreichte Punktzahl stieg von 85,02 auf 92,35 Punkte.

Bei der Aufschlüsselung der CERAD-Testbatterie ergaben sich Verbesserungen in 10 der 15 Untertests (Tab. 15).

Zu den Bereichen mit der deutlichsten Verbesserung gehören bei Herrn F. die Visuokognition (Figuren abzeichnen) und das Gedächtnis (MMST, Wortliste Lernen, Wortliste wiedererkennen) (vgl. Tab. 15). Im MMST konnte sich Herr F. von 21 auf 27 Punkte steigern, was einem z-Wert von -1,39 (vorher -4,33) entspricht.

Tabelle 15: Herr F. - Aufschlüsselung der CERAD-Testbatterie nach Untertests

CERAD-Plus Untertest	Rohwert Prätestung	Rohwert Posttestung	Differenz der Rohwerte (Post - Prä)	Differenz der z- Werte (Post - Prä)
CERAD Total Score	70	77	7	-
Verbale Flüssigkeit Tiere	25	24	-1	-0,15
Boston Naming Test	14	13	-1	-0,76
MMST	21	27	6	+2,94
Wortliste lernen Total	12	19	7	+2,26
Wortliste lernen: 1. Durchgang	1	3	2	+1,5
Wortliste lernen: 2. Durchgang	6	8	2	+1,54
Wortliste lernen: 3. Durchgang	5	8	3	+2,5
Wortliste Abrufen	6	4	-2	-0,89
Wortliste: Intrusionen	5	3	-2	+0,5
Wortliste: Savings	120%	50%	-70%	-4,74
Wortliste wiedererkennen: Diskriminabilität	95%	100%	5%	+1,65
Figuren abzeichnen	5	7	2	+1,05
Figuren abrufen	3	4	1	+0,44
Figuren: Savings	60%	57%	-3%	-0,08
Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter	8	12	4	+1,03

Diese Tabelle zeigt eine Übersicht der z-Wert-Differenzen zwischen Baseline-Niveau und Post-Interventions-Niveau.
Abkürzungen: CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; MMST, Mini-Mental Status Test.

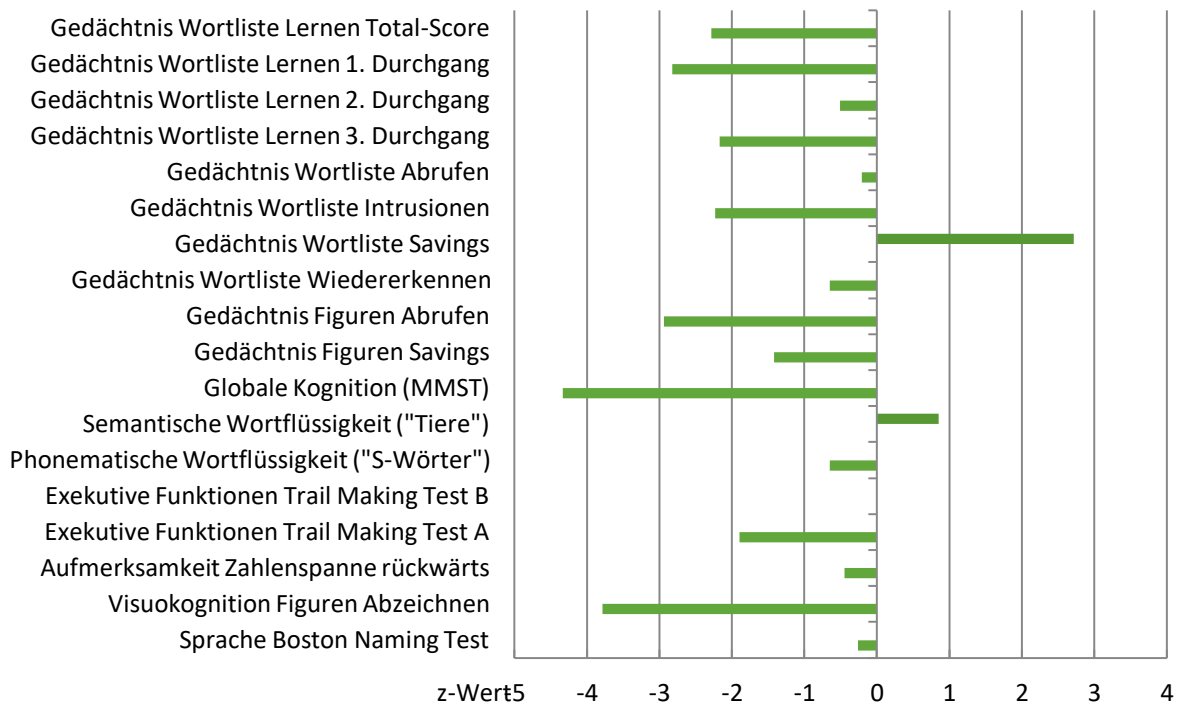


Abbildung 7: CERAD-Leistungsprofil von Herrn F. zum Zeitpunkt der Prätestung

Abgebildet sind die Ergebnisse in den einzelnen Untertests der CERAD-Testbatterie. Die z-Werte geben an, wie viele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt.

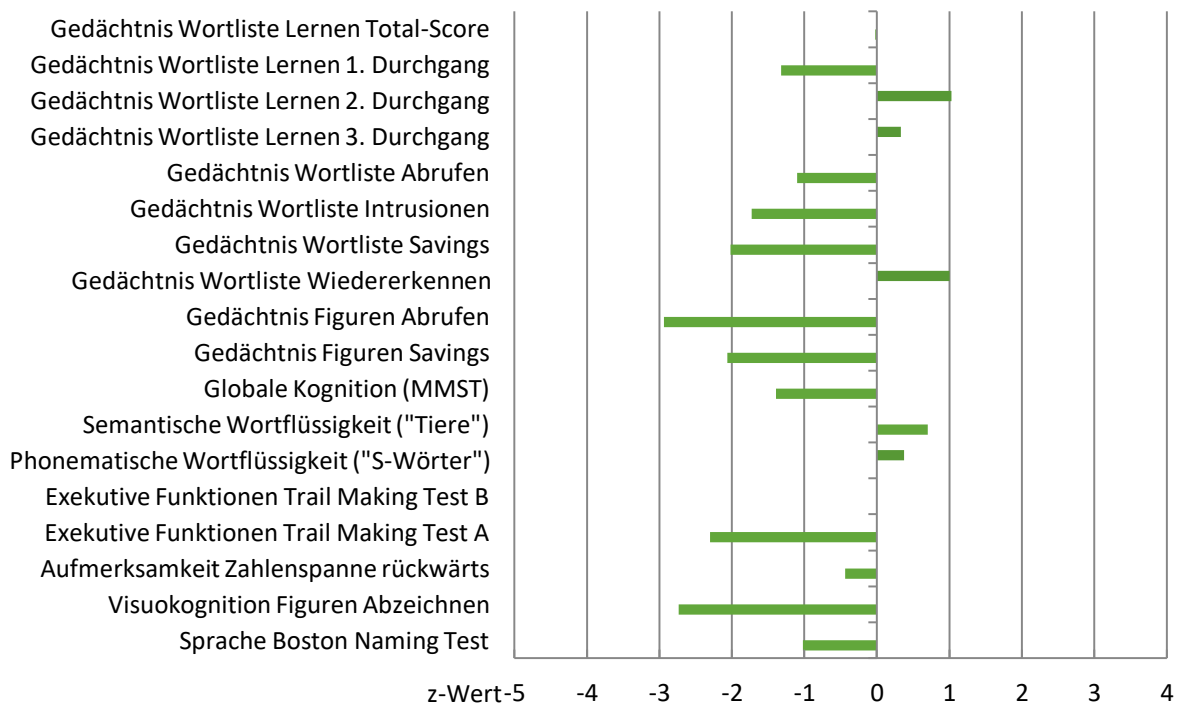


Abbildung 8: CERAD-Leistungsprofil von Herrn F. zum Zeitpunkt der Posttestung

Abgebildet sind die Ergebnisse in den einzelnen Untertests der CERAD-Testbatterie. Die z-Werte geben an, wie viele Standardabweichungen der Skalenwert über oder unter dem erwarteten Wert liegt.

Die Depressionswerte blieben im Vergleich zur Prätestung unverändert, sodass weiterhin kein Hinweis auf eine Depression besteht. Der erreichte Gesamtwert im QoL-AD stieg um 3 Punkte von 25 auf 28 Punkte an. Eine Übersicht der Score-Entwicklung in der GDS und QoL-AD stellen die Abbildungen 10 und 11 dar.

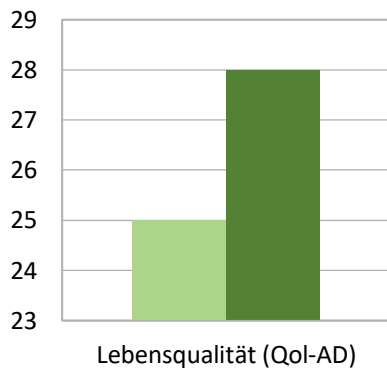


Abbildung 9: Herr F. - Gegenüberstellung der Prä- und Postwerte der der Quality of Life in Alzheimer's Disease (QoL-AD)

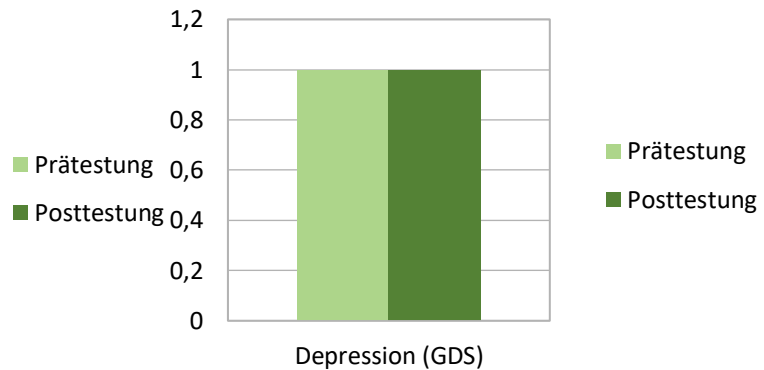


Abbildung 10: Herr F. - Gegenüberstellung der Prä- und Postwerte der Geriatrischen Depressionsskala (GDS)

In dem im Anschluss an die Interventionsphase durchgeführten Interview wurde die Ehefrau von Herrn F. befragt. Als Hauptpflegeperson nimmt sie die Betreuung ihres Mannes vor allem psychisch-emotional als sehr belastend wahr. Ihr Mann sei früher sehr offen und aktiv gewesen. Damals habe er von sich aus gerne Kontakt aufgenommen, sei jetzt jedoch komplett verändert. Er schlafe viel, sei zurückgezogen, unterhalte sich kaum mit ihr und verhalte sich teilweise sogar paranoid. Die Ehefrau beschreibt die Teilnahme ihres Mannes an dem Interventionsprogramm als persönlich entlastend. So habe sie auch einmal Zeit für sich gehabt, was sie als förderlich für die Beziehung erachte. Weiterhin empfand sie es als besonders positiv, dass ihr Ehemann den Alltag durch die Trainingseinheiten für einige Zeit hinter sich lassen und etwas Neues erleben konnte. Herr F. erreichte die Trainingsstätte selbstständig nach eineinhalbstündiger Fahrt mit Bus und Bahn. Die Stimmung nach der ersten Sitzung sei auffallend positiv gewesen. Bei den darauffolgenden Sitzungen gab es laut Ehefrau weniger Äußerungen zum Trainingsprogramm, da er sich nach der langen Fahrt oftmals nicht mehr an die Trainingsinhalte erinnern konnte. Bei der Betrachtung des von dem Probanden vor und nach jeder Trainingseinheit ausgefüllten Stimmungsbarometers zeigte sich eine tendenziell verbesserte Stimmung nach der Intervention. Den Übungsleitern gegenüber erwähnte der Patient, dass er sich teilweise von den Übungen unterfordert gefühlt habe.

Insgesamt konnte die Ehefrau, im Vergleich zu der Situation vor Beginn der Intervention, keine bedeutenden Veränderungen ihres Ehemanns benennen. Dennoch würde sie eine erneute Teilnahme ihres Mannes an dem Trainingsprogramm unterstützen und habe das Programm bereits weiterempfohlen.

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die potenziellen Effekte von KS auf die globale Kognition, die depressive Symptomatik und die Lebensqualität von PDD-Patienten aufzuzeigen. Obwohl bei einzelnen Probanden der KS-Gruppe Verbesserungen in den Outcome-Variablen festgestellt werden konnten und vor allem in der Einzelfallbetrachtung eindrucksvolle Effekte sichtbar waren, erreichte keine der Veränderungen die Schwelle der statistischen Signifikanz.

5.1 Diskussion der Fragestellung

Für die Interpretation der Ergebnisse sollte bedacht werden, dass es sich bei der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie auch bei subjektiv wahrgenommenen Qualitäten wie Stimmung (depressive Symptomatik) und Lebensqualität um Leistungen und Konstrukte handelt, die mitunter stark von der Tagesform abhängig sind. Sowohl die Prätestung als auch die Posttestung stellen nur Momentaufnahmen dar. Darüber hinaus erfolgte bei der Auswertung der Daten keine Berücksichtigung des Trainingserfolges, im Sinne der Kontrolle einer regelmäßigen und konsequenten Teilnahme an den Trainingseinheiten. Bedingt durch die geringe Stichprobengröße besteht diesbezüglich großes Potenzial für Verzerrungen durch Probanden, die an dem Programm nur unzureichend teilgenommen haben und bei denen daher kein Effekt zu erwarten ist.

Globale Kognition

In Bezug auf die globale Kognition boten die Probanden der KS-Gruppe zum Zeitpunkt der Posttestung ein im Vergleich zum Zeitpunkt der Prätestung leicht erniedrigtes kognitives Leistungsniveau, wohingegen in der KG eine leichte Verbesserung der Kognition festgestellt werden konnte. Wenngleich dieser Gruppenunterschied nicht signifikant war, stehen diese Ergebnisse im Widerspruch zur aktuellen Studienlage (Folkerts et al., 2018; Leroi et al., 2019). Basierend auf bisherigen Studienergebnissen konnte, trotz bisher fehlender statistischer Signifikanz, zuverlässig eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit unter KS aufgezeigt werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass KS bei PDD-Patienten potenziell effektiv ist.

Vor diesem Hintergrund sollte daher diskutiert werden, dass eine fehlende Verbesserung der Kognition nicht pauschal gegen die Wirksamkeit von KS bei PDD-Patienten spricht. Da es sich bei allen eingeschlossenen Patienten um Demenzpatienten handelt, ist schon krankheitsbedingt von einer progredienten Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit auszugehen. Somit ist es möglich, dass trotz fehlender Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, ein positiver Effekt im Sinne einer Prolongation ebendieses progredienten Leistungsabfalls, durch KS erreicht werden konnte. Da sich im Nachhinein

jedoch nicht feststellen lässt, welches Ausmaß der Leistungsverlust des einzelnen Patienten ohne die Therapie gehabt hätte, ist es schwierig eine konkrete Aussage über einen potenziell protektiven Effekt der KS zu treffen. Um diese Hypothese untersuchen zu können, ist ein Studiendesign mit einer passiven Kontrollgruppe nötig.

Die Annahme, dass KS bei PDD-Patienten potenziell wirksam ist, wird in unserer Studie vor allem durch die Beobachtungen auf Ebene der Einzelfallbetrachtung unterstützt. Bei einigen Patienten konnten deutliche Verbesserungen, sowohl in den kognitiven als auch in den neuropsychiatrischen Outcomes gezeigt werden.

Ein weiterer zu diskutierender Punkt ist die Vergleichbarkeit der bereits existierenden Studien. Für diese ist von Bedeutung, ob bei den bisher existierenden Studien Unterschiede in der Baseline-Charakteristik oder dem Interventionsprogramm vorliegen, die möglicherweise zu einem unterschiedlichen Ansprechen der Patienten auf die kognitive Stimulationstherapie führen. Leroi et al. verwendeten beispielsweise ein anderes Interventionsprogramm (CST) als in dieser Studie, welches außerdem über einen deutlich längeren Zeitraum durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden in die Studie, neben PDD-Patienten (n=40) auch PD-MCI- (n=15) und DLB-Patienten (n=21) eingeschlossen, sodass ein direkter Gruppenvergleich mit der hiesigen Interventionsgruppe schwerfällt (Leroi et al., 2019).

Da besonders die Ergebnisse der Pilotstudie von Folkerts et al. Anlass zu dieser Studie gaben (Folkerts et al., 2018), soll im Folgenden ausführlich auf mögliche Gründe für das Abweichen von diesen Ergebnissen eingegangen werden.

In der Pilotstudie konnten Folkerts et al. bei zwölf Heimpatienten mit PDD mittels KS eine deutliche Verbesserung der globalen Kognition erreichen. Für die kognitive Stimulationstherapie verwendeten sie das Programm NV Sinnreich PD. Ihre Ergebnisse verfehlten dabei nur knapp die Schwelle der statistischen Signifikanz ($p=0,060$) (Folkerts et al., 2018). Bei Vergleich der Gruppencharakteristika der Pilotstudie und unserer Studie fällt ein deutlicher Unterschied im Grad der Demenz auf. Während die Patienten der Pilotstudie zum Zeitpunkt der Prätestung im Mittel einen CERAD Total Score von 35,50 Punkten aufwiesen und damit eher an einer moderaten Demenz litten, lag bei den Patienten unserer Studie eher eine leichte Demenz mit einem durchschnittlichen CERAD Total Score von 58,07 Punkten vor. Der Cut-Off-Wert für kognitive Einschränkungen liegt im MMST bei 26 von 30 Punkten, sodass auch dieser Wert, der bei unseren Patienten im Mittel bei 21,29 Punkten lag, eher auf eine leichte Demenz hindeutet. Basierend auf Erfahrungen aus der Praxis mit Nicht-PD-Demenzen wird KS zwar sowohl für Patienten mit moderater als auch mit leichter Demenz empfohlen (Folkerts et al., 2017; Spector et al., 2008), jedoch scheint sich die optimale Wirksamkeit von KS vor allem im Bereich der moderaten Demenz zu entfalten (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016). Patienten mit MCI oder einer leichten

Demenz neigen unter reiner KS eher zu einer Unterforderung. Da es für die Wirksamkeit kognitiver Interventionen allerdings von zentraler Bedeutung ist, einer Über- oder Unterforderung der Patienten entgegenzuwirken, scheint es besonders im Anfangsstadium der Demenz ratsam zu sein, eine Kombinationstherapie aus KS und KT anzuwenden, um eine möglichst hohe Passgenauigkeit zu erreichen. Vor diesem Hintergrund sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die Patienten dieser Studie von Teilen des Stimulationsprogramms nicht ausreichen gefordert werden konnten. Diese Vermutung bestätigt sich durch einige Aussagen, die einzelne Patienten gegenüber den Übungsleitern äußerten und laut denen sie sich durch die Übungen unterfordert fühlten (Kapitel 8.4.2). Mit dem Ziel ebendieses Problem im besten Fall gar nicht erst aufkommen zu lassen, erhält das Konzept der personalisierten Medizin (PM) seit einiger Zeit immer mehr Aufmerksamkeit. PM strebt eine Behandlung des Patienten unter Einbeziehung individueller Gegebenheiten an. Die Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten erfolgt dabei vor allem über Prädiktionsanalysen, auf die in Kapitel 9.3 eingegangen wird.

Depression und Lebensqualität

In dieser Studie konnte hinsichtlich der depressiven Symptomatik bei den Patienten der Interventionsgruppe keine Veränderung durch KS aufgezeigt werden, wie dies beispielsweise in der Pilotstudie (Folkerts et al., 2018) und in einer weiteren Studie mit nicht-PD-Demenzpatienten möglich war (Folkerts et al., 2017). Unsere Ergebnisse stimmen damit mit den Resultaten des Cochrane Reviews von Woods und Kollegen überein, in dem bei Demenzpatienten ebenfalls kein Einfluss auf das Depressionsniveau festgestellt werden konnte (Woods et al., 2012).

Demgegenüber ließ sich in der KG eine Verminderung der depressiven Symptomatik feststellen, wobei hier berücksichtigt werden muss, dass die Patienten der KG mit durchschnittlich 3,5/15 Punkten in der GDS einen höheren Ausgangswert hatten als die Patienten der Interventionsgruppe mit im Mittel 2,5/15 Punkten. Da der Cut-off für eine leichte Depression bei < 5 / $5+$ liegt, waren beide Gruppen zum Zeitpunkt der Prätestung hinsichtlich depressiver Symptomatik unauffällig. Aus diesem Grund ist ein Vergleich zu den Patienten der Pilotstudie, die zum Zeitpunkt der Prätestung mit einem mittleren GDS Score von 8,5 Punkten eine leichte bis moderate Depression aufwiesen mit Vorsicht anzustellen. Ebenso wie im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit, waren die Patienten der Pilotstudie wesentlich mehr von einer depressiven Symptomatik beeinträchtigt. Daher liegt auch in diesem Fall eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben von Verbesserungen in dieser Studie darin, dass Patienten mit einem höheren Ausgangswert merklicher von der KS profitieren als Patienten mit einem niedrigen Ausgangswert.

Bezüglich der Lebensqualität konnten ebenfalls keine Verbesserungen durch KS aufgezeigt werden. Im Gegensatz zum Cochrane Review von Woods et al., in dem ein positiver Effekt auf die Lebensqualität

von nicht-PD-Demenzpatienten beschrieben wurde (Woods et al., 2012), fanden wir bei unseren Patienten eine geringe und nicht statistisch signifikante Verschlechterung der subjektiven Lebensqualität um 1,1 Punkte in der QoL-AD. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der Pilotstudie, die ebenfalls keine Verbesserung der Lebensqualität aufzeigte (Folkerts et al., 2018).

Sowohl hinsichtlich der depressiven Symptomatik als auch der Lebensqualität sollte weiterhin bedacht werden, dass es sich um subjektiv wahrgenommene Konstrukte handelt und die in den Testungen erhobenen Werte nur Momentaufnahmen darstellen. Dadurch ergibt sich ein mitunter hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von tagesformabhängigen Befindlichkeiten. Um eine konkrete Aussage treffen zu können, erscheint es sinnvoll, die Inhalte der Trainingstagebücher mit in die Ergebnisanalyse einfließen zu lassen, um vor allem hinsichtlich der depressiven Symptomatik einen besseren Überblick über die Entwicklung der Outcomes zu erlangen.

Insgesamt gibt es im Bereich der KS nur wenige Studien, in denen nicht-kognitive Outcomes berücksichtigt werden (Kalbe et al., 2018). Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen nötig, um den potenziellen Effekt von KS auf nicht-kognitive Variablen wie die depressive Symptomatik und Lebensqualität besser evaluieren zu können.

Stichprobenumfang

Die Schwierigkeit bei der Rekrutierung einer ausreichend großen Stichprobe begründete sich einerseits in der zeitlichen Begrenzung der Studie und andererseits in den umfangreichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Da die Patienten aus dem ambulanten Sektor rekrutiert wurden, war die Erreichbarkeit ein problematischer Faktor. Es stellte sich als schwierig heraus, die geplante Anzahl an Patienten in einem relativ kurzen Zeitraum zu rekrutieren, obwohl die Anzahl der potenziell zu rekrutierenden Patienten durch die Multizentralität der Studie bereits erhöht war. Vor allem Kiel und Tübingen hatten aufgrund ihres sehr hohen Einzugsgebietes Schwierigkeiten bei der Rekrutierung. Aber auch alle anderen Zentren blieben weit unter der geplanten Teilnehmerzahl. Zusätzlich handelte es sich bei einem Großteil der Probanden um geriatrische Patienten, sodass auch Faktoren wie Multimorbidität, Anfahrt und das hohe Alter der meisten Angehörigen, welche einen enormen Teil zur erfolgreichen Teilnahme beitrugen, entscheidend waren und berücksichtigt werden mussten. Des Weiteren musste aufgrund der Multimorbidität und des geriatrischen Hintergrundes der Patienten von einer gewissen Anzahl an Drop-outs ausgegangen werden, die im Vergleich zu Studien mit jüngeren oder gesünderen Patienten erhöht ist. Aufgrund der genannten Aspekte stellte es eine Herausforderung dar, eine ausreichend große Anzahl an Probanden zu rekrutieren und die Drop-out Rate zu minimieren. So gelang es uns nur knapp ein Drittel (28 Patienten) des ursprünglich geplanten Stichprobenumfangs von 82 Probanden zu randomisieren.

Die umfangreichen Einschlusskriterien führten außerdem zu mehreren Screening-Failures, bei denen der Patient meist kognitiv zu fit war (MMST >25 Punkte) und die Einschlusskriterien dadurch knapp verfehlte. An dieser Stelle sollen die Einschlusskriterien daher noch einmal kritisch hinterfragt werden. Hierbei wird insbesondere auf die Operationalisierung der Demenz mittels des MMST eingegangen. Obwohl der MMST zu den klinisch am häufigsten angewandten Tests für die Feststellung kognitiver Einschränkungen und die Einschätzung des Schweregrads einer Demenz gehört, weisen neuere Erkenntnisse auf eine erniedrigte Sensitivität des MMST im Vergleich zu anderen Tests wie beispielsweise dem Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) hin (Ciesielska et al., 2016). Außerdem wird der MMST häufig als diagnostisches Mittel missverstanden. Aufgrund von Floor- und Ceiling-Effekten ist er dafür jedoch nicht geeignet, sondern stellt lediglich ein Screening-Instrument dar. Des Weiteren weist er nur eine limitierte Sensitivität für kognitive Veränderungen auf (Sheehan, 2012). Bei Untersuchungen speziell im PD-Bereich konnte sogar festgestellt werden, dass der MMST weder für das MCI noch für die PDD ein adäquates Screening-Instrument darstellt (Breder et al., 2017; Hoops et al., 2009). Unter diesen Umständen sollte überlegt werden, ob der Einsatz des MMST im Rahmen dieser Studie, in der bereits geringgradige Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit relevant waren, angemessen war.

Akzeptabilität und Toleranz der Probanden gegenüber dem Interventionsprogramm

Vor Beginn der Studie wurde mit einer Drop-out Rate von 20% gerechnet. Diese Zahl konnte bestätigt werden. Die Drop-out Rate der Studie lag bei 21,4 % (n=6). Vier der sechs Drop-out-Probanden waren der KG zugeteilt. Dabei schied ein Patient noch vor Interventionsstart, zwei weitere während des Interventionszeitraumes und ein Proband nach Abschluss der Intervention jedoch vor der Durchführung der Posttestung aus. In der KS ereignete sich ein Abbruch der Teilnahme noch vor Interventionsstart und ein weiterer im Interventionsverlauf.

Outcome-Variablen

Das primäre Outcome dieser Studie war die globale Kognition. Als sekundäre Outcome-Variablen wurden außerdem Depression und Lebensqualität untersucht. Vor dem Hintergrund der PM sollte jedoch die Priorisierung der Outcomes diskutiert werden. Dabei muss vor allem berücksichtigt werden, welche Outcomes die höchste Priorität für die Patienten haben. Um dies herauszufinden, ist der Einsatz sogenannter Patient Reported Outcome Measures (PROMs) möglich, die in Kapitel 9.3 näher erläutert werden.

5.2 Limitationen und Stärken der Studien

Als Limitation dieser Studie muss zuerst die geringe Stichprobengröße genannt werden, aufgrund derer keine endgültige Aussage hinsichtlich klinischer Relevanz und Implikationen getroffen werden kann. Des Weiteren besteht aufgrund des geringen Stichprobenumfangs in Kombination mit dem niedrigen Signifikanzniveau ($p=0,05$) die Gefahr, potenziell signifikante Veränderungen zu übersehen.

Darüber hinaus werden im Rahmen dieser Arbeit nur die Kurzeiteffekte aufgezeigt, die auf den Veränderungen zwischen Prätestung und Posttestung basieren. Die Datenerhebung der Studie ist jedoch noch nicht beendet, da zusätzlich die Follow-Up-Testungen nach 3 und 12 Monaten durchgeführt werden. Die Auswertung der Langzeiteffekte durch die Analyse der Follow-Up-Daten ist demnach noch ausstehend und hat das Potenzial deutlichere Gruppenunterschiede aufzuzeigen sowie weitere Within-Group Effekte aufzuzeigen.

Auch ergeben sich Limitationen durch das Studiendesign. Wie bereits in Kapitel 8.1 angeschnitten, konnte aufgrund der aktiven KG kein Vergleich zu Patienten mit unveränderter Therapie gezogen werden. In der Arbeit mit Demenzpatienten, bei der ohnehin von einer krankheitsbedingten progredienten kognitiven Verschlechterung auszugehen ist, ist es wichtig festzustellen, ob die KS im Vergleich zu TAU eine Konservierung der kognitiven Leistungsfähigkeit erwirken kann. So kann sichergestellt werden, dass positive Effekte der KS nicht überlagert werden.

Eine besondere Stärke unserer Studie ergibt sich demgegenüber vor allem durch das randomisiert kontrollierte Studiendesign, das dem Goldstandard in der medizinischen Forschung entspricht. Dieses Design bildet die beste Grundlage für den empirischen Nachweis einer Therapiewirksamkeit. Auch die Berücksichtigung der CONSORT-Richtlinien bei der Berichterstattung kann als weitere Stärke aufgeführt werden. Zusätzlich wurde durch die Verblindung der Auswerter die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse minimiert.

Besonders herausgestellt werden sollte außerdem die Anwendung des PD-spezifischen Trainingsprogrammes NV Sinnreich PD (vgl. Kapitel 7.3.1), welches in der Pilotstudie bereits erfolgreich getestet wurde und das aufgrund seiner Krankheitsspezifität einen weiteren wichtigen Vorteil im Vergleich zu anderen Arbeiten darstellt (Folkerts et al., 2018).

Außerdem ergibt sich durch die besonders umfangreichen Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 7.1) eine einheitliche und spezifische Probandengruppe.

5.3 Implikationen für zukünftige Studien und die Klinik

Wie in Kapitel 5.3 erläutert, ist die aktuelle Studienlage zum Einsatz von KS in der PDD-Therapie bisher noch unzureichend und nicht eindeutig. Um die Wirksamkeit von KS auf die kognitiven Funktionen von PDD-Patienten weiter zu untersuchen, sind daher zusätzliche Studien in diesem Bereich nötig. Auf Grundlage der in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse lassen sich einige Implikationen für die weitere Forschung und Praxis ableiten.

Implikationen für zukünftige Studien

Vor dem Hintergrund der in Kapitel 9.2 aufgezeigten Limitationen ist es sinnvoll, die Ergebnisse dieser Studie noch einmal kritisch zu betrachten.

Deskriptiv konnten sowohl bei der Within-group- als auch bei der Between-group-Analyse Veränderungen festgestellt werden, die jedoch in keinem der Fälle statistisch signifikant waren. Dies kann an der sehr geringen Stichprobengröße liegen, die daher in weiteren Studien möglichst ausgeweitet werden sollte.

Außerdem war es nicht möglich beim Vergleich der Prä- und Postwerte die Qualität der Therapieteilnahme (z.B. totale Anwesenheit bei den Übungseinheiten, aktives Einbringen in den Gruppenspielen, etc.) zu berücksichtigen. So ist es beispielsweise möglich, dass eine fehlende Verbesserung der Outcomes bei den Probanden auf eine unvollständige Trainingsteilnahme zurückzuführen ist. Es wird jedoch nicht einfach sein, diesen Faktor in zukünftigen Studien zu modulieren, da das Durchschnittsalter der Patienten, deren Multimorbidität sowie die körperlichen Einschränkungen eine ausnahmslos vollständige Teilnahme an allen Übungseinheiten sehr erschweren. Eine wichtige Möglichkeit für weitere Studien wäre dennoch die Berücksichtigung der Anzahl wahrgenommener Sitzungen, um bei Therapieerfolg bzw. -versagen Rückschlüsse auf die Trainingsteilnahme ziehen zu können.

Weiterhin ist, wie bereits in Kapitel 9.1 erwähnt, für zukünftige Studien ein Design mit einer passiven Kontrollgruppe vorteilhaft. Hierdurch kann der krankheitsbedingte Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit aufgezeigt werden und potenziell protektive Effekte von KS können besser dargestellt werden. Möglich wäre in diesem Zusammenhang auch ein dreiarmliges Studiendesign mit einer Interventionsgruppe und einer aktiven sowie passiven KG.

Darüber hinaus sollten in zukünftigen Studien sensitivere Messinstrumente zur Anwendung kommen, die es ermöglichen, sowohl eine kognitive Leistungsminderung als auch geringe Verbesserungen der kognitiven Funktionen frühzeitig sichtbar zu machen. Wie in Kapitel 9.1 beschrieben, weist der MMST bei PD-MCI- und PDD-Patienten beispielsweise eine mangelnde Sensitivität sowohl in Bezug auf das

Erkennen von kognitiven Einschränkungen als auch hinsichtlich der Veränderungen der kognitiven Leistung auf. Vor dem Hintergrund alternativer Messinstrumente ist auch eine Miteinbeziehung von Biomarkern (z.B. BDNF) oder strukturellem und funktionellem Brain-imaging denkbar, um die kognitive Leistungsfähigkeit umfassender darstellen zu können. Durch die Kombination verschiedener Instrumente können außerdem tagesformabhängige Schwankungen besser herausgefiltert werden. Zusätzlich kann überlegt werden, mehrere Zwischentests einzuführen, um ein ganzheitlicheres Bild zu bekommen und die Entwicklung des einzelnen Patienten über den gesamten Interventionszeitraum besser aufzeigen zu können.

Einen weiteren Punkt, den es in künftigen Studien zu berücksichtigen gilt, stellen Messinstrumente für Patienten zentrierte Outcomes (Patient Reported Outcome Measures, PROs; Patient Reported Experience Measures, PREMs) dar.

Durch die Erfassung von PROMs und PREMs können Vorteile von KS aufgezeigt werden, die nicht primär eine Verbesserung der globalen Kognition betreffen. Beispielsweise sind die Effekte von KS auf nicht-kognitive Variablen wie Lebensqualität und Depression bis heute noch weitgehend unklar, da sie in den meisten bisherigen RCTs nicht berücksichtigt wurden (Kalbe et al., 2018). Weiterhin ist es interessant zu erfahren, wie KS von den Patienten erlebt wird und inwiefern sich unter der Intervention der subjektive Gesundheitszustand verändert. Eines der wichtigsten Ziele in diesem Zusammenhang ist außerdem in Erfahrung zu bringen, welche Outcomes die größte Relevanz für die Patienten haben. Mithilfe dieser Erkenntnis können wichtige sekundäre „softe“ Variablen, wie beispielsweise der Spaßfaktor, die Gruppendynamik oder das Gemeinschaftsgefühl in den Trainingsgruppen identifiziert werden und in der weiteren Forschung berücksichtigt werden.

Abschließend soll noch einmal auf die Prädiktionsanalysen eingegangen werden, die im Rahmen der PM zunehmend an Bedeutung gewinnen. Das Ziel von Prädiktionsanalysen ist es, unter Berücksichtigung patientenspezifischer Informationen eine Aussage über einen möglichen Therapieerfolg zu treffen. Dabei fließen sowohl soziodemographische als auch neuropsychiatrische, klinische und genetische Variablen mit in die Analyse ein. Um das Konzept der PM auch in der PDD-Therapie und speziell im Bereich der kognitiven Therapieansätze realisieren zu können, sind Studien nötig, mit deren Hilfe eben diese Prädiktoren identifiziert werden können. Für diese Art von Berechnungen ist jedoch eine ausreichend große Stichprobe nötig, die mindestens zehn Probanden pro zu untersuchendem Prädiktor bieten kann.

Generell sind die Analysemöglichkeiten unserer Daten mit dieser Arbeit noch nicht ausgeschöpft. Um eine gezieltere Aussage zu Wirksamkeit und Langzeiteffekten treffen zu können ist die Miteinbeziehung der Follow-Up Daten sinnvoll.

Implikationen für die Klinik

Auch wenn durch diese Studie kein signifikanter Effekt durch KS bei PDD-Patienten aufgezeigt werden konnte, wurde in zahlreichen früheren Studien große Evidenz für die Wirksamkeit von KS bei Demenzpatienten gefunden (z.B. Folkerts et al., 2017; Folkerts et al., 2018; Lin et al., 2018; Woods et al., 2012). Aus diesem Grund wird KS auch von der DGN in der aktuellen S3-Leitlinie für alle Demenzpatienten empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016).

An dieser Stelle soll deshalb überlegt werden, wie KS erfolgreich an den einzelnen Patienten herangebracht werden kann.

Die wohl wichtigste Voraussetzung, die es zu erfüllen gilt, ist die ausreichende Aufklärung sowohl auf Seiten des Patienten als auch auf Seiten des Arztes zu erreichen. Patienten sollten möglichst bald nach Diagnosestellung alle nötigen Informationen zu KS als Therapieoption erhalten und auch Ärzte sollten sowohl im stationären als auch im ambulanten Setting über KS als leitliniengerechten Behandlungsansatz informiert sein.

Vorteilhaft sind auch Trainingsprogramme, die von Arzt und Patient im ambulanten oder häuslichen Setting angewandt werden können. Hierfür sind z.B. PC- oder Tablet-basierte Programme geeignet (Kapitel 4). An der Entwicklung und Verbesserung solcher Programme sollte weiterhin geforscht werden. Vor allem im ambulanten und häuslichen Setting ist es außerdem von großer Bedeutung, die Angehörigen der Patienten mit in die Behandlung einzubeziehen. Dies ist für die Realisierbarkeit der häuslichen Therapie unerlässlich und unterstützt zusätzlich die Arzt-Patienten-Kommunikation.

Zudem sollte, basierend auf Kosten-Effektivitäts-Analysen, eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen angestrebt werden, um möglichst vielen Patienten den Zugang zu KS zu ermöglichen.

5.4 Fazit und Ausblick

Bisher wissen wir, dass KS bei Demenzpatienten eine wirksame Therapie zur Verbesserung und Konservierung kognitiver Funktionen darstellt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2016). Im Bereich der PDD mangelte es bislang an einheitlichen Studien, die eine zuverlässige Aussage bezüglich der Wirksamkeit zulassen würden (Orgeta et al., 2020). Aufgrund der Studien mit nicht-PD-Demenzpatienten kann jedoch von einer Wirksamkeit ausgegangen werden, die auch in aktuellen Studien mit PDD-Patienten bereits bestätigt werden konnte (Folkerts, et al., 2018; Leroi et al., 2019).

In der vorliegenden Arbeit konnten wir keinen signifikanten Effekt von KS auf kognitive oder nicht-kognitive Variablen (Depression und Lebensqualität) aufzeigen. Dies mag zum einen an dem sehr geringen Stichprobenumfang und zum anderen an den verwendeten Messinstrumenten (mangelnde Sensitivität

des MMST im PD-Bereich) und der Gruppencharakteristik liegen, da unsere Daten darauf hinweisen, dass sich der Einsatz von KS vor allem für Patienten mit moderater Demenz eignet.

Generell findet sich in der aktuellen Studienlage leider nur eine mangelnde Vergleichbarkeit der Studien, die sich unter anderem in weitreichenden Unterschieden hinsichtlich der Gruppencharakteristik begründet. KS zeigt in der PDD-Behandlung jedoch weiterhin großes Potenzial und sollte als mögliche Behandlungsoption in Betracht gezogen werden. Aus diesem Grund ist weitere Forschung in diesem Bereich von großer Bedeutung. Die Indikation für weitere Forschung kann dabei sowohl auf Basis der Erkenntnisse aus Studien mit nicht-PD-Demenzpatienten als auch auf rezenten Studien mit PDD-Patienten gestellt werden.

-

6. Literaturverzeichnis

- Aarsland, D. (Januar 2016). Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord.*, 22 Suppl 1, S. 144-148. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.034.
- Aarsland, D., Ballard, C., Walker, Z., Bostrom, F., Alves, G., Kossakowski, K., . . . Londos, E. (2010). Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 8(7), S. 613-618. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70146-2.
- Aarsland, D., Brønnick, K., & Fladby, T. (August 2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 11(4), S. 371-378. doi: 10.1007/s11910-011-0203-1.
- Aebi, C. (2002). *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie*. Universität Basel.
- Aguirre, E., Spector, A., Streater, A., Hoe, J., Woods, B., & Orrell, M. (2018). *Kognitive Stimulationstherapie. Ein evidenzbasiertes Gruppenprogramm für Menschen mit Demenz. Aufbaukurs mit Querverweisen zum Basiskurs*. Dortmund: verlag modernes lernen.
- Aguirre, E., Woods, R. T., Spector, A., & Orrell, M. (Januar 2013). Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Res Rev*, 12(1), S. 253-262. doi: 10.1016/j.arr.2012.07.001.
- Bahar-Fuchs, A., Clare, L., & Woods, B. (August 2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review. *Alzheimers Res Ther.*, 5(4), S. 35. doi:10.1186/alzrt189
- Baller, G., Kalbe, E., Kaesberg, S., & Kessler, J. (2009). *NEUROvitalis. Ein neuropsychologisches Gruppenprogramm zur Förderung der geistigen Leistungsfähigkeit*. Köln: ProLog.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., . . . Braak, H. (November 2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130(11), S. 2770-2788. doi: 10.1093/brain/awm056.

- Bohnen, N. I., Müller, M. L., Zazhevsy, N., Koeppe, R. A., Bogan, C. W., Kilbourn, M. R., . . . Albin, R. L. (Juni 2011). Leucoaraiosis, nigrostriatal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain*, *134*(8), S. 2358–2365. doi:10.1093/brain/awr139
- Bosboom, J. L., Stoffers, D., & Wolters, E. C. (Oktober 2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, *111*(10-11), S. 1303-1315. doi: 10.1007/s00702-004-0168-1.
- Boutron, I., Moher, D., Altman, D. G., Schulz, K. F., & Ravaud, P. (März 2008). Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med*, *148*(4), S. 295-309. doi: 10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00008.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2006). Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson - Induziert ein neurotropes Pathogen die Erkrankung? *Forschung Frankfurt*, S. 26-33.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, *24*(2), S. 197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- Braak, H., Rüb, U., Jansen Steur, E. N., Del Tredici, K., & de Vos, R. A. (2005). Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*, *64*(8), S. 1404-1410. doi: 10.1212/01.WNL.0000158422.41380.82.
- Breder, R., Leite, M. A., Pinto, J. A., Cavalcante, I. P., Pessoa, B. L., & Neves, M. A. (2017). Low Sensitivity of the Mini-Mental State Examination for Cognitive Assessment of Brazilian Patients With Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, *30*(6), S. 311-315. doi: 10.1177/0891988717731826.
- Brockmann, K., Srulijes, K., Hause, A., Schulte, C., Csoti, I., Gasser, T., & Berg, D. (2011). GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology*, *77*(3), S. 276-280. doi: 10.1212/WNL.0b013e318225ab77.
- Brockmann, K., Srulijes, K., Pflederer, S., Hauser, A., Schulte, C., Maetzler, W., . . . Berg, D. (2015). GBA-associated Parkinson's disease: Reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Mov Disord*, *30*(3), S. 407-411. doi: 10.1002/mds.26071.

- Bronstein, J. M., Tagliati, M., Alterman, R. L., Lozano, A. M., Volkmann, J., Stefani, A., . . . DeLong, M. R. (2011). Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: an Expert Consensus and Review of Key Issues. *Arch Neur*, *68*(2), S. 165. doi: 10.1001/archneurol.2010.260.
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Salsone, M., Donzuso, G., Chiriaco, C., Realmuto, S., . . . Quattrone, A. (2014). Neurofunctional correlates of attention rehabilitation in Parkinson's disease: an explorative study. *Neurol Sci*, *35*(8), S. 1173-1180.
- Chandler, M. J., Lacritz, L. H., Hynan, L. S., Barnard, H., Allen, G., Deschner, M., . . . Cullum, C. M. (2005). A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology*, *65*(1), S. 102-106. doi: 10.1212/01.wnl.0000167607.63000.38.
- Chaudhuri, R. K., Healy, D. G., & Schapira, A. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, *5*(3), S. 235-245. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
- Chou, K. L., Evatt, M., Hinson, V., & Kompoliti, K. (2007). Sialorrhoea in Parkinson's disease: A review. *MovDisord*, *22*(16), S. 2306-2313. doi: 10.1002/mds.21646.
- Ciesielska, N., Sokołowski, R., Mazur, E., Podhorecka, M., Polak-Szabela, A., & Kędziora-Kornatowska, K. (2016). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol*, *50*(5), S. 1039-1052. doi: 10.12740/PP/45368.
- Cruise, K. E., Bucks, R. S., Loftus, A. M., Newton, R. U., Pegoraro, R., & Thomas, M. G. (2011). Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol*, *129*(1), S. 13-19. doi: 10.1155/2020/3257623.
- De Lau, L. M., Verbaan, D., Marinus, J., & van Hilten, J. J. (2014). Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat Disord*, *20*(6), S. 613-616. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.030.
- Dennis, W., Dickson, M. D., Roy, O., & Weller, M. D. (2011). *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*: Second Edition. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781444341256>
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), D. G. (2016). S3-Leitlinie »Demenzen« (Langversion).

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), D. G. (2016). *S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Langversion)*.
- Díez-Cirarda, M., Ibarretxe-Bilbao, N., Peña, J., & Ojeda, N. (2018). Neurorehabilitation in Parkinson's Disease: A Critical Review of Cognitive Rehabilitation Effects on Cognition and Brain. *Neural Plast.* doi:10.1155/2018/2651918
- Díez-Cirarda, M., Ojeda, N., Peña, J., Cabrera-Zubizarreta, A., Lucas-Jiménez, O., Gómez-Esteban, J. C., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Long-term effects of cognitive rehabilitation on brain, functional outcome and cognition in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 25(1), S. 5-12. doi: 10.1111/ene.13472.
- Dixon, L., Duncan, D., Johnson, P., Kirkby, L., O'Connell, H., Taylor, H. J., & Deane, K. (2009). Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Review (3):CD002813*. doi: 10.1002/14651858.CD002813.pub2.
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., . . . Tanner, C. M. (Januar 2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), S. 384-386. doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
- Driver, J. A., Logroscino, G., Gaziano, J. M., & Kurth, T. (2009). Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*, 72(5), S. 423-438. doi: 10.1212/01.wnl.0000341769.50075.bb.
- Duarte Folle, A., Paul, K., Bronstein, J., Keener, A., & Ritz, B. (2019). Clinical progression in Parkinson's disease with features of REM sleep behavior disorder: A population-based longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*, 62, S. 105-111. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.01.018
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R., Broe, G. A., . . . Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, 22(16), S. 2314–2324. doi: 10.1002/mds.21844.
- Duncan, R. P., & Earhart, G. M. (2012). Randomized Controlled Trial of Community-Based Dancing to Modify Disease Progression in Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair*, 26(2), S. 132-143. doi: 10.1177/1545968311421614.

- Edwards, J. D., Hauser, R. A., O'Connor, M. L., Valdes, E., Zesiewicz, T. A., & Uc, E. Y. (2013). Randomized trial of cognitive speed of processing training in Parkinson disease. *Neurology*, *81*(15), S. 1284-1290. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a823ba.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., . . . Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, *22*(12), S. 1689-1707. doi: 10.1002/mds.21507.
- Erickson, K. I., Hillman, C., Stillman, C. M., Ballard, R. M., Bloodgood, B., Conroy, D. E., & Powell, K. E. (2019). Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med Sci Sports Exerc*, *51*(6), S. 1242-1251. doi: 10.1249/MSS.0000000000001936.
- Fahn, S., & Elton, R. L. (1987). UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Macmillan Healthcare Information*, S. 153–163, 293–304. doi: 10.1111/j.1365-2648.2010.05313.x
- Folkerts, A. K., & Kalbe, E. (2017). Kognitive Interventionen zur Therapie kognitiver Störungen bei Morbus Parkinson: ein praxisorientierter Überblick. *Neurol Rehabil*, *23*(2), S. 161–171.
- Folkerts, A. K., Dorn, M. E., Roheger, M., Maassen, M., Koerts, J., Tucha, O., . . . Kalbe, E. (2018). Cognitive Stimulation for Individuals with Parkinson's Disease Dementia Living in Long-Term Care: Preliminary Data from a Randomized Crossover Pilot Study. *Parkinsons Dis*. doi:10.1155/2018/8104673
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Psychiatr Res*, *12*(3), S. 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- García-Casal, J. A., Loizeau, A., Csipke, E., Franco-Martín, M., Perea-Bartolomé, M. V., & Orrell, M. (2017). Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis. *Aging Ment Health*, *21*(5), S. 454-467. doi: 10.1080/13607863.2015.1132677.
- Gayed, I., Joseph, U., Fanoous, M., Wan, D., Schiess, M., Ondo, W., & Won, K. (2015). The impact of DaTscan in the diagnosis of Parkinson disease. *Clin Nucl Med*, *40*(5), S. 390-393. doi: 10.1097/RLU.0000000000000766.

- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., . . . LaPelle, N. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 22(1), S. 41-47. doi: 10.1002/mds.21198.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23(15), S. 2129-2170. doi: 10.1002/mds.22340.
- Guttuso, T. J., Bergsland, N., Hagemeyer, J., Lichter, D. G., Pasternak, O., & Zivadinov, R. (2018). Substantia Nigra Free Water Increases Longitudinally in Parkinson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 39(3), S. 479-484. doi: 10.1002/mds.27730.
- Hagovská, M., Dzvonič, O., & Olekszyová, Z. (2017). Comparison of Two Cognitive Training Programs With Effects on Functional Activities and Quality of Life. *Res Gerontol Nurs*, 10(4), S. 172-180. doi: 10.3928/19404921-20170524-01.
- Hara, T., Nakamura, K., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakahara, Y., Suzuki-Migishima, R., . . . Mizushima, N. (2006). Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*, 441(7095), S. 885–889. doi: 10.1038/nature04724.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *Wechsler Memory Scale – Revised Edition, German Edition. Manual*. Bern: Huber.
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 33(6), S. 599-614. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x.
- Herzog, J., & Deuschl, G. (2010). Tiefe Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 81(6), S. 669-679. Doi: 10.1007/s00115-010-2938-3.
- Hilker, R., Benecke, R., Deuschl, G., Fogel, W., Kupsch, A., Schrader, C., . . . Lange, M. (2009). Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson- Syndrom. *Der Nervenarzt*, 80(6), S. 646-655. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a000506>.

- Hindle, J. V., Petrelli, A., Clare, L., & Kalbe, E. (2013). Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*, *28*(8), S. 1034-1049. doi: 10.1002/mds.25377.
- Hindle, J., Watermeyer, T., Roberts, J., Brand, A., Hoare, Z., Martyr, A., & Clare, L. (2018). Goal-orientated cognitive rehabilitation for dementias associated with Parkinson's disease—A pilot randomised controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, *33*(5), S. 718-728. doi: 10.1002/gps.4845.
- Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*(5), S. 433-434. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
- Hollmann, W., & Strüder, H. (2004). Gehirn und Sport- Standards der Sportmedizin. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, *54*(9), S. 265-266.
- Hong, J. Y., Oh, J. S., Lee, I., Sunwoo, M. K., Ham, J. H., Lee, J. E., . . . Presynaptic dopamine depletion predicts levodopa-i. (2014). Presynaptic dopamine depletion predicts levodopa-induced dyskinesia in de novo Parkinson disease. *Neurology*, *82*(18), S. 1597-1604. doi: 10.1212/WNL.0000000000000385.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(21), S. 1738-1745. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47.
- Hou, L., Chen, W., Liu, X., Qiao, D., & Zhou, F. M. (2017). Exercise-Induced Neuroprotection of the Nigrostriatal Dopamine System in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*, *9*, S. 358. doi:10.3389/fnagi.2017.00358
- Hufschmidt, A., Lücking, C. H., Rauer, S., & Glocker, F. X. (2017). *Neurologie compact*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Huntley, J. D., Gould, R. L., Liu, K., Smith, M., & Howard, R. J. (2015). Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open*, *5*(4). doi:10.1136/bmjopen-2014-005247
- Jellinger, A. (1991). Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Molecular and chemical neuropathology*, *14*(3), S. 153–197. doi: 10.1007/BF03159935.

- Kalbe, E., & Folkerts, A. K. (2016). Kognitives Training bei Parkinson-Patienten – eine neue Therapieoption? *Fortschr NeurolPsychiatr*, *84*(1), S. 24–35. doi: 10.1055/s-0042-100724
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*, *11*, S. 79-92. doi: 10.1159/000341998.
- Kelly, M. E., Loughrey, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., Walsh, C., & Brennan, S. (2014). The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, *15*, S. 28-43. doi: 10.1016/j.arr.2014.02.004.
- Kenborg, L., Rugbjerg, K., Lee, P., Ravnskjaer, L., Christensen, J., Ritz, B., & Lassen, C. F. (2015). Head injury and risk for Parkinson disease Results from a Danish case-control study. *Neurology*, *84*(11), S. 1098-1103. doi: 10.1212/WNL.0000000000001362.
- Kraytsberg, Y., Kudryavtseva, E., McKee, A. C., Geula, C., Kowall, N. W., & Khrapko, K. (2006). Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons. *Nat Genet*, *38*(5), S. 518-520. doi: 10.1038/ng1778.
- Kurz, A. F., Leucht, S., & Lautenschlager, N. T. (2011). The clinical significance of cognition-focused interventions for cognitively impaired older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*, *23*(9), S. 1364-1375. doi: 10.1017/S1041610211001001.
- Kurz, A. F., Pohl, C., Ramsenthaler, M., & Sorg, C. (2008). Cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, *24*(2), S. 163-168. doi: 10.1002/gps.2086.
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., . . . Burn, D. J. (2014). Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*, *20*(10). doi:10.1016/j.parkreldis.2014.07.004.
- Lee, P., Bordelon, Y., Bronstein, J., & Ritz, B. (2012). Traumatic brain injury, paraquat exposure, and their relationship to Parkinson disease. *Neurology*, *79*(20), S. 2061-2066. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f28.
- Lemke, M. R. (2004). Depression und Parkinson-Krankheit. *Psychoneuro*, *30*(8), S. 426-433. doi: 10.1055/s-2004-833661

- Leroi, I., Harbishettar, V., Andrews, M., McDonald, K., Byrne, E. J., & Burns, A. (2012). Carer burden in apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 27(2), S. 160-166. doi: 10.1002/gps.2704.
- Leroi, I., Vatter, S., & McCormick, S. A. (2019). Parkinson's-adapted cognitive stimulation therapy: a pilot randomized controlled clinical trial. *Ther Adv Neurol Disord*. doi:10.1177/1756286419852217.
- Leung, I. H., Walton, C. C., Hallock, H., Lewis, S. J., Valenzuela, M., & Lampit, A. (2015). Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 85(21), S. 1843-1851. doi: 10.1212/WNL.0000000000002145.
- Li, F., Harmer, P., Fitzgerald, K., Ekstrom, E., Stock, R., Galver, J., . . . Batya, S. S. (2012). Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, 366(6), S. 511-519. doi: 10.1056/NEJMoa1107911.
- Lieberman, A. (2006). Depression in Parkinson's disease – a review. *Acta Neurol Scand*, 113(1), S. 1-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x.
- Liesk, J., Hartogh, T., & Kalbe, E. (2015). Kognitive Stimulation und Musikintervention bei stationär versorgten Menschen mit Demenz. Eine Pilotstudie, Probleme und Perspektiven. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 48(3), S. 275-281.
- Lin, H. C., Yang, Y. P., Cheng, W. Y., & Wang, J. J. (2018). Distinctive effects between cognitive stimulation and reminiscence therapy on cognitive function and quality of life for different types of behavioural problems in dementia. *Scand J Caring Sci*, 32(2), S. 594-602. doi: 10.1111/scs.12484.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, 26(10), S. 1814-1824. doi: 10.1002/mds.23823.
- Lloyd, K. G., Davidson, L., & Hornykiewicz, O. (1975). The neurochemistry of Parkinson's disease: effect of L-dopa therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 195(3), S. 453-464.

- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., & Teri, L. (2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med*, *64*(3), S. 510-519. doi: 10.1097/00006842-200205000-00016.
- Logsdon, R., Gibbons, L., McCurry, S., & Teri, L. (1999). Assessing quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. *J Ment Health Aging*, *5*, S. 21-32. doi: 10.1097/00006842-200205000-00016.
- Lotzke, D., Ostermann, T., & Bussing, A. (2015). Argentine tango in Parkinson disease – a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*, *15*(226). doi:10.1186/s12883-015-0484-0.
- Lücking, C. B., Dürr, A., Bonifati, V., Vaughan, J., De Michele, G., Gasser, T., . . . Brice, A. (2000). Association between Early-Onset Parkinson's Disease and Mutations in the Parkin Gene. *N Eng J Med*, *342*(21), S. 1560-1567. doi: 10.1056/NEJM200005253422103.
- Marsden, C. D., & Park, J. D. (1976). "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet*, *1*(7954), S. 292-296.
- Masuhr, K. F., Masuhr, F., & Neumann, M. (2013). *Duale Reihe Neurologie* (7. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Middelstädt, J., Folkerts, A. K., Baller, G., Kaesberg, S., Petrelli, A., Kessler, J., Kalbe, E. (2020). *NEUROvitalis sinnreich. Ein wissenschaftlich fundiertes kognitives Stimulationsprogramm für Menschen mit leichter bis mittelgradiger Demenz*. Köln: Prolog.
- Middelstädt, J., Folkerts, A. K., Blawath, S., & Kalbe, E. (2016). Cognitive Stimulation for People with Dementia in Long-TermCare Facilities: Baseline Cognitive Level Predicts Cognitive Gains. *J Alzheimers Dis*, *54*(1), S. 253–268. doi: 10.3233/JAD-160181.
- Miller, K. M., Okun, M. S., Fernandez, H. F., Jacobson IV, C. E., Rodriguez, R. L., & Bowers, D. (2007). Depression symptoms in movement disorders: Comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord*, *22*(5), S. 666-672. doi: 10.1002/mds.21376.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*(8), S. 1239-1245. doi: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95.

- Oertel, W. H., Deuschl, G., & Poewe, W. (2012). *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Olanow, C. W., & Prusiner, S. B. (2009). Is Parkinson's disease a prion disorder? *Proc Natl Acad Sci USA*, *106*(31), S. 12571-12572. doi: 10.1073/pnas.0906759106.
- Orgeta V, McDonald KR, Poliakoff E, Hindle JV, Clare L, Leroi I. Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 26;2(2):CD011961. doi: 10.1002/14651858.CD011961.pub2.
- Orrell, M., Yates, L., Leung, P., Kang, S., Hoare, Z., Whitaker, C., . . . Orgeta, V. (2017). The impact of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: A randomised controlled trial. *PLoS Med*, *14*(3). doi:10.1371/journal.pmed.1002269.
- Österreichische Parkinson Gesellschaft. (2013). Leitlinien zur Behandlung der Parkinson-Krankheit. *Neurologisch*.
- Ou, R., Guo, X., Wei, Q., Cao, B., Yang, J., Song, W., . . . Shang, H. (2015). Prevalence and clinical correlates of drooling in Parkinson disease: a study on 518 Chinese patients. *Parkinsonism Relat Disord*, *21*(3), S. 211-215. doi: 10.1007/s00455-020-10102-5.
- Petrelli, A., Kaesberg, S., Barbe, M. T., Timmermann, L., Fink, G. R., Kessler, J., & Kalbe, E. (2014). Effects of cognitive training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Relat Disord*, *20*(11), S. 1196–1202. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.023.
- Petrelli, A., Kaesberg, S., Barbe, M. T., Timmermann, L., Rosen, J. B., Fink, G. R., . . . Kalbe, E. (2015). Cognitive training in Parkinson's disease reduces cognitive decline in the long term. *Eur J Neurol*, *22*(4), S. 640-647. doi: 10.1111/ene.12621.
- Poewe, W. (1998). Adjuncts to levodopa therapy: dopamine agonists. *Neurology*, *50*(6), S. 23-26. doi: 10.1212/wnl.50.6_suppl_6.s23.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Neurology*, *56*(2), S. 173-181. doi: 10.1002/ana.20160.

- Ravina, B., Camicioli, R., Como, P. G., Marsh, L., Jankovic, J., Weintraub, D., & Elm, J. (2007). The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, *69*(4), S. 342-347. doi: 10.1212/01.wnl.0000268695.63392.10.
- Reeve, A., Simcox, E., & Turnbull, D. (2014). Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev*, *14*, S. 19-30. doi: 10.1016/j.arr.2014.01.004.
- Reginold, W., Duff-Canning, S., Meaney, C., Armstrong, M. J., Fox, S., Rothberg, B., . . . Marras, C. (2013). Impact of mild cognitive impairment on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *36*(1-2), S. 67-75. doi: 10.1159/000350032.
- Rolinski, M., Fox, C., Maidment, I., & McShane, R. (2012). Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3):CD006504. doi: 10.1002/14651858.
- Sanuki, T., & Isshiki, N. (2009). Overall Evaluation of Effectiveness of Type II Thyroplasty for Adductor Spasmodic Dysphonia. *Laryngoscope*, *117*(12), S. 2255-2259. doi: 10.1097/MLG.0b013e31814684fa.
- Sapir, S., Ramig, L., & Fox, C. (2008). Speech and swallowing disorders in Parkinson disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, *16*(3), S. 205-210. doi: 10.1097/MOO.0b013e3282febd3a.
- Schuepbach, W. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., . . . Deuschl, G. (2013). Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med*, *368*(7), S. 610-622. doi: 10.1056/NEJMoa1205158.
- Schwab, R. S., & England, A. C. (1968). Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease. *Third Symposium on Parkinson's Disease, Royal College of Surgeons in Edinburgh*.
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Lee, J. H., Choo, I. H., Kim, J. W., Kim, S. G., . . . Woo, J. I. (2010). Total scores of the CERAD neuropsychological assessment battery: validation for mild cognitive impairment and dementia patients with diverse etiologies. *Am J Geriatr Psychiatry*, *18*(9), S. 801-809. doi: 10.1159/000356725.
- Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S. H., Katzenschlager, R., . . . Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, *3*, S. 42-80.

- Shannon, K. M., Keshavarzian, A., Mutlu, E., Dodiya, H. B., Daian, D., Jaglin, J. A., & Kordower, J. H. (2012). Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(6), S. 709-715. doi: 10.1002/mds.27602.
- Sheehan, B. (2012). Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord*, 5(6), S. 349–358. doi: 10.1177/1756285612455733.
- Sheikh, J., & Yesavage, J. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist*, 5, S. 165–173.
- Sidransky, E., Nalls, M., Aasly, J., Aharon-Peretz, J., Annesi, G., Barbosa, E., . . . Ziegler, S. G. (2009). Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 361(17), S. 1651-1661. doi: 10.1056/NEJMoa0901281.
- Sitzer, D. I., Twamley, E. W., & Jeste, D. V. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 114(2), S. 75-90. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00789.x.
- Skriver, K., Roig, M., Lundbye-Jensen, J., Pingel, J., Helge, J. W., Kiens, B., & Nielsen, J. B. (2014). Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers. *Neurobiol Learn Mem*, 116, S. 46-58. doi:10.1016/j.nlm.2014.08.004.
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., & Orrell, M. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 183(3), S. 248-254. doi: 10.1192/bjp.183.3.248.
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., & Orrell, M. (2012). *Kognitive Anregung (CST) für Menschen mit Demenz. Evidenzbasiertes Praxis- und Gruppenhandbuch*. Bern: Hogrefe, vorm. Hans Huber.
- Spector, A., Woods, B., & Orrell, M. (2008). Cognitive stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 8(5), S. 751-757. doi: 10.1586/14737175.8.5.751.
- Speelman, A. D., van Nimwegen, M., van de Warrenburg, B. P., & Petzinger, G. M. (2011). How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nature Reviews Neurology*, 7(9), S. 528-534. doi: 10.1038/nrneurol.2011.107.

- Spielman, J., Ramig, L. O., Mahler, L., Halpern, A., & Gavin, W. J. (2007). Effects of an Extended Version of the Lee Silverman Voice Treatment on Voice and Speech in Parkinson's Disease. *Am J Speech Lang pathol*, *16*(2), S. 95-107. doi: 10.1044/1058-0360(2007/014).
- Tanaka, K., Quadros, A. C., Santos, R. F., Stella, F., Gobbi, L. T., & Gobbi, S. (2009). Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain Cogn*, *69*(2), S. 435-441. doi: 10.1016/j.bandc.2008.09.008.
- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., . . . Langston, J. W. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*, *119*(6), S. 866-872. doi: 10.1289/ehp.1002839.
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., . . . Ives, N. (2012). Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, *11*(7):CD002817. doi: 10.1002/14651858.CD002817.pub2.
- Voon, V., Krack, P., Lang, A. E., Lozano, A. M., Dujardin, K., Schüpbach, M., . . . Moro, E. (2008). A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, *131*(10), S. 2720–2728. doi: 10.1093/brain/awn214.
- Wang, H. F., Yu, J. T., Tang, S. W., Jiang, T., Tan, C., Meng, X. F., & Tan, L. (2015). Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *86*(2), S. 135-143. doi: 10.1136/jnnp-2014-307659.
- Watanabe, H., Hara, K., Ito, M., Katsuno, M., & Sobue, G. (2018). New Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: MDS-PD Criteria. *Brain Nerve*, *70*(2), S. 139-146. doi: 10.11477/mf.1416200966.
- Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F. C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., & Knecht, S. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem*, *87*(4), S. 597-609. doi: 10.1016/j.nlm.2006.11.003.
- Wittchen, H., Jacobi, F., Klose, M., & Ryl, L. (2010). Depressive Erkrankungen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 51*, S. 19. Robert-Koch-Institut (RKI) in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt (Hrsg.).

Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982-1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 17(1), S. 37-49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.

Zetuský, W. J., Jankovic, J., & Pirozzolo, F. J. (1985). The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology*, 35(4), S. 522-526. doi: 10.1212/wnl.35.4.522.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kognitive Interventionen zur Therapie kognitiver Störungen bei PD: ein praxisorientierter Überblick (modifiziert nach Folkerts & Kalbe, 2017).....	48
Abbildung 2: Studiendesign (modifiziert nach Folkerts et al., 2018).....	56
Abbildung 3: CONSORT Flussdiagramm (modifiziert nach Boutron et al., 2008).....	60
Abbildung 4: CERAD-Leistungsprofil von Herrn L. zum Zeitpunkt der Posttestung.....	78
Abbildung 5: Herr L. - Gegenüberstellung der Prä- und Postwerte der der Quality of Life in Alzheimer´s Disease (QoL-AD)	79
Abbildung 6: Herr L. - Gegenüberstellung der Prä- und Postwerte der Geriatrischen Depressionsskala (GDS)	79
Abbildung 7: CERAD-Leistungsprofil von Herrn F. zum Zeitpunkt der Prätestung	82
Abbildung 8: CERAD-Leistungsprofil von Herrn F. zum Zeitpunkt der Posttestung.....	82
Abbildung 9: Herr F. - Gegenüberstellung der Prä- und Postwerte der der Quality of Life in Alzheimer´s Disease (QoL-AD).....	83
Abbildung 10: Herr F. - Gegenüberstellung der Prä- und Postwerte der Geriatrischen Depressionsskala (GDS)	83

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Manuelle Standard-Untersuchungen zur PD-Diagnostik	28
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr (Hoehn & Yahr, 1967).....	30
Tabelle 3: Aufbau der UPDRS (Fahn & Elton, 1987).....	31
Tabelle 4: Schwab & England – ADL-Skala (Schwab & England, 1968)	33
Tabelle 5: Substanzklassen, Wirkstoffe und unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der medikamentösen Parkinson-Therapie	36
Tabelle 6: Kurzbeschreibung kognitionsbasierter Interventionen (Folkerts & Kalbe, 2017)	43
Tabelle 7: NEUROvitalis Sinnreich: Aufbau einer Programmeinheit (Middelstädt et al., 2020).....	47
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien	59
Tabelle 9: Outcomes, Testinstrumente und Messzeitpunkte	63
Tabelle 10: Berechnung des CERAD-Total Scores nach Chandler (Chandler et al., 2005) und	67
Tabelle 11: Übersicht der Gruppencharakteristika	71
Tabelle 12: Ergebnisse der Between-Group-Analyse.....	72
Tabelle 13: Ergebnisse der Within-group-Analyse.....	73
Tabelle 14: Herr L. - Aufschlüsselung der CERAD-Testbatterie nach Untertests	77
Tabelle 15: Herr F. - Aufschlüsselung der CERAD-Testbatterie nach Untertests.....	81