

Aus der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

BIG Training bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung
Ergebnisse des 4-Monats follow-up einer kontrollierten Vergleichsstudie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Almut Ebersbach
aus Siegen

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz.Dr.med. G. Ebersbach
 2. Prof. Dr.med A. Kühn
 3. Prof. Dr.med. A. Ceballos-Baumann

Datum der Promotion: *18.11.2011*

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1. Allgemeine Einleitung und Fragestellung dieser Arbeit.....	1
1.2. Das idiopathische Parkinsonsyndrom	3
1.2.1. Definition des Parkinson-Syndroms	3
1.2.2. Differentialdiagnose	5
1.2.3. Pathogenese und Pathophysiologie.....	8
1.2.4. Medizinische Therapie.....	10
1.2.5. Prognose und Langzeitverlauf	14
1.3. Physiotherapie bei Parkinson	
1.3.1. Prinzipien der Physiotherapie bei Parkinson	17
1.3.2. Befunderhebung in der Rehabilitation	19
1.3.3. Motorische Defizite und Therapieplanung	21
1.3.4. Techniken der Physiotherapie bei Parkinson.....	22
1.4. Amplitudenorientierte Verfahren.....	26
1.4.1 Das Lee Silverman Voice Treatment.....	27
1.4.2 Das BIG-Training	27
1.5. Die Kontrollbedingung: Nordic Walking	29

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Patienten.....	30
2.1.1. Ein- Ausschlusskriterien	31
2.2. Methoden	
2.2.1. Untersuchungsablauf.....	32
2.2.2. Trainingsinhalte und -ablauf	34
2.2.3. Follow-up-Untersuchungen	37
2.3. Datenanalyse und statistische Auswertung	38

3. ERGEBNISSE

3.1. Baseline-daten und Studienablauf	39
3.2. Wirksamkeit	42

4. DISKUSSION

44

5. ZUSAMMENFASSUNG

52

6. LITERATURVERZEICHNIS.....

54

7. ADDENDUM:

7.1. PDQ-39-Skala	61
-------------------------	----

8. ANHANG

65

8.1. Verzeichnis der Abbildungen	66
8.2. Verzeichnis der Tabellen	67
8.3. Danksagung.....	68
8.4. Curriculum vitae	69
8.5. Erklärung an Eides statt	71

1. EINLEITUNG

1.1 Allgemeine Einleitung und Fragestellung dieser Arbeit

Die Parkinsonerkrankung ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen und führt trotz moderner Pharmakotherapie und operativer Interventionen im Langzeitverlauf bei den meisten Betroffenen zu schwerer Behinderung. Maßgeblich für die Langzeitprognose ist neben den psychiatrischen Komplikationen die Entwicklung pharmakoresistenter Symptome wie Gleichgewichtsstörungen, Dysarthrophonie und komplexer Gangstörungen [Hely *et al.* 2008].

Aktivierende Therapieverfahren wie Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie werden zur Behandlung pharmakoresistenter Bewegungsstörungen eingesetzt. Unter der Vorstellung hierdurch Alltagskompetenzen länger zu erhalten und Behinderungen im Langzeitverlauf entgegen zu wirken wird Aktivierende Therapie von einigen Autoren auch in Frühstadien der Parkinson-Erkrankung propagiert. Trotz der hohen Akzeptanz dieser Behandlungsmethoden bei betroffenen Patienten und vielen Ärzten gibt es vergleichsweise wenige kontrollierte Studien, in denen die Wirksamkeit Aktivierender Therapieverfahren unter kontrollierten Bedingungen untersucht wurde.

Ein Behandlungsprinzip für das mehrere kontrollierte Studien mit bis zu 2-jährigem follow-up vorliegen ist das Lee Silverman Voice Treatment (LSVT), das sich als evidenzbasierte Sprechtherapie in der logopädischen Behandlung der Hypophonie und Dysarthrophonie bei Parkinson etabliert hat. Hiervon abgeleitet wurde das BIG-Training, das intensives Einüben großamplitudiger Bewegungen in hochfrequenter Einzelbehandlung beinhaltet. Im Gegensatz zum LSVT-Stimmtraining liegen bisher zum BIG-Training noch keine kontrollierten Studien vor.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Klärung der Wirksamkeit des BIG-Trainings bei Patienten mit Morbus Parkinson. Hierzu wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Unterscheiden sich BIG-Training („BIG“), eine Gruppenbehandlung mit Nordic Walking („WALK“) mit im Vergleich zum BIG-Training identischer Dosis / Zeitaufwand und ein nicht supervidiertes physiotherapeutisches Hausübungsprogramm („HOME“) hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Beweglichkeit im medikamentösen On-Zustand.

2. Unterscheiden sich BIG-Training, Gruppenbehandlung mit Nordic Walking mit identischer Dosis / Zeitaufwand und ein nicht supervidiertes physiotherapeutisches Hausübungsprogramm hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Lebensqualität

Primäres Zielkriterium der Studie war die Veränderung des Motor Scores der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) zwischen Baseline und Follow-up nach 16 Wochen.. Der UPDRS Motor Score wurde über ein Rater-geblindetes Video-Rating bei Studieneinschluss (Baseline), unmittelbar nach Abschluss der Behandlung und bei einem follow-up 4 Monate nach Studieneinschluss erhoben. Die sekundären Zielkriterien beinhalteten Gehgeschwindigkeit, den timed-up-and-go Test, sowie Lebensqualität (erfasst mit dem PDQ-39-Fragebogen). Zum Zeitpunkt des follow-up lag die letzte therapeutische Behandlung 12 (BIG) bzw. 8 (WALK) Wochen zurück.

Ausgangshypothese der Studie war, dass BIG wirksamer als die beiden Kontrollinterventionen (WALK, HOME) ist.

Die Dissertation wurde im Rahmen einer von der Deutschen Parkinson Vereinigung finanzierten Studie des Neurologischen Fachkrankenhauses für Bewegungsstörung / Parkinson Beelitz-Heilstätten unter Leitung von PD DR. Georg Ebersbach durchgeführt. Die operative Umsetzung der Studie erfolgte durch Frau Dr. Edler (Studienkoordinatorin), die Autorin der vorliegenden Dissertation und einen weiteren Dissertanten (cand. med. Matthias Kusch). Gegenstand der zweiten Dissertationsarbeit sind die Ergebnisse der unmittelbar im Anschluss an die aktive Intervention erfolgten kognitiven und motorischen Tests, die daher in der vorliegenden Arbeit nicht behandelt werden.

Die Autorin der vorliegenden Dissertationsarbeit hat an der Konzeption und Vorbereitung der Studie mitgewirkt, Während der Durchführung der Studie hat die Dissertantin in Kooperation mit der Studienkoordinatorin und Herrn cand. med. M. Kusch die nicht-verblindeten Anteile der Testungen und die Filmaufnahmen für das Videorating durchgeführt. Außerdem hat die Dissertantin die Datenbank mit allen Daten zu den motorischen Tests und zur Lebensqualität erstellt und die Auswertung der Daten übernommen. Bei der statistischen Auswertung wurde die Dissertantin von einer Statistikerin (Frau Dr. rer. nat. Brigitte Wegener) beraten. Die Erstellung der Datenbank und Auswertung zu den kognitiven Testungen (nicht Gegenstand der vorliegenden Dissertation) erfolgte durch cand. med. M. Kusch.

1.2 Das idiopathische Parkinsonsyndrom

1.2.1 Definition des Parkinson-Syndroms

Die Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms sind wie folgt definiert:

1. Akinese, meist gleichbedeutend verwendet mit Bradykinese und Hypokinese, als fundamentales Leitsymptom, ohne das die Diagnose nicht gestellt werden kann.
2. Ruhetremor .
3. Rigor.
4. Störung der reflektorischen Ausgleichsbewegungen bei passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist.

Wesentliches Leitsymptom aller Parkinson-Syndrome (Synonym Parkinsonismus) ist die Bewegungsverarmung und Verlangsamung. Es lassen sich dabei drei Komponenten differenzieren: Eine Bewegungsverlangsamung oder *Bradykinese*, eine Verminderung der Bewegungsamplituden (z.B. zunehmender Verkleinerung des Schriftbildes = Mikrographie) und der Spontanbewegungen (Armemitschwingen beim Gehen, Gestik, Hypomimie, "Pokerspieler-Gesicht") oder *Hypokinese* sowie eine Hemmung der Bewegungsinitiation oder *Akinese*. Im klinischen Sprachgebrauch werden die drei genannten Begriffe allerdings oft synonym verwendet. Akinese ist ein obligates Kardinalsymptom, das in Verbindung mit einem weiteren Kardinalsymptom die formale Diagnose eines Parkinson-Syndroms erlaubt

Die Abgrenzung der verschiedenen Parkinson-Syndrome untereinander, insbesondere die Differenzierung des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) von anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen wie der Multisystematrophie (MSA) oder der progressiven supranukleären Paralyse (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) kann schwierig sein. Die Differentialdiagnostik der Parkinson-Syndrome ist aber von therapeutischer Relevanz. Fehlende oder ungenügende Pharmakoresponsivität und rasche Progredienz sind Gründe, warum atypische Parkinson-Syndrome oft eine ungünstigere Prognose haben als das IPS.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS)

Im deutschsprachigen Raum wird der Begriff **idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)** verwendet, um den **Morbus Parkinson** im engeren Sinn zu bezeichnen (**primäres Parkinson-Syndrom** in ICD-10 G20). Die Prävalenz des IPS beträgt 1,8 % bei Menschen über 65 Jahren und älter mit einem Zuwachs von 0,6% für Menschen in einem Alter von 65 bis 69 Jahren pro Jahr bis hin zu einer Prävalenz von 2,6% für Menschen zwischen 85 und 89 Jahren [de Rijk *et al.* 2000]. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen.

Das **IPS** ist klinisch gut definiert (Diagnosekriterien siehe Tabelle 1). Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Beschwerden und der Diagnose des Patienten beträgt mitunter Jahre, gerade bei jüngeren Patienten. Erste Anzeichen von Bradykinese werden mitunter übersehen oder fehlgedeutet, so dass die neurologische Diagnose verzögert gestellt wird. Der typische Ruhetremor ist als Erstsymptom nur in 50 % der Fälle vorhanden. Einfache Labortests fehlen weiterhin. Die kraniale Strukturbildgebung mit CCT dient dazu, Parkinson- Syndrome aufgrund eines Normaldruckhydrozephalus oder einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie zu identifizieren. Hinweise auf ein atypisches neurodegeneratives Parkinson-Syndrom (MSA oder PSP) kann das MRT liefern.

Tabelle 1 Diagnostische Kriterien der Parkinsonkrankheit (Hughes et al 1992.)

Parkinsonsyndrom: Bradykinese
plus mindestens ein zusätzliches Leitsymptom:
Ruhetremor
Rigor
Störung der posturalen Reflexe

Unterstützende Kriterien zur Diagnose einer Parkinsonerkrankung :

einseitiger Beginn
Ruhetremor
langsam progrediente Erkrankung (>10a)
persistierende Seitendominanz
Ansprechen auf L-Dopa (initial>5a)
L-Dopa-Dyskinesien

Ausschlusskriterien einer Parkinsonerkrankung:

- apoplektischer Beginn und Remission
- ausschließliche Einseitigkeit >3a
- fehlendes Ansprechen auf L-Dopa
- supranukleäre Blickparese, zerebelläre Zeichen
- Pyramidenbahnzeichen
- frühe Demenz mit Sprachstörungen und Apraxie
- Enzephalitis, Tumor, Hydrozephalus
- Parkinsoninduzierende Pharmaka zu Beginn

1.2.2.Differentialdiagnose der Parkinson-Syndrome

Grundsätzlich muss das idiopathische Parkinson-Syndrom von anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen und symptomatischen bzw. sekundären Parkinson-Syndromen unterschieden werden (Tabelle 2). Eine Sonderstellung nehmen die genetisch determinierten Parkinson-Syndrome ein, die sich klinisch teilweise wie das idiopathische Parkinson-Syndrom präsentieren. Unterschieden werden hierbei mono- und polygenetische Formen. Während die monogenetischen Formen (in Mitteleuropa und USA) nur einen geringen Prozentsatz der Parkinson-Prävalenz ausmacht wird vermutet, dass den meisten sporadischen Manifestationen des IPS ein Zusammenwirken von genetischer Disposition und (noch unzureichend definierten) Umweltfaktoren zugrunde liegt.[Klein 2006]

Unter den sekundären Parkinson-Syndromen sind aufgrund ihrer Häufigkeit das medikamentös induzierte Parkinson-Syndrom, das vaskuläre Parkinson-Syndrom und der Normaldruckhydrozephalus (NPH = normal pressure hydrocephalus) hervorzuheben. Andere sekundäre Parkinson-Syndrome, wie etwa toxischer (Mangan-Bergbau) oder traumatischer Genese (Boxer-Parkinsonismus), sind demgegenüber von zahlenmäßig untergeordneter Bedeutung.

Medikamentös induzierten Parkinson-Syndrom können nicht nur durch klassische Neuroleptika ausgelöst werden, sondern gerade bei älteren Patienten auch durch die Einnahme von so genannten Atypika (Z.B. Risperidon, Olanzapin), Substanzen mit

Neuroleptika ähnlicher Wirkung wie Metoclopramid oder durch Kalziumantagonisten [Sethi *et al.* 1989; Micheli *et al.* 1987].

Parkinson-Syndrom im Rahmen der subkortikalen arteriosklerotischen

Encephalopathie (SAE) und des Normaldruckhydrozephalus (NPH = normal pressure hydrocephalus)

Leitsymptom für das Parkinson-Syndrom bei SAE und beim NPH ist die Gangstörung, die auch als frontale Gangstörung bezeichnet wird. Das Gangbild ist kleinschrittig und von ausgeprägten Startschwierigkeiten und Blockaden geprägt. Anders als beim idiopathischen Parkinson Syndrom ist bei der SAE und beim NPH die Schrittbasis infolge begleitender Gleichgewichtsstörungen verbreitert und die Beweglichkeit der oberen Körperhälfte, wie die Gestik, das Mitschwingen der Arme beim Gehen und die Haltung des Rumpfes, sind in der Regel normal, bisweilen sogar übertrieben ("lower body parkinson", [FitzGerald and Jankovic 1989]. Das Parkinson-Syndrom bzw. die Gangstörung bei SAE und NPH ist häufig mit kognitiven Defiziten und Miktionsstörungen assoziiert.

Multisystematrophie (MSA)

Die MSA ist eine sporadisch auftretende Erkrankung, die sich klinisch durch eine Kombination von Symptomen und Zeichen auszeichnet, wie sie bei der Parkinson-Krankheit und bei Störungen des autonomen Nervensystems, des Kleinhirns und/oder der Pyramidenbahn zu finden sind. Damit fasst der Terminus MSA die Diagnosen striatonigrale Degeneration, die olivo-ponto-zerebelläre Atrophie und das Shy-Drager-Syndrom zusammen. Nach den Konsensuskriterien von Gilman *et al.* [[Gilman *et al.* 2008]2008] werden diese Typen als MSA-P (MSA mit überwiegendem Parkinsonismus; etwa 80%) und MSA-C (MSA mit überwiegend zerebellären Symptomen; etwa 20%) bezeichnet

In der Regel sprechen Patienten mit MSA-P langfristig nicht auf die Gabe von L-Dopa an. Im Frühstadium können allerdings bis zu 30% der Patienten auf Dopaminerge Substanzen reagieren. Die mediane Überlebenszeit nach Symptombeginn beträgt etwa 9 Jahre (Spannbreite 2-17 Jahre).

Progressive supranukleäre Blickparese (PSP, Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)

Als progressive supranukleäre Blickparese (PSP) wird eine häufige Erkrankung mit einem

Parkinson-Syndrom bezeichnet, deren typisches klinisches Zeichen eine supranukleäre Ophthalmoplegie mit vertikaler Blickparese darstellt. Daneben ist eine früh im Krankheitsverlauf eintretende Störung posturaler Reflexe mit Stürzen für die Diagnosestellung relevant. [Litvan *et al.* 2003] Akinese und Rigor sind häufig in der Körperachse betont, so dass Veränderungen der Mimik, des Sprechens und der Körperhaltung im Vordergrund stehen. Kognitive Störungen treten häufig früh im Krankheitsverlauf auf und führen bei den meisten Patienten zur Demenz. Mittlerweile wird die PSP in eine klassische Form („Richardson-Syndrom“), eine dem IPS ähnlichere Verlaufsform („PSP-Parkinsonismus“) und weitere, seltener Varianten differenziert [Williams *et al.* 2005].

Kortikobasale Degeneration (CBD)

Das klassische Syndrom beginnt um das 60. Lebensjahr schleichend und bei vielen Patienten ähnlich wie ein typisches idiopathisches Parkinson-Syndrom mit einer ausgeprägten Seitenasymmetrie der rigid-bradykinetischen Symptomatik. Im weiteren Verlauf kommen Dystonie und Pyramidenbahnzeichen sowie Gang und Standunsicherheit hinzu. Die Asymmetrie in der Klinik entspricht im MRT der fokalen kortikalen Atrophie. Weitere typische Symptome sind das Alien-Limb-Phänomen (unwillkürliche Bewegungen eines als fremd erlebten Körperteils), kortikale Sensibilitätsstörungen, Myoklonien und Pyramidenbahnzeichen. [Litvan *et al.* 2003]

Lewy-Körper-Demenz und andere Parkinson-Syndrome mit Demenz

Klinische Kriterien für eine Lewy-Körpern Demenz sind neben dem Parkinson-Syndrom kognitive Defizite, Vigilanzschwankungen und visuelle Halluzinationen. Die dementielle Symptomatik tritt typischerweise bereits im ersten Jahr nach Manifestation des Parkinson-Syndroms auf [McKeith *et al.* 2005] Typisch sind außerdem früh auftretende Stürze, Orthostase und Überempfindlichkeit gegen Neuroleptika, die sich in rasch einsetzendem Rigor und Akinese, Sedierung und delirähnlichen Zuständen äußert. Die kognitiven Symptome können der Alzheimer-Krankheit ähneln, die Gedächtnisstörungen sind jedoch zu Beginn eher diskret. Charakteristisch im Vergleich zur Alzheimer-Krankheit sind starke Schwankungen der Aufmerksamkeit.

Als Pick-Komplex oder frontotemporale Lobärdegenerationen wird eine häufige Gruppe von dementiellen Erkrankungen mit fokalen neuropsychiatrischen Symptomen zusammengefasst,

bei denen ein Parkinson-Syndrom in unterschiedlichen Krankheitsstadien auftreten kann. Die Ähnlichkeiten zwischen frontotemporalen Demenz (FTD), der primär progredienten Aphasie (PPA), der kortikobasalen Degeneration (CBD) bis hin zur progressiven supranukleären Blicklähmung (PSP) in der Neuropathologie sowie die klinische Überlappung im Verlauf der Krankheiten führten zum Konzept der Lobärotrophie als Überbegriff für diese Entitäten [Boeve *et al.* 2003]. Die kortikobasale Degeneration ist hier deshalb hervorzuheben, weil im Verlauf das Parkinson-Syndrom und die Demenz in der Regel gleichermaßen in den Vordergrund rücken.

Tabelle 2: Differentialdiagnose der Parkinson-Syndrome

Neurodegenerative Parkinsonsyndrome

- Parkinsonkrankheit (Morbus Parkinson)
- Multisystematrophie vom Parkinsonstyp (MSA-p)
- Progressive supranukleäre Blicklähmung
- Demenz mit Lewy Körperchen
- Kortikobasale Degeneration

Symptomatische Parkinsonsyndrome

- medikamentös induziertes Parkinsonsyndrom
(z.B. Neuroleptika, Metoclopramid, Flunarizin)
- Parkinsonsyndrom bei Intoxikation
(z.B. Kohlenmonoxyd, Mangan, Cyanid, Methanol, MPTP)
- Parkinsonsyndrom bei metabolischen Störungen
(z.B. M. Wilson, Ferritinopathien)
- Parkinsonsyndrom bei Basalganglienläsionen
(z.B. Enzephalitis, Infarkt, Hypoxie, posttraumatisch)
- Normaldruckhydrozephalus
- Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie

1.2.3 Pathogenese und Pathophysiologie

Bei der idiopathischen Parkinsonerkrankung kommt es zu einer progredienten Degeneration melaninhaltiger Dopaminergener Neurone in den ventrolateralen Anteilen der Substantia nigra pars compacta und damit zum Verlust nigrostriataler Projektionen. Über die Basalganglien hinausgehend kommt es auch zum Verlust noradrenerger Neurone im Locus coeruleus, den

serotoninerger Neuronen der Raphe-Kerne, cholinergere Neurone im Ncl. pedunculopontinus, im Ncl. basalis Meynert, dem dorsalen Vagus Kern und den peripheren sympathischen Ganglien.

In den betroffenen Neuronen lassen sich charakteristischerweise intrazytoplasmatische, eosinophile Einschlusskörperchen, die sog. Lewy-Körperchen finden.

Die sonst motorikfördernde direkte Basalganglienschleife verliert aufgrund der fehlenden Exzitation striataler D1-Rezeptoren durch Dopamin an Einfluss, es kommt zu komplexen Veränderungen in den Regelschleifen der Basalganglien (s. Abb. 1).

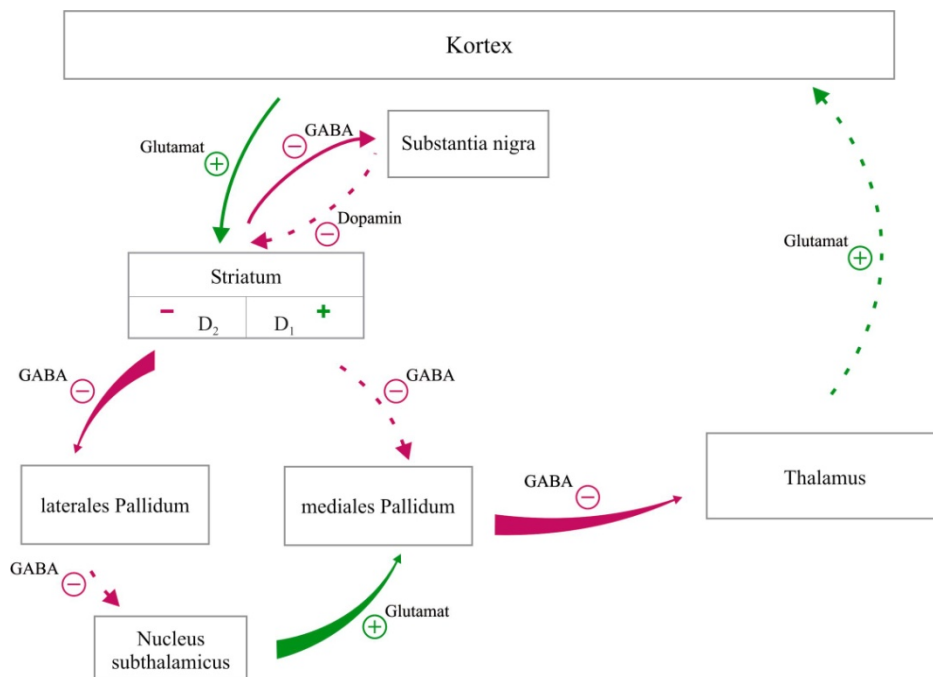


Abbildung 1: Darstellung des motorischen Regelkreises der direkten und indirekten Basalganglienschleife bei der Parkinsonerkrankung modifiziert nach Mink [1998].

Durch Verschiebung des Gleichgewichts exzitatorischer (grün) und inhibitorischer (rot) Projektionen auf den Thalamus kommt es bei der Parkinson-Krankheit zu einer Störung der thalamo-kortikalen Projektionen. Fehlendes Dopamin führt zu einem Überwiegen der indirekten Basalganglienschleife gegenüber der direkten Schleife, was in der Summe zu einer Verstärkung hemmender Projektionen des medialen Pallidum auf den Thalamus führt...

Eine wichtige Weiterentwicklung im Verständnis der Pathogenese des IPS wurde durch die Arbeiten von Braak und Mitarbeitern [Braak *et al.* 2006] eingeleitet. Durch radiografische Markierung von alpha-Synuklein in Lewy-Körperchen konnte gezeigt werden, dass sich das IPS ascendierend entwickelt. Lange vor Eintreten typischer Krankheitszeichen kommt es zur

Bildung von Lewy-Körperchen in mesenterischen Plexus, olfaktorischen Neuronen und dorsalen Vagus-kernen. In der weiteren Folge wird dann der nucleus coeruleus einbezogen bevor es schließlich zur Neurodegeneration der substantia nigra mit den krankheitstypischen Folgen des resultierenden Dopamindefizites kommt. Im Langzeitverlauf kommt es dann über die nigrostriatalen Projektionen hinaus auch zu einer Degeneration in limbischen und kortikalen Arealen (Abb. 2).

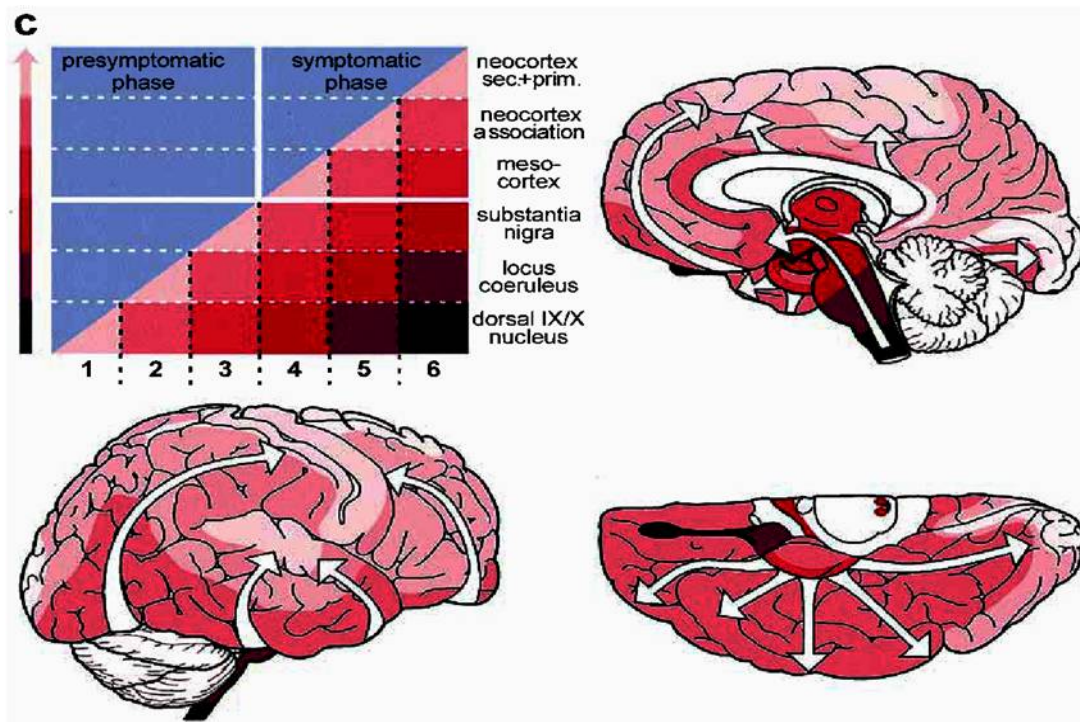


Abb. 2: Braak-Schema

Abgebildet ist der stadienhafte Verlauf der Ausbreitung der Lewy-Körperchen als Marker der fortschreitenden Neurodegeneration. Früh auftretenden Veränderungen sind dunkel, spätere heller dargestellt. [Braak *et al.* 2006].

Das Modell zeigt einerseits die früh betroffenen Regionen (z.B. Bulbus olfactorius), deren Pathologie mit den prämotorischen Symptomen (z.B. Hyposmie) in Verbindung gebracht wird. Andererseits wird die in den späten Stadien weite kortikale Areale betreffende Ausbreitung der Neurodegeneration dargestellt, die z.B. für die neuropsychiatrischen Komplikationen im Langzeitverlauf (z.B. Demenz) relevant ist.

1.2.4. Medizinische Therapie: Medikamente und tiefe Hirnstimulation

Das IPS war die erste neurodegenerative Erkrankung, bei der die zugrunde liegende Pathophysiologie aufgeklärt werden konnte und eine therapeutisch hocheffektive

Neurotransmittersubstitution möglich wurde. Hierdurch haben sich sowohl die Lebensqualität wie die Lebenserwartung der Betroffenen wesentlich verändert, gleichzeitig hat die moderne medikamentöse Antiparkinsontherapie neue und komplexe Probleme, etwa jene des L-DOPA-Langzeitsyndroms, geschaffen. .

Die wichtigsten **Medikamente** zur Behandlung eines Parkinson-Syndroms (Dopaminergika) sind L-DOPA in fixer Kombination mit einem Decarboxylasehemmer („L-DOPA-Präparate“), COMT-Hemmer (Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer): Entacapon, Tolcapon, MAO-B-Hemmer (Monoaminoxidase-B-Hemmer): Selegilin, Rasagilin, und Dopaminagonisten (aus der Gruppe der Ergot-Alkaloide (Bromocriptin, Lisurid, Pergolid, Dihydroergocriptin, Cabergolin) oder der Gruppe der Nicht-Ergot-Derivate (Apomorphin, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Piribedil). Andere, nicht vorwiegend Dopaminerg wirkende Parkinson-Medikamente sind die Anticholinergika sowie der am NMDA-Rezeptor wirksame Glutamat-Inhibitor Amantadin. Außerdem sind verschiedene Medikamente für spezifische nicht-motorische Probleme des Parkinson-Syndroms zugelassen wie das atypische Neuroleptikum Clozapin für die pharmakogene Psychose und der Cholinesterasehemmer Rivastigmin für die mit einem IPS assoziierten Demenz. Über spezifische Indikationen und Nebenwirkungen der komplexen Parkinson-Pharmakotherapie und ihre Überlappungen mit anderen Therapieformen wie der tiefen Hirnstimulation wird auf entsprechende Übersichtsarbeiten [Horstink *et al.* 2006] und die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [Diener HC and Putzki N 2008] verwiesen. Hier werden im Überblick die wichtigsten Medikamentengruppen vorgestellt.

L-Dopa mit peripherem Decarboxylasehemmer

L-Dopa mit Decarboxylasehemmer (CarbiDopa, Benserazid) ist das wirksamste Parkinson-Medikament und weiterhin die Referenz in der pharmakologischen Parkinson-Therapie. Allerdings ist Dopa mit vermehrten motorischen Komplikationen im Langzeitverlauf assoziiert. Die L-Dopa Monotherapie führt nach 5 Jahren bei über 50 % der Patienten zu motorischen Wirkungsschwankungen, zunächst verkürzter Wirkdauer einzelner Dopa-Gaben, dann Dyskinesien and off-Phasen [Horstink *et al.* 2006]. Jüngere Patienten sind wegen des zu erwartenden längeren Verlaufes von diesen Komplikationen am meisten betroffen [Schrag *et al.* 2003]. Daher wird versucht, den Verlauf der Krankheit bei "jüngeren" ansonsten gesunden Patienten mit einem Hinauszögern der Dopa-Therapie durch eine initiale Dopaminagonisten-Monotherapie günstig zu beeinflussen [Diener HC and Putzki N 2008].

COMT- Hemmer (Entacapon, Tolcapon)

Analog der Decarboxylasehemmung mit Benserazid oder Carbidopa in den L-Dopa-Präparaten, beruht die COMT-Hemmung auf der extrazerebralen Hemmung des zweiten wichtigen Abbauwegs von L-Dopa durch die COMT. Durch den verlangsamten peripheren Abbau steigt die zentrale Bioverfügbarkeit von L-Dopa. COMT-Hemmer werden daher zur Behandlung von Fluktuationen wie Wearing-off, End-off-Dose-Akinese und Off-Dystonien sowie biphasischen Dyskinesien verwendet. Entacapon ist als fixe Kombination im Handel, und verlängert die tägliche ON-Zeit um 1-1,7 Stunden [Findley *et al.* 2005]. Tolcapon ist stärker wirksam [Lees *et al.* 2007], ist aber wegen möglicher Hepatotoxizität nur als Mittel zweiter Wahl zugelassen.

Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin)

MAO-B-Hemmer wirken über eine Hemmung des Abbaus von Dopamin im Gehirn. Während der erste in der Parkinson-Therapie zugelassene MAO-B-Hemmer Selegilin zu Metamphetamin metabolisiert wird, hat das seit 2005 eingeführte Rasagilin einen anderen Abbauweg. Die symptomatische Wirkung der MAO-B-Hemmer ist geringer als die von L-Dopa oder Dopaminagonisten. Möglicherweise besitzt Rasagilin verlaufsmodifizierende Eigenschaften [Olanow *et al.* 2009].

Dopaminagonisten

Sieben verschiedene orale und ein transdermale Dopaminagonisten als Pflaster sind für die initiale Monotherapie und als Zusatzmedikation zur Dopa-Behandlung in späteren Stadien der Parkinson-Krankheit zugelassen. Ferner wird zunehmend subkutan der Non-Ergot-Dopaminagonist Apomorphin bei Patienten in späteren Stadien mit wearing-off und off-Phasen eingesetzt. Studien zur initialen Monotherapie mit den Dopaminagonisten Cabergolin, Ropinirol und Pramipexol zeigten eine gegenüber L-Dopa verminderte Inzidenz von motorischen Spätkomplikationen, insbesondere Dyskinesien, bei etwas geringerer symptomatischer Wirksamkeit und schlechterer Akutverträglichkeit [Parkinson Study Group 2009; Rascol *et al.* 2000; Rinne *et al.* 1998].

Anticholinergika

Anticholinergika werden nur noch selten und dann meistens zur Behandlung des Tremors in

der Parkinson-Therapie eingesetzt. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und der negativen kognitiven Effekte haben Anticholinergika einen sehr eingeschränkten Stellenwert in der Parkinsontherapie.

Amantadin

In einer doppelblinden, cross-over Studie konnte eine bis zu 60 % Reduktion L-Dopa-induzierter Dyskinesien unter Amantadin gezeigt werden [Luginger *et al.* 2000]. Amantadin besitzt außerdem auch eine direkte Wirkung auf die Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms und wird auch parenteral zur Behandlung akinetischer Krisen eingesetzt.

Komplikationen der medikamentösen Langzeittherapie

Von besonderer Bedeutung ist im Verlauf das sog. "**L-DOPA-Langzeitsyndrom**" womit in erster Linie die motorischen Fluktuationen, d.h. verkürzte Wirkdauer einzelner L-DOPA Gaben wie end-of-dose Akinesie, wearing-off-Phänomen und L-DOPA-Dyskinesien gemeint sind. Diese treten nach 5 Jahren L-DOPA-Therapie in etwa 20 – 40 % der Patienten auf [Schrag *et al.* 2007; Agid *et al.* 1999]. Diese Spätprobleme der L-DOPA-Behandlung umfassen L-DOPA-induzierte Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen im Tagesverlauf. Sie resultieren aus der Wechselwirkung zwischen chronischer Medikamentenexposition und fortschreitender Grunderkrankung.

L-DOPA-induzierte Dyskinesien treten am häufigsten zu Zeiten des klinischen Wirkmaximums jeder Einzeldosis auf und können von leichter choreatischer, zumeist einseitig betonter Bewegungsunruhe der Extremitäten bis zu erschöpfenden heftigen und bizarren beidseitigen Dyskinesien führen. Zusätzlich entwickelt etwa ein Drittel der betroffenen Patienten schmerzhaft dystone Verkrampfungen der distalen Extremitäten, insbesondere einseitige Zehen-, Fuß- und Wadenkrämpfe. Sie treten vor allem in der zweiten Nachthälfte bzw. in den frühen Morgenstunden nach dem einnahmefreien Intervall der Nacht auf (sog. **Off-Phasen-Dystonie**). Medikamentös induzierte Unruhebewegungen zu Zeiten des An- und Abflutens der Wirkung jeder Einzeldosis werden als **biphasische Dyskinesien** bezeichnet.

Wirkungsfluktuationen unter chronischer L-DOPA-Therapie korrelieren zum Teil mit den

Plasmaspiegelverläufen des Medikaments und bestehen in einem vorhersagbaren Abflauen der Wirkung gegen Ende eines jeden Dosierungsintervalls (**Wearing-off-Muster**, frühmorgendliche Akinese). 10–15% der Patienten entwickeln im Krankheits- und Therapieverlauf sog. paroxysmale **“On-Off Schwankungen“**, bei denen es mehrfach täglich scheinbar ohne Beziehung zu den Tabletteneinnahmen zum abrupten Wechsel zwischen voll ausgeprägter Parkinsonsymptomatik und Phasen guter Beweglichkeit, in der Regel verbunden mit Dyskinesien, kommt. Die Inzidenz des L-DOPA-Langzeitsyndroms ist besonders bei jungen Patienten hoch, während es bei spätem Krankheitsbeginn seltener zu Dyskinesien kommt. Bei jüngeren Patienten sollte daher aus prophylaktischen Gründen ein unkritischer Einsatz von L-DOPA vermieden werden [Diener HC and Putzki N 2008].

Tiefe Hirnstimulation

Das Verfahren der Tiefen Hirnstimulation (THS), bei dem durch implantierte Elektroden bestimmte Hirnregionen ständig hochfrequent stimuliert werden, ist für die Therapie der Akinese und des Tremors in Nordamerika und in Deutschland zugelassen. In den letzten Jahren wurde überwiegend der Nucleus subthalamicus als Zielpunkt für die Stimulation verwendet [Deuschl *et al.* 2006], wobei in einer kürzlich erschienen Studie auch eine vergleichbare Wirksamkeit bei Tiefer Hirnstimulation im Globus pallidus nachgewiesen wurde [Follett *et al.* 2010]. Durch die Tiefe Hirnstimulation werden die akinetisch-rigide Symptomatik mit einem L-Dopa ähnlichen Effekt sowie der Tremor positiv beeinflusst. Die mit der Operation assoziierte Letalität oder irreversible beeinträchtigende Morbidität liegt zentrumsspezifisch zwischen 1% und 3% [Voges *et al.* 2007]. Indiziert ist dieses sehr effektive, aber aufwändige Verfahren derzeit bei Patienten mit ansonsten therapierefraktären starken On-Off-Fluktuationen, Dopaminerg induzierten Dyskinesien und Tremor. Der Grad an Dopa-Responsivität, d.h. die Besserung der Motorik unter L-Dopa, stellt einen Prädiktor für den Erfolg des Eingriffs dar. Spezifische Kontraindikationen sind Demenz, ernste psychische Vorerkrankungen sowie schwere cerebrovaskuläre Begleiterkrankungen. Jüngere Patienten profitieren mehr als Ältere. Mit einer Besserung Dopa-resistenter Achsensymptomen wie Stimm-, Sprech-, Schluckstörungen und motorischen Blockaden (Freezing) ist nicht zu rechnen

1.2.5. Prognose und Langzeitverlauf

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) verläuft chronisch progredient und führt langfristig bei den meisten Betroffenen zu Behinderung, Demenz und verminderter Lebenserwartung [Hely *et al.* 2008]. Mortalität und Pflegebedürftigkeit sind eng mit dem Auftreten von Demenz und Halluzinationen assoziiert. Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten der genannten Komplikationen ist das Alter bei Erkrankungsbeginn. Stürze, Demenz und Halluzinationen manifestieren sich bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn in der Regel erst nach deutlich längerem Verlauf als bei spätem Beginn des IPS [Kempster *et al.* 2007]. Weitere verlaufsrelevante Faktoren sind kognitive Störungen, motorischer Subtyp des IPS, Pharmakoresponsivität und genetische Disposition [Lo *et al.* 2009]. Ob initial eine Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten erfolgte war in Studien mit mehr als 10-jähriger Beobachtungsdauer für die langfristige Prognose von untergeordneter Bedeutung [Hely *et al.* 2008;Lees *et al.* 2001].

Trotz der genannten Unterschiede in Wirkung und Verträglichkeit ist es nach wie vor offen, ob sich die Wahl der initialen Pharmakotherapie auch auf den langfristigen Krankheitsverlauf auswirkt. Nach fünf bis zehn Behandlungsjahren konnte weder für Pramipexol noch für Ropinirol eine Überlegenheit gegenüber der Initialtherapie mit L-Dopa hinsichtlich der Behinderung bei Alltagsaktivitäten oder der Lebensqualität nachgewiesen werden [Parkinson Study Group 2009;Hauser *et al.* 2007;Holloway *et al.* 2004].

Auch die wenigen verfügbaren Studien mit mehr als 10-jährigem follow-up sprechen dafür, dass die langfristige Prognose des IPS nicht wesentlich dadurch beeinflusst wird, ob initial ein Dopaminagonist oder L-Dopa zum Einsatz kommt.

Mit einer mittlerweile 20-jährigen Beobachtungsdauer ist die Sydney Multicenter Study [Hely *et al.* 2008;Hely *et al.* 2005] die längste bisher an einer Kohorte von Parkinson-Patienten durchgeführte Verlaufsuntersuchung. Bei Studieneinschluss wurden die neu diagnostizierten Patienten in einer Vergleichsstudie zwischen Bromocriptin und L-Dopa randomisiert. Bei der überwiegenden Mehrheit der überlebenden Studienteilnehmer trat im Langzeitverlauf eine Demenz auf. Wie in anderen Untersuchungen war das Auftreten einer Demenz mit hohem Erkrankungsalter und hohem Mortalitätsrisiko assoziiert [Hely *et al.* 2008].

Bereits beim follow-up nach 15 Jahren hatte sich gezeigt, dass pharmakorefraktäre („Dopa-resistente“) Störungen von Gleichgewicht, Gehen, Sprechen und Schlucken in den

Vordergrund der motorischen Probleme getreten und für einen wesentlichen Anteil der Behinderungen verantwortlich waren [Hely *et al.* 2005].

Diese beiden Langzeitstudien sprechen dafür, dass es langfristig unabhängig von der Art der Dopaminergen Pharmakotherapie zu vergleichbaren Komplikationen kommt. Das Auftreten schwerer Behinderung durch Stürze, Demenz und andere nicht-Dopaminerge Symptome bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ist dafür verantwortlich, dass das IPS als Erkrankung mit langfristig schlechter Prognose betrachtet werden muss.

1.3. Physiotherapie bei der Parkinson-Erkrankung

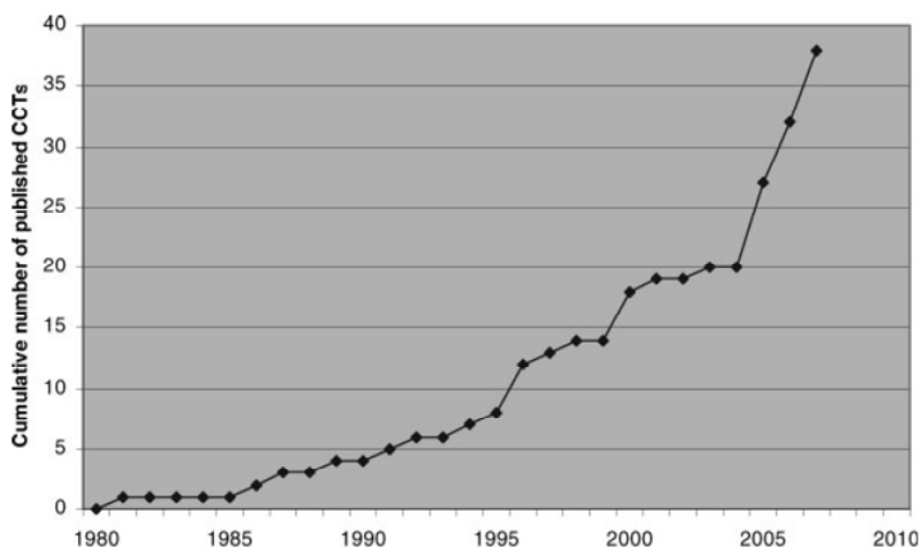
1.3.1. Prinzipien der Physiotherapie

Bereits seit dem 19. Jahrhundert wird Physiotherapie zur Behandlung der Parkinsonkrankheit eingesetzt. Obwohl übende Verfahren zur Verbesserung von Kraft, Feinmotorik und Koordination intuitiv sinnvoll erscheinen, erschwert die große Heterogenität der verwendeten Behandlungsmethoden und die häufig unzureichende methodische Qualität der verfügbaren Studien eine wissenschaftliche Bewertung rehabilitativer Therapiekonzepte [Keus *et al.* 2007a; Jobges *et al.* 2007a; Goetz C.G. *et al.* 2002; Deane *et al.* 2002]. In den letzten Jahren ist ein deutlicher Anstieg der Anzahl von publizierten Studien zu Aktivierenden Therapien feststellbar [Keus *et al.* 2009] (Abb. 4)

Abb 3: Aktivierende Therapie bei Parkinson

Kumulative Anzahl kontrollierter Studien zur Aktivierenden Therapie. Erkennbar ist ein deutlicher Anstieg der Anzahl von Studien in den letzten Jahren.

Keus et al. Mov Disord 2009;24:1-14



Mittlerweile besteht zur Wirksamkeit der Sprechtherapie durch hochwertige Studien zum Lee Silverman Voice Treatment eine akzeptable wissenschaftliche Evidenz [Pinto *et al.* 2004]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit [Keus *et al.* 2009], in der die Studienlage bis 2007 ausgewertet wurde, wurde für folgende physiotherapeutische Verfahren ein Evidenz-Level von 2 (Vorhandensein von mindestens zwei unabhängigen randomisierten kontrollierten

Studien mit begrenzter methodischer Qualität oder nicht randomisierte kontrollierte Studien) definiert:

- Cueing-Techniken beim Gehen und Aufstehen
- Erlernen von Strategien für den Transfer
- Gleichgewichtsübungen
- Training von Gelenkbeweglichkeit und Muskelkraft

Goodwin [Goodwin *et al.* 2008] analysierte das Outcome bei verschiedenen kontrollierten Studien zur aktivierenden Therapie bei Patienten mit Morbus Parkinson. Verbesserungen der Körperfunktionen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Muskelstärke, Gleichgewicht und Ganggeschwindigkeit konnte jeweils in mehreren Studien nachgewiesen werden. Keine ausreichende Evidenz konnte für die Reduzierung von Stürzen oder Depression nachgewiesen werden.

Rehabilitative Therapie bei Parkinson-Syndromen ist häufig darauf ausgerichtet, Störungen zu behandeln, die nicht oder nur unzureichend durch die medikamentöse Einstellung beeinflusst werden. Bei der Definition der Therapieziele spielt es eine Rolle, dass die Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Bewegungsverlangsamung medikamentös oft wesentlich gebessert werden, während andere Symptome weniger zuverlässig oder unzureichend ansprechen. Insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien kommt es häufig zu teilweise oder vollständig „Dopa-resistenten“ Störungen, die mit gezielten übenden Verfahren behandelt werden sollten (Tabelle 3).

Tabelle 3: Symptome mit unzuverlässigem oder häufig fehlendem oder vermindertem Ansprechen auf L-Dopa (Dopa-resistente Symptome)

Dysarthrie / Dysphagie

Starthemmung und Freezing beim Laufen

Stürze / Gleichgewichtsstörungen

Störungen der Körperhaltung

Neuropsychologische Defizite

z.B. Kognitive Defizite, Demenz

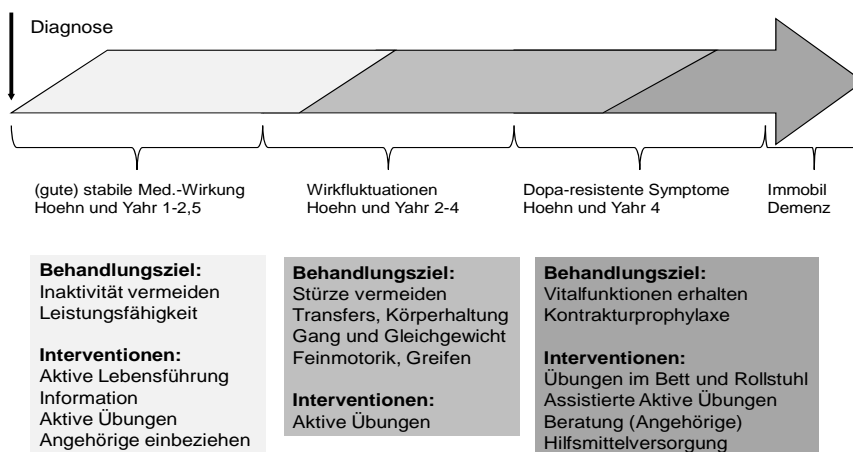
Neuropsychiatrische Störungen

z.B. Depression, Angststörungen, pharmakogene Psychosen

Stadienspezifische Besonderheiten der Aktivierenden Therapie

Der Fokus übender Therapieverfahren bei der Parkinson-Erkrankung verändert sich mit fortschreitender Krankheitsdauer. Während in den frühen Krankheitsstadien das Training von Kraft, Rhythmus, Geschicklichkeit und Ausdauer den krankheitsbedingten Einschränkungen entgegenwirken soll, steht in den mittleren Krankheitsstadien häufig die Behandlung manifester Dopa-resistenter Defizite mit spezifischen Behandlungstechniken im Vordergrund. In den weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien gewinnen dann zunehmend unspezifischere Maßnahmen zur Mobilisierung und Kontrakturprophylaxe an Bedeutung. Einen schematischen Überblick gibt (Abb. 4).

Abb 4: Stadienspezifische Ausrichtung der Aktivierenden Therapie bei Parkinson



Nach Keus et al. 2007

1.3.2. Befunderhebung in der Rehabilitation

Die Befunderhebung bei Patienten mit Parkinson-Syndromen sollte der Besonderheit Rechnung tragen, dass die Beweglichkeit drastischen, oft kurzfristigen Schwankungen unterworfen sein kann

Wenn Wirkfluktuationen in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme vorliegen, kann der Befund nur durch eine Längsschnittbeobachtung erhoben werden. Hierbei sollte der Patient angeleitet werden, ein Bewegungsprotokoll zu führen, in dem bewegliche („ON“) und unbewegliche („OFF“) Phasen zeitlich voneinander abgegrenzt werden.

Für die physiotherapeutische Behandlung ergeben sich Konsequenzen daraus, dass Dopamin ein wichtiger Transmitter im physiologischen Belohnungssystem ist. Frank [Frank *et al.*

2004] konnte zeigen, dass Patienten mit Parkinson im Zustand des Dopaminmangels (OFF-Phase) dazu neigen, vorwiegend eine Vermeidung negativer Verstärker zu lernen. Der Lerneffekt besteht darin, dass übertriebener Wert auf Vermeidung von Fehlern gelegt wird. Unter Gabe von L-Dopa kehrte sich dieser Effekt um: die Patienten tendierten jetzt dazu negative Verstärker zu vernachlässigen und vermehrte Handlungsfehler in Kauf zu nehmen, um positive Verstärker zu erhalten. Dieser Lerneffekt lässt sich als übersteigerte Risikobereitschaft interpretieren. Übersetzt auf die Situation der übenden Therapie bedeutet dies, dass Patienten im OFF-Zustand besonders zur negativen Interpretation ihres Könnens neigen und eine geringe Frustrationstoleranz haben können. Im ON-Zustand bestehen in der Regel bessere Voraussetzungen für mit positiven Verstärkern arbeitende Behandlungsverfahren, wozu fast alle übenden Therapien zählen. Gegebenenfalls sollte von dopaminergem Bedarfsmedikation Gebrauch gemacht werden, um einen ON-Zustand während der Therapie zu erreichen.

Unabhängig von medikamentös bedingten Schwankungen der Beweglichkeit („ON/OFF“-Fluktuationen) kann es zu drastischen und meist abrupt einsetzenden motorischen Blockaden kommen, die erst nach zeitlicher Verzögerung überwunden werden können. Die häufigste und bekannteste dieser motorischen Blockaden ist das sogenannte „Freezing“ beim Gehen, bei dem es zu einem Verharren auf der Stelle kommt, das den Eindruck vermittelt, die Füße seien auf dem Boden festgefroren. Seltener treten motorische Blockaden auch beim Sprechen oder Schreiben auf [Giladi N. *et al.* 1992]. Vor Einsetzen und nach Überwindung der Blockade kann die Motorik unauffällig sein, so dass Freezing-Phänomene gelegentlich als psychogen fehlgedeutet werden. Häufig finden sich Auslöser, die eine motorische Blockade induzieren können. Typische Situationen in denen es zu Freezing-Phänomenen beim Gehen kommt sind zum Beispiel die Startverzögerung oder das Durchqueren von Türöffnungen. Den Gegenpol zu den motorischen Blockaden bildet die paradoxe Beweglichkeit, die ebenfalls von medikamentös bedingten ON/OFF-Fluktuationen abgegrenzt werden muss. Bei der paradoxen Beweglichkeit kann der Betroffene durch sensorische Reize oder Trickmanöver motorische Blockaden überwinden und eine Normalisierung der Bewegungsabläufe erreichen. Ein typisches Beispiel für paradoxe Beweglichkeit stellt die Verbesserung der Schrittlänge bei Verwendung eines horizontal zur Gehstrecke verlaufenden Streifenmusters dar.

Im Rahmen der Befunderhebung sollte eine Einstufung des Schweregrades (u.U. getrennt für ON und OFF –Phase) nach Hoehn & Yahr erfolgen (s. Tabelle 4). Eine genauere Einstufung

der einzelnen Beschwerden, der Behinderung bei Tätigkeiten des täglichen Lebens und der Therapiekomplicationen ermöglicht die „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ [Goetz *et al.* 1995] . Auch bei dieser Skala sollten ON- und OFF-Zustände separat bewertet werden.

Tabelle 4: Schweregrade des Parkinson-Syndroms nach Hoehn & Yahr

0	Keine Krankheitszeichen
1	Unilaterale Krankheit
1,5	Unilaterale und axiale Beteiligung
2	Bilaterale Krankheit, ohne Gleichgewichtsstörung
2,5	Leichte bilaterale Krankheit mit Erholung beim Zug-Test
3	Leichte bis mittelschwere bilaterale Krankheit; mäßige posturale Instabilität, körperlich unabhängig
4	Schwere Beeinträchtigung; noch fähig zu laufen oder selbständig ohne Hilfe zu stehen
5	Rollstuhlgebunden oder bettlägerig, auf fremde Hilfe angewiesen

1.3.3. Motorische Defizite und Therapieplanung:

Nach Marsden [Marsden 1982] ist die gestörte Ausführung automatisierter Bewegungsroutinen das Grundproblem der Bewegungsstörung bei Parkinson. Aufgrund verminderter interner Generierung von Trigger-Signalen kommt es zu einer Störung der „automatischen“ Durchführung wichtiger motorischer Abläufe. Routinebewegungen erfordern einen vermehrten Aufwand an Aufmerksamkeit und erfolgen verzögert und verlangsamt. Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen:

- Der Wechsel von einem „Bewegungsprogramm“ in ein anderes („set-shifting“) ist erschwert und erfolgt verzögert

- Externe Steuerungssignale („cues“) beeinflussen die Motorik und können sich sowohl positiv, z.B. im Sinne paradoxer Beweglichkeit, als auch negativ, z.B. durch Auslösung motorischer Blockaden, auswirken.
- Die repetitive Aneinanderreihung von Bewegungen (Sequenzierung) ist gestört. Amplitude und Frequenz repetitiver Bewegungen sind verkleinert und unregelmäßig.

Die der Bewegungsstörung bei IPS zugrundeliegenden neurophysiologischen Störungen legen nahe, dass rehabilitative Therapieansätze eine Wiederherstellung somatosensorischer Wahrnehmung fördern und durch Vorgabe externer Signale den Verlust internal generierter cues kompensieren und somit wieder eine „closed-loop-performance“ [Marchese *et al.* 2000] ermöglichen kann. Von den diskutierten Modellen ausgehend sollte es möglich sein, durch cues, gezielte Aufmerksamkeit oder die Verwendung weniger automatisierte Bewegungen (z.B. Marschieren statt Gehen) Bewegungsfolgen zu „entautomatisieren“ und somit der starken Determinierung durch die globus pallidus, Thalamus und SMA verbindende und bei IPS gestörte motorische Schleife zu entziehen [Morris M.E. *et al.* 1996]. Konkret bedeutet dies, dass der Therapeut die Initiation von Bewegungen durch akustische, optische oder andere sensorische Stimuli „triggern“ und den Betroffenen selbst zum Einsatz sensorischer Tricks anleiten kann. Ersatz fehlender interner Signalgebung durch externe Reize kann auch beim Üben repetitiver Bewegungen verwendet werden, z.B. durch Einsatz rhythmischer Musik zur Unterstützung regelmäßiger Schrittfolgen beim Gehen. Musik und mentale Übungen könnten ihre Wirkung über die Aktivierung alternativer motorischer Schleifen, die das limbische System involvieren entfalten. Azulay [Azulay *et al.* 1999] vermutete, dass die Verbesserung der Schrittfolge durch Fußbodenmarkierungen auf der Aktivierung zerebellärer Bahnsysteme beruht. Diese Bahnsysteme werden durch den optischen flow erregt, der entsteht wenn sich die Markierungen während des Gehens abwärts aus dem Gesichtsfeld heraus zubewegen scheinen. Wird dieser optische flow durch Stroboskoplicht unterbunden verlieren die visuellen cues ihre Wirksamkeit.

1.3.4. Techniken der Physiotherapie bei Parkinson

Im Gegensatz zu den detailliert ausgearbeiteten und gut etablierten Verfahren zur Behandlung spastischer Paresen gab es bisher kein allgemein anerkanntes physiotherapeutisches Konzept zur Behandlung des Parkinson-Syndroms. Aus der Bobath-Therapie stammende Techniken

werden häufig übernommen, obwohl die neurophysiologischen Grundlagen dieses Verfahrens den spezifischen Besonderheiten der extrapyramidalen Bewegungsstörung kaum Rechnung tragen. Zielsymptome der Physiotherapie bei Parkinson-Syndromen sind nicht Lähmungen oder spastische Bewegungsschablonen sondern die gestörte Automatisierung und Rhythmizität der Bewegungsabläufe, reduzierte Geschwindigkeit und Amplitude der Einzelbewegungen sowie spezifische Störungen der Körperhaltung und der posturalen Stabilität.

Die Spezifität der Problemstellungen bei der Physiotherapie von Parkinson-Syndromen wird besonders bei der Behandlung der motorischen Blockaden beim Gehen deutlich. Hier ist es Aufgabe der Krankengymnastik, gemeinsam mit dem Patienten Trickmanöver zu entwickeln, durch die sich das Freezing überwinden lässt (Tabelle 5). Hierbei sollte beachtet werden, dass das Ansprechen auf die einzelnen sensorischen Tricks individuell unterschiedlich ist und die Effizienz eines bestimmten Manövers mit der Zeit nachlassen kann, was dann zur Suche nach alternativen Techniken zwingt.

Tabelle 5: Sensorische cues zur Überwindung von motorischen Blockaden

Visuell

Markierungen auf dem Boden

Bewegung vor dem Spiegel

Hindernisse

Bodenunebenheiten

Akustisch

Metronom

Klatschen

Rhythmische Musik

Kommandos

Zählen

Haptisch

Geführte Bewegungen

Taktile Stimulation

Die besondere Bedeutung externer Signale („cues“) für die Rehabilitation von Parkinson-Patienten wurde in mehreren Untersuchungen demonstriert. Dam und Mitarbeiter [Dam *et al.*

1996] verglichen konventionelle Physiotherapie und Physiotherapie mit zusätzlicher sensorischer Stimulation, bei der Tonbänder mit akustischen cues, Spiegel sowie farbige Klötze und andere visuelle cues zum Einsatz kamen. In dieser Studie wurde die einmonatige Therapiephase nach drei Monaten wiederholt. Während sich zunächst beide Behandlungsgruppen verbesserten, waren einen Monat nach Abschluss des zweiten Behandlungszyklus nur noch Verbesserungen in der Gruppe mit zusätzlicher sensorischer Stimulation nachweisbar. Marchese [Marchese *et al.* 2000] behandelte 20 Patienten in einer einfach-blinden Studie nach einem Protokoll, das in einer Gruppe den Einsatz sensorischer cues beinhaltete, während die Kontrollgruppe konventionelle Physiotherapie erhielt. Sechs Wochen nach Abschluss des Übungsprogrammes waren positive motorische Verbesserungen nur noch in der Gruppe nachweisbar, die mit externen cues behandelt worden war. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Verwendung externer Signale dazu geführt hätte, die Bewegungsabläufe zu „entautomatisieren“ und neue motorische Strategien zu entwickeln. Durch Kompensation der gestörten Signalübertragung zwischen Basalganglien und supplementär-motorischem Cortex hätten es die „cues“ den Patienten erleichtert, innerhalb einer motorischen Sequenz von einer Bewegungskomponente auf die nachfolgende zu wechseln.

Das Symptom Haltungsinstabilität kann durch Gleichgewichtstraining mit wechselnden Unterstützungsmodalitäten und -flächen behandelt werden, In einer kontrollierten Studie wurde auch eine Verbesserung der Balance durch isometrisches Training der Beinmuskulatur [Hirsch *et al.* 2003] erreicht. In einer von Joebges [Joebges *et al.* 2004] vorgestellten Studie wurde gezielt die Ausführung von Ausfallschritten bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung geübt. Hierbei wurden die Probanden repetitiv durch den Therapeuten mit plötzlichem nach hinten gerichtetem manuellem Zug an den Schultern ausgelenkt. In einem multiple-baseline Design konnte gezeigt werden, dass nach einem 14-tägigen Therapiezyklus mit täglich zwei 20-minütigen Trainingseinheiten Latenz und Länge der Ausfallschritte verbessert werden und außerdem eine Zunahme der Gehgeschwindigkeit auftritt. Die Therapieeffekte blieben ohne weiteres Training über zwei Monate weitgehend erhalten.

In der Studie von Ashburn [Ashburn *et al.* 2007] wurden Patienten mit IPS untersucht, die in der häuslichen Umgebung lebten und mehr als einen Sturz in den vorangegangenen 12 Monaten erlitten hatten. „Routineversorgung“ wurde mit einem individuellen sechswöchigen Übungs- und Edukationsprogramm verglichen. Die primäre Zielvariable war die Zahl der Stürze nach 8 Wochen und 6 Monaten. Weitere Parameter beinhaltete Beinahe-Stürze, Verletzungen, den Functional-Reach-Test, den Berg-Balance-Test, eine

Selbstbewertungsskala und den Euro-Quol-Lebensqualität-Fragebogen. Die Teilnehmer wurden randomisiert, einer Übungs- (N = 70) bzw. Kontrollgruppe (N = 72) zugeteilt. Es zeigte sich ein konsistenter Trend zu geringeren Sturzraten in der Übungsgruppe sowohl nach 8 Wochen als auch nach 6 Monaten. Signifikante Abnahmen fanden sich in der Übungsgruppe für Beinahe-Stürze. Die Übungsbehandlung umfasste wöchentliche Besuche eines Physiotherapeuten in der häuslichen Umgebung mit einer Dauer von jeweils ca. einer Stunde.

Axiale Fehlhaltungen wie Camptokormia (gebeugter Rumpf) oder der vor allem bei Multisystematrophie auftretende Antekollis sollten mit einem Training von Ausdauer und Kraft der betroffenen Muskulatur einschließlich Dehnung der Agonisten behandelt werden. Durch eine tägliche Dehnlagerung und gezieltes Krafttraining kann die Muskelverkürzung gebessert und die Fehlhaltung vermindert werden. In einer kontrollierten Studie konnte eine signifikante Besserung der Camptokormia durch hochfrequentes Training erreicht werden [Bartolo *et al.* 2010]. Manche Patienten mit einer Haltungstörung profitieren vom Tragen eines kleinen Rucksackes, durch den der Körperschwerpunkt nach hinten verlagert und das Aufrichten des Oberkörpers erleichtert wird.

Apparategestützte Verfahren wie Laufbandtraining [Miyai *et al.* 2002] und Ganzkörpervibrationen mit dem Zeptor®- [Haas *et al.* 2006] oder Galileo® [Ebersbach *et al.* 2008] System können zu kurzfristigen Verbesserungen von Gang- und Gleichgewichtsparametern führen. Während für das Laufbandtraining auch alltagsrelevante Langzeit-Effekte gezeigt werden konnten, liegen zur Wirkung der Ganzkörpervibrationen noch keine ausreichenden Daten vor.

Unklar ist bisher, wie zuverlässig mit einer Übertragung der in der Therapie erarbeiteten Fortschritte in den Alltag zu rechnen ist. Studien, in denen die Langzeitwirkung rehabilitativer Therapie bei IPS gemessen wurde erbrachten widersprüchliche Ergebnisse.

Die Ergebnisse einer Studie von [Morris M.E. *et al.* 1996] sprechen dafür, dass motorische Verbesserungen an die motivationalen und situativen Besonderheiten der Therapiekonstellation gebunden sein können. In dieser Studie lernten Patienten mit IPS, ihre Schrittlänge durch visuelle cues oder durch mentales Training zu verlängern. Vom Patienten unbemerkte, außerhalb der Trainingssituation durchgeführte, Messungen der Schrittlänge zeigten jedoch einen raschen Rückfall in das ursprüngliche Gangmuster, sobald die Aufmerksamkeit für das

Kriterium Schrittlänge nachließ. Aus dieser Tendenz zur Unbeständigkeit lässt sich die Begründung für Trainingsprogramme wie LSVT oder BIG ableiten, in denen durch Intensität, Repetition und kontinuierliches feedback versucht wird, eine nachhaltige „Rekalibrierung“ von Bewegungsamplituden zu erreichen.

1.4. Amplitudenorientierte Verfahren

Neurobiologische Grundlagen

Verschiedene tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass körperliches Training auf molekularer Ebene Zelltod verhindern, synaptische Übertragung verbessern und Erholungsprozesse unterstützen kann. [Kleim *et al.* 2003; Smith and Zigmond 2003] Außerdem konnten fundamentale Prinzipien identifiziert werden, die entscheidend für die Induktion regenerativer neuroplastischer Prozesse sind. Petzinger [Petzinger *et al.* 2010] beschrieb einen als „activity-dependent neuroplasticity“ definierten Mechanismus, wonach Intensität, Spezifität, Schwierigkeit, und Komplexität des körperlichen Trainings die für Neuroplastizität entscheidenden Parameter sind. Obwohl die Bedeutung dieser Parameter vor Allem am gesunden Gehirn bzw. nach Schlaganfall untersucht wurde, widmen sich neuere Untersuchungen der aktivitätsabhängigen Neuroplastizität bei neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich des IPS. Im MPTP-Mausmodell der Parkinson-Erkrankung lässt sich zum Beispiel nach Laufbandtraining eine verstärkte striatale Verfügbarkeit von Dopamin nachweisen [Petzinger *et al.* 2010]. Diese Veränderung wurde von einer vermehrten Expression von Dopamin-D2 mRNA und down-Regulierung des Dopamintransporter-Protein begleitet. Weitere neurobiologische Effekte intensiven körperlichen Trainings bestehen in einer Verminderung kortiko-striataler Hyperexzitabilität durch auf das glutamaterge System einwirkende neuroplastische Prozesse [Fisher *et al.* 2004].

Der Zeitpunkt an dem das Training innerhalb des Krankheitsverlaufs einsetzt spielt eine wichtige Rolle für Effektivität und Art der induzierten Veränderungen. In frühen Degenerationsstadien einsetzendes Üben kann in Tiermodellen der Parkinsonkrankheit prophylaktisch einem toxisch ausgelösten Zelluntergang entgegen wirken. Das Ausmaß dieses Effektes ist wiederum von der physischen Verfassung zum Startzeitpunkt der Intervention abhängig [Tillerson *et al.* 2001]

1.4.1. Lee Silverman Voice Treatment

Ausgehend von den Erkenntnissen der Grundlagenforschung, dass Intensität, Spezifität und Komplexität des Trainings die entscheidenden Faktoren für die Wirksamkeit aktivierender Therapie sind, wurde das Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) entwickelt [Ramig *et al.* 1996]. LSVT ist eine kombinierte Sprech- und Atemtherapie, bei der der Hauptfokus auf einer Steigerung des Stimmvolumens beim Sprechen liegt. Mit Hilfe des Therapeuten und Einsatz von apparativem feedback lernt der Übende mit lauterer und deutlicherer Stimme zu sprechen. Ähnlich wie bei der Körpermotorik kann die zur Stimmbildung eingesetzte Kraft bei den meisten Parkinson-Patienten willkürlich deutlich gesteigert werden. Entscheidend für den Therapieerfolg ist, inwieweit die höhere Lautstärke automatisiert und in den Alltag übernommen werden kann. In einer kontrollierten Untersuchung wurde ein Langzeiteffekt auf Stimmlautstärke und Sprachverständlichkeit beschrieben, der auch 24 Monate nach Therapieende noch nachweisbar war (Ramig *et al.* 2001).

Außerdem konnten Transfereffekte auf andere motorische Symptome (Schluckfunktion, Mimik) durch LSVT gezeigt werden [Spielman *et al.* 2003]

Die Autoren empfehlen für das LSVT eine hohe Behandlungsdauer und –frequenz (jeweils 16 Behandlungseinheiten von 50-60min. innerhalb von 4Wochen).

Ausgehend vom LSVT wurde das physiotherapeutische Behandlungskonzept „BIG“ entwickelt, das speziell auf die Verbesserung der Bewegungsstörung bei Parkinson ausgerichtet ist.

1.4.2. BIG-Training

Analog zum intensiven, repetitiven Training der Sprechlautstärke beim LSVT beinhaltet das BIG-Training schwerpunktmäßig das Einüben großamplitudiger Bewegungen. Durch intensives Wiederholen der Übungen und kontinuierliche Rückmeldung über die erzielten Ergebnisse werden ungenutzte Möglichkeiten des Übenden aktiviert und ausgebaut. Der Therapeut motiviert den Patienten jede Bewegung mit möglichst großem Einsatz („mindestens 80% der maximalen Energie“) und spürbarer Anstrengung auszuführen. Durch ständige Rückmeldung des Therapeuten lernt der übende Patient, die Wahrnehmung seiner eigenen Bewegungen neu zu „kalibrieren“.

Wie bei dem sprechtherapeutischen Vorläufer LSVT wird BIG-Training intensiv (Einzeltherapie, 60 Minuten pro Trainingseinheit) und hochfrequent (4 x pro Woche über 4 Wochen) durchgeführt. In den ersten Trainingseinheiten werden einfache „BIG-Bewegungen“ mit hoher Wiederholungszahl durchgeführt, im späteren Verlauf des Trainings werden dann zunehmend komplexere Bewegungsabläufe eingeübt. Bei der Auswahl der komplexeren Übungen werden die individuellen Bedürfnisse und Fähigkeiten der Übenden berücksichtigt und Bewegungsabläufe mit möglichst hoher Alltagsrelevanz für den Betroffenen trainiert. Durch die Anwendung von BIG-Bewegungen im Alltag entsteht zunehmend eine Situation des permanenten Übens, so dass die verbesserten Bewegungsabläufe immer mehr verinnerlicht und selbstverständlich werden.

Dem Üben großer Bewegungsamplituden wird bei LSVT und BIG der Vorzug gegenüber dem Training von Bewegungsgeschwindigkeit gegeben, das das Trainieren von Bewegungsgeschwindigkeit zu einer Steigerung des Tempos, nicht aber zu einer konsistenten Verbesserung von Bewegungsamplitude und –Genauigkeit führt [Morris *et al.* 1994, Behrman A. *et al.* 1998]. Dem gegenüber führt das Training großer Bewegungsamplituden zu größeren, schnelleren und präziseren Bewegungen [Ramig L.O. *et al.* 2001, Morris *et al.* 1994, Behrman A. *et al.* 1998]

Die fehlerhafte Abstimmung der Geschwindigkeits-Amplituden-Regulierung führt bei der Parkinson-Erkrankung zu einem „underscaling“ der Bewegungsamplitude bei jeder gegebenen Geschwindigkeit [Morris *et al.* 1994, Ebersbach *et al.* 1999, Horak *et al.* 1996]. Häufige Wiederholungen, hohe Übungsintensität und zunehmende Komplexität werden bei LSVT und BIG eingesetzt, um die Geschwindigkeits-Amplituden-Regulierung zu normalisieren. Kontinuierliches Feedback über die motorische Performance und gezieltes Training der Bewegungswahrnehmung dienen dazu, der durch gestörte sensomotorische Verarbeitung bedingten „Sollwertverstellung“ entgegen zu wirken. [Abbruzzese G. and Berardelli A. 2003]. Ziel des BIG-Trainings ist es, dem Patienten die Anwendung größerer Bewegungen bei alltäglichen Routineaktivitäten beizubringen und auf diese Weise eine Situation des permanenten Übens herzustellen. Detaillierte Richtlinien zur Durchführung wurden für die LSVT-Behandlung und das BIG-Training definiert [Farley *et al.* 2008] um eine standardisierte Implementierung in die klinische Anwendung sicher zu stellen.

In einer offenen Studie [Farley and Koshland 2005] wurden 18 Patienten nach dem standardisierten BIG-Protokoll behandelt. Der Vergleich der motorischen Leistungen vor und nach Therapie zeigte eine Verbesserung in trainierten (Rumpffrotation und Schrittlänge) und – als carry-over-Effekt – auch bei nicht-trainierten Funktionen (Greifbewegungen). Die Verbesserungen der bevorzugten Gehgeschwindigkeit (12%) und der axialen Rotationsbewegungen unterschieden sich auch nach einem 3-monatigen follow-up von den baseline-Werten. Interessanterweise waren die Patienten nach der BIG-Therapie in der Lage die höhere Gehgeschwindigkeit beizubehalten, wenn ihre Aufmerksamkeit durch eine dual-task Aufgabe (Aufsagen der Wochentage in umgekehrter Reihenfolge während des Gehens) beansprucht wurde.

1.5. Die Kontrollbedingung: Nordic Walking

Nordic Walking ist eine Ausdauersportart, bei der Gehen durch den Einsatz von zwei Stöcken im Rhythmus der Schritte unterstützt wird. Die Anfänge dieses Sports liegen in den 1930er Jahren. Damals wurde im deutschsprachigen Raum unter dem Namen Stockgang oder Stocklauf schnelles Gehen von Langläufern im Sommer und Herbst in das Training integriert, um die Kondition zu verbessern und so schon vor dem Winter eine hohe Trainingsintensität zu erreichen.

Beim Nordic Walking werden speziell entwickelte Stöcke mit Gummispitzen (für harten Untergrund z.B. Pflaster) verwendet. Nordic Walking kombiniert Laufen mit simultanen Bewegungen der Arme und Beine ähnlich der Bewegungen beim Skilanglauf. Das Ergebnis ist eine Ganzkörperbewegung. Dabei werden signifikant mehr Kalorien verbraucht ohne dass man schneller laufen muss. Der Gebrauch der Stöcke beim Nordic Walking wirkt beim Parkinsonpatienten als Reiz, den Armschwung einzusetzen und damit die Schultermobilität zu verbessern. Ebenso wirkt sich Nordic Walking positiv auf die Schrittlänge aus. Ein weiterer positiver Effekt des Stockgebrauchs ist das Aufrichten des Körpers und die Hüftextension. Nordic walking ist ein einfacher und sicherer Weg um rhythmische, flüssige und hochamplitudige Bewegungen zu erlernen. Außerdem bewirkt Nordic Walking ein Training des Gleichgewichts. Ein praktischer Aspekt ist, das Nordic Walking ganzjährig bei nahezu jedem Wetter praktiziert werden kann.

Bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung wurde Nordic Walking systematisch in einer Studie von van Eijkeren [van Eijkeren *et al.* 2008] untersucht. An der offenen Studie nahmen 19 Patienten mit IPS teil (mittleres Alter 67 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 5 Jahre). Das Training wurde über 6 Wochen durchgeführt und umfasste zwei jeweils einstündige Übungseinheiten pro Woche. Während der Trainingsphase waren die Teilnehmer angewiesen, keine weiteren sportlichen Aktivitäten oder Physiotherapie zu betreiben. Jeweils zur Baseline, unmittelbar nach Ende der Trainingsphase und (in einer Subgruppe von 9 Patienten) 5 Monate nach Beendigung des Übungsprogramms wurden timed-10m-walk, time-up-and-go (TUG), 6m-walking-test und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PDQ-39-Fragebogen) erfasst. Trotz guter baseline-scores wurden im Anschluss an die Trainingsphase signifikante Verbesserungen in allen Outcome-Parametern festgestellt, die in der Subgruppe auch beim 5-Monats follow-up noch persistierten.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Patienten

Rekrutierung

An der vorliegenden klinisch-experimentellen Studie nahmen 60 Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung teil. Die Patienten wurden zwischen Juni 2008 und Mai 2009 in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch Zuweisung aus dem neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen / Parkinson Beelitz Heilstätten, von niedergelassenen Neurologen/Nervenärzten, der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Charité (Leitung Prof. Andreas Kupsch) und anderen kooperierenden Kliniken. Außerdem stellten sich mehrere Patienten, vorwiegend Mitglieder regionaler Selbsthilfegruppen der Deutschen Parkinson Vereinigung, auf eigene Initiative für eine Teilnahme an der Studie zur Verfügung. Eingeschlossen wurden Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom gemäß den diagnostischen Kriterien der UK Brain Bank [Hughes *et al.* 1992]. Die Diagnose wurde von erfahrenen Neurologen des Fachkrankenhauses gestellt bzw. bestätigt.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Idiopathische Parkinson-Erkrankung Hoehn und Yahr Stadium I-III

- UPDRS-motor-score mindestens 12 Punkte, davon Bradykinese-Items (18,19,23-27,29,31) =>6.
- Patient ist in der Lage, die zur Teilnahme erforderlichen physischen, kognitiven und psychischen Leistungen in jeder der drei möglichen Gruppen zu erfüllen. z.B.
 - Fähigkeit zu intensivem kontinuierlichem physischen Training über 1 Stunde
 - Fähigkeit bis zu 4mal pro Woche im ZaR bzw. 2mal wöchentlich im Schlosspark Charlottenburg an den Therapien teilzunehmen.
 - Fähigkeit, die Eigenübungen zuhause ohne Hilfe durchzuführen.
- Ambulante neurologische Versorgung

Ausschlusskriterien

- Demenz (MMSE <25)
- Schwere Depression (Major Depression nach ICD-10).
- Beeinträchtigende Hyperkinesen
- Komorbidität, die die Teilnahme an den Übungen beeinträchtigt z.B. bei orthopädischen oder kardialen Erkrankungen
- Stationäre Behandlung bei Studieneinschluss
- Geplante stationäre Behandlung während der Studienphase (in den ersten vier Monaten nach der Baseline-Untersuchung)
- Medikamentenumstellungen bis zu 4 Wochen vor Studienbeginn
- Geplante Medikamentenänderung während der Studienphase (in den ersten vier Monaten nach der Baseline-Untersuchung)

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Studie wurde von der Ethik-Kommission Brandenburg genehmigt. Alle Patienten erhielten eine schriftliche Aufklärung über Ziel und Ablauf der Untersuchung und unterzeichneten eine schriftliche, von der Ethik-Kommission Brandenburg genehmigte Einverständniserklärung.

Nach Einschluss in die Studie wurden die Patienten durch ein in einem verschlossenen Umschlag zugeteilten Los den einzelnen Therapiegruppen zugeteilt

1. BIG-Training (BIG)
2. Nordic walking (WALK)
3. Eigenübungen (HOME)

Nach Zuteilung in die Gruppen wurde mit den Patienten ein Termin zur Eingangsuntersuchung (baseline) festgelegt.

2.2. Methoden

2.2.1 Der Untersuchungsablauf

Ort der Untersuchungen war das Zentrum für ambulante Rehabilitation (ZaR) in der Gartenstraße 5 ,10115 Berlin. Dort fanden auch die BIG Therapien statt. Die Nordic Walking Gruppe traf sich im Charlottenburger Schlosspark. Das Hausübungsprogramm führten die Patienten bei sich zuhause durch.

Eingangsuntersuchung Baseline

Vor der Untersuchung wurden alle Patienten über den Ablauf, den Aufbau, das Ziel und die Konditionen aufgeklärt.

Anschließend wurden folgende Daten erhoben:

- Demographische Angaben (Alter, Gewicht, Größe, Beruf)
- Krankheitsdauer
- Hoehn und Yahr Staging (Tabelle 4)
- Aktuelle Medikation (Präparat und Tagesdosis)
- Art und Dauer der körperlichen Aktivität
- Begleiterkrankungen und kardiale, vaskuläre und orthopädische Vorerkrankungen
- Neurologischer Untersuchungsbefund
- Zum Demenzausschluss wurde ein Mini Mental Test (MMSE) durchgeführt

Folgende Untersuchungen wurden zur Erhebung der Zielparameter der Studie durchgeführt:

- Motorischer Teil (III) der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Bei der Erfassung der UPDRS wird jedes Item mit einer Punktzahl von 0 (normal) bis 4 (schwer betroffen) bewertet. Neben dem UPDRS-III-Summenscore wurde die Summe der Bewertungen in den Bradykinese-Items (Items 18, 19, 23-27, 29, 31): Sprache, Gesichtsausdruck, Fingerklopfen, Handbewegungen, rasch wechselnde Pronation/Supination der Hände, Beinagilität, Aufstehen vom Stuhl, Gang und Brady- bzw. Hypokinese des Körpers erfasst.
- Timed up and go (TUG) [Morris *et al.* 2001]. Bei diesem Test sitzt der Proband auf einem Stuhl mit Armlehnen mit dem Rücken an der Stuhllehne. 3 Meter vor ihm ist eine Linie markiert. Auf das Kommando „Los“ steht der Patient auf, geht im zügigen Tempo bis zu der markierten Linie, dreht sich dort um, geht zurück zum Stuhl und setzt sich wieder. Gemessen wird die Zeit vom Startkommando bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Rücken wieder Kontakt zur Rückenlehne hat. Die Zeit wird mit einer Stoppuhr erfasst und in Sekunden angegeben.
- Timed 10 Meter Walk. Dabei wird der Proband aufgefordert auf das Kommando „Los“ in normalem Gehtempo bis zu einer 10m entfernten Linie zu gehen. Gemessen wird die Zeit zwischen dem Startkommando und dem Erreichen der Linie. Außerdem werden die Schritte, die der Patient zum Zurücklegen der 10 Meter Strecke benötigt, gezählt.
- 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39). Der PDQ 39 [Jenkinson *et al.* 1997] ist der am häufigsten verwendete Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung [Hagell *et al.* 2003]. Der vom Patienten selbst auszufüllende Fragebogen (s. Anhang) umfasst folgende Dimensionen:
 - Mobilität 10 items
 - Aktivitäten des täglichen Lebens 6 items
 - Emotionales Befinden 6 items
 - Stigma 4 items
 - Soziale Unterstützung 3 items

- Kognition 4 items
- Kommunikation 3 items
- Körperliche Beschwerden 3 items

Die Auswertung des PDQ-39 kann für die einzelnen Dimensionen erfolgen, außerdem kann die Gesamtpunktzahl zur Berechnung eines Summen-Scores verwendet werden. Für den multidimensionalen Summenscore konnte eine gute Retest-Reliabilität und Konstrukt-Validität gezeigt werden [Jenkinson *et al.* 1997].

- Testbatterie zur Prüfung der Aufmerksamkeit (TAP). Mit einem computergestützten Programm wurden einfache motorische Reaktionszeiten mit und ohne vorangehenden Hinweisreiz gemessen. Die Evaluation dieser Untersuchung war nicht Teil der vorliegenden Dissertationsarbeit

Zum Abschluss der Untersuchung wurde mit den Probanden der Termin für die erste Behandlung festgelegt. Dabei wurden nochmal die genauen Örtlichkeiten und die Notwendigkeit zweckmäßiger Sportbekleidung besprochen. Die Patienten wurden informiert, dass für die Dauer der Studie alle zusätzlichen sportlichen Aktivitäten, Gymnastik und weitere physiotherapeutische Maßnahmen dokumentiert werden sollen. Hierfür erhielt jeder Teilnehmer ein Tagebuch, in dem weitere Aktivitäten in Art und Dauer zu protokollieren waren.

2.2.2. Trainingsinhalte und –ablauf

BIG-Training

Die BIG Behandlung fand im Zentrum für ambulante Rehabilitation (ZaR), Gartenstraße 5, in 10115 Berlin statt. Das ZaR wurde aufgrund der zentralen Lage und der guten Anbindung an öffentliche Verkehrsmittel gewählt. Über den gesamten Zeitraum stand ein Raum zur Verfügung, ein Wechsel der Räumlichkeit fand während der Behandlung nicht statt. Für längere Gehstrecken stand ein Flur zur Verfügung. Die Therapie wurde von einem Physiotherapeut des Fachkrankenhauses für Bewegungsstörungen / Parkinson in Beelitz-Heilstätten durchgeführt. Er wurde 2007 als BIG-Trainer bei einem Qualifikationskurs in

New York zertifiziert. Alle BIG Therapien wurden durch denselben Therapeuten durchgeführt.

Die Behandlungen erfolgten 4x/Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen. Jede Behandlungseinheit dauerte eine Stunde. Die Therapien fanden immer vormittags in dem Zeitraum von 7.30Uhr- 14.00 Uhr statt. Am Ende jeder Woche wurde ein Stundenplan für die nächste Woche abgesprochen Die Behandlung fand als Einzeltherapie statt.

Der Physiotherapeut demonstriert beim BIG-Training die Übungen, führt sie parallel zum Patienten aus und korrigiert die Ausführung beim Patienten. 50% der Übungen bestanden aus standardisierten Ganzkörperbewegungen mit maximaler Amplitude, repetitiven multidirektionalen Bewegungen und Stretching. Die andere Hälfte der Übungen beinhaltete zielgerichtete Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) abgestimmt auf die persönlichen Bedürfnisse und Vorlieben des Probanden, z.B. Wäsche aufhängen, Geschirr aus dem Schrank holen oder Hobby-Aktivitäten wie Wandern oder Tischtennis. ADLs sollten mit hochamplitudigen „BIG Bewegungen“ ausgeführt werden, z.B. sollte Geschirr mit einer großen, weiten Bewegung aus dem Schrank geholt oder heruntergefallene Gegenstände mit einer weit ausholenden Bewegung vom Boden aufgehoben werden. Alle Patienten erstellten am ersten Trainingstag eine Liste der ihnen subjektiv am wichtigsten erscheinenden Tätigkeiten geordnet nach den Schwierigkeiten die Ihnen die Ausführung bereitet. Diese Liste diente als Orientierung bei der sequentiellen Auswahl der in der Therapie geübten Aktivitäten. Alle Bewegungen werden mehrfach wiederholt (wenigstens 12 x). Eine wichtige Rolle beim BIG-Training spielt das kontinuierliche Feedback und die intensive Motivation des Patienten durch den Therapeuten. Ziel ist es, dass der Übende während der ganzen Trainingsdauer mit mindestens 80% seiner maximalen Kapazität arbeitet. Der Therapeut motiviert den Patienten, seine Leistung immer wieder einzuschätzen und auf einer individuellen Skala von 1-10 (1 = keine Anstrengung, 10= höchstmögliche Anstrengung) mindestens den Wert 8 zu erreichen und beizubehalten. Um die Umsetzung der Bewegungen in den Alltag zu verbessern wird der Schwierigkeitsgrad der Übungen sowohl bzgl. der körperlichen Belastung (z.B. längere Sequenzen) sowie der Komplexität (z.B. mehrere Sequenzen) über den Zeitraum der 4 Wochen gesteigert.

Beispiele für BIG Übungen sind

„Führen Sie den linken Arm getreckt diagonal zur rechten Seite, öffnen Sie die Hand und drehen Sie die Handfläche nach oben. Das rechte Bein wird durchgestreckt, die Zehen fest in den Boden gedrückt. Diese Bewegung wird alternierend rechts und links durchgeführt.“

“Machen Sie mit dem linken Bein einen großen Schritt nach vorne drücken Sie den linken Fuß fest in den Boden, während beide Arme nach vorne gehen. Drehen Sie die Handflächen nach oben und öffnen Sie die Hände weit. Führen Sie den Fuß und die Hände wieder zurück und wiederholen Sie die Bewegung mit dem anderen Bein. Die Bewegung wird alternierend ausgeführt. Dabei zählen Therapeut und Proband laut mit.

Nordic Walking

Das Nordic Walking wurde von demselben zertifizierten Physiotherapeuten angeleitet, der auch das BIG-Training durchführte. Die Teilnehmer der Nordic Walking Gruppe trafen sich 2x/Woche über einen Zeitraum von 8 Wochen in einem innerstädtischen Park (Park Schloss Charlottenburg). Das Nordic Walking fand immer vormittags zwischen 8.30 Uhr und 9.30 Uhr statt. Die Gruppengröße betrug 4-6 Teilnehmer.

Die Walkingstrecke führte sowohl über Sandboden als auch über Asphalt. Der Großteil der Strecke führte über Wege ohne Anstiege oder Gefälle. Zu Beginn jeder Einheit wurde ein warm-up in Form von repetitiven Arm- und Beinbewegungen aus dem Stand durchgeführt. Die Walking-Stöcke (telescope carbon composite) wurden vom Studienzentrum gestellt, und zu Beginn jeder Übungseinheit nach der Formel Körpergröße x 0,66 individuell justiert. Die Patienten wurden in Gruppenunterricht zunächst theoretisch in Nordic Walking eingewiesen. Die Teilnehmer erhielten vom Physiotherapeuten Anweisungen bzgl. der richtigen Nutzung der Stöcke und weiterer technischer Aspekte des Nordic walking Nach dem warm up begann die Gruppe unter der Anleitung des Therapeuten mit Nordic Walking. Dabei wurde die Geschwindigkeit so gewählt, dass alle Teilnehmer über die volle Trainingsdauer an der Therapie teilnehmen konnten. Vor jeder Walking Einheit besprach der Therapeut mit den Teilnehmern den individuellen Parcours. Teilnehmer mit höherer Kondition absolvierten größere bzw. mehr Runden, die weniger trainierten Teilnehmer absolvierten eine kürzere Strecke. Der Physiotherapeut wechselte ständig zwischen den Teilnehmern und korrigierte bei Bedarf die Lauftechnik. Im Verlauf der 8 Wochen konnte die Gehstrecke bei allen Gruppen gesteigert werden von initial 4km auf maximal 7 km gesteigert werden.

Hausübungsprogramm

Patienten, die in das Hausübungsprogramm randomisiert wurden, erhielten eine einstündige Einweisung durch den Physiotherapeuten, der auch das BIG-Training und das Nordic Walking anleitete. Das Hausübungsprogramm beinhaltete in vorgegebener Abfolge Aufwärm-, Dehnungs-, Koordinations –und Kraftübungen. Die Patienten erhielten eine schriftliche Anleitung zur Durchführung des Programms. Ein Trainingsdurchgang ging über 30 min. ,dieser sollte über den Untersuchungszeitraum von 16 Wochen 3 x wöchentlich durchgeführt werden .

Die Patienten wurden angewiesen Übungszeiten und -inhalte in dem allen Probanden ausgehändigten Tagebuch zu dokumentieren. Wie in den anderen Gruppen sollten auch weitere sportliche Aktivitäten nach Art und Dauer vermerkt werden.

2.2.3. Follow-up-Untersuchungen

Die Follow-up-Untersuchungen wurden wie die Eingangsuntersuchungen in den Räumen des ZaR (Zentrum für ambulante Rehabilitation), Berlin Gartenstrasse, durchgeführt. Die Studie beinhaltete zwei Follow-up-Termine

1. unmittelbar nach Abschluss der aktiven Intervention. Diese Zwischenuntersuchung wurde im Anschluss an die vierte BIG-Trainingswoche bzw. im Anschluss an das 8-wöchige Nordic Walking Training bzw. nach 8 Wochen Hausübungsprogramm durchgeführt. Das Protokoll beinhaltete:

- Motorischer Teil (III) der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Aufnahmen für das geblindetes UPDRS-Videorating)
- Timed up and go (TUG)
- Timed 10 Meter Walk
- Testbatterie zur Prüfung der Aufmerksamkeit (TAP). Die Evaluation dieser Untersuchung war nicht Teil der vorliegenden Dissertationsarbeit
- Außerdem wurden Veränderungen der Medikation und interkurrente Erkrankungen erfragt

2. Abschlussuntersuchung vier Monate nach Baseline. Das Protokoll der Abschlussuntersuchung beinhaltete

- Motorischer Teil (III) der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Aufnahmen für das geblindetes UPDRS-Videorating)
- Timed up and go (TUG)
- Timed 10 Meter Walk
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PDQ-39)
- Testbatterie zur Prüfung der Aufmerksamkeit (TAP). Die Evaluation dieser Untersuchung war nicht Teil der vorliegenden Dissertationsarbeit
- Außerdem wurden Veränderungen der Medikation und interkurrente Erkrankungen erfragt

2.3. Datenanalyse und statistische Auswertung

Primäre Zielvariable

Das primäre Outcome der vorliegenden Studie war der Unterschied in der Veränderung des UPDRS-Motor-Scores zwischen Baseline und Abschlussuntersuchung (Woche 16) in den 3 Behandlungsgruppen. Das Intervall zwischen den aktiven Interventionen und der Abschlussuntersuchung (12 Wochen in der BIG-Gruppe und 8 Wochen in der Walk-Gruppe) wurde als ausreichend angesehen, um nachhaltige Therapieeffekte zu erfassen. Zur verblindeten Erfassung der primären Variable wurden die Patienten während der Erhebung des UPDRS-Motor-Scores auf Video aufgenommen. Die digitalen Videoaufnahmen wurden anonymisiert und durch einen hinsichtlich Gruppenzuordnung und Aufnahmezeitpunkt (Baseline, Interventionsende, Follow-up) geblindeten Rater (PD Dr. G. Ebersbach) beurteilt. Das Rating des Rigors wurde durch einen kurzen Kommentar der Person durchgeführt, die vor laufender Kamera die UPDRS-Motor-Score-Erhebung vornahm.

Sekundäre Zielvariablen

Als sekundäre Outcome-Variablen wurden Unterschiede in der Veränderung von Baseline zu Follow-up für die folgenden Parameter erfasst: Lebensqualität (PDQ 39), Timed up and go (TUG), und Zeit für eine Gehstrecke von 10 Metern (Timed 10 meter walk mit Stoppuhr erfasst). Alle Untersuchungen wurden unter laufender Medikation und bei fluktuierenden Patienten während der ON-Phase durchgeführt.

Datenanalyse:

Die Unterschiede in den Veränderungen von Baseline zu Woche 16 zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels einer Varianzanalyse mit Gruppenzugehörigkeit (BIG, WALK, HOME) als unabhängigem Faktor und Untersuchungszeitpunkt (Baseline, Zwischenuntersuchung, Follow-up nach 16 Wochen) als Wiederholungsfaktor durchgeführt. Um den möglichen Einfluss unterschiedlicher Ausgangswerte bei der Baseline-Testung auszugleichen wurde eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Wert als Kovariate vorgenommen. Wenn die Varianzanalyse Unterschiede zwischen Gruppen zeigte, wurden paarweise Vergleiche angeschlossen. Auf exploratorischer Basis wurde außerdem eine ANCOVA mit dem Baseline-Wert als Kovariate verwendet, um Unterschiede zwischen der Zwischenuntersuchung (unmittelbar nach Ende der aktiven Intervention) und der

Abschlussuntersuchung festzustellen. Das Alpha-Level wurde auf 0,05 festgesetzt. Die Outcome-Analysen wurden auf einer per-protocol-Basis mit dem Statistikprogramm SPSS-16 durchgeführt.

3. ERGEBNISSE:

3.1. Baseline-Daten und Studienablauf

Von 60 Patienten, die randomisiert zu den 3 Behandlungsgruppen zugeteilt worden waren, beendeten 58 Probanden die Studie und konnten beim abschließenden Follow-up untersucht werden (BIG n = 20, WALK n = 19, HOME n = 19). Die demographischen Angaben zu den Probanden sind in Tabelle 6a aufgeführt, die verwendeten Medikamente in den verschiedenen Behandlungsgruppen in Tabelle 6b.

Ein Patient in der WALK-Gruppe zog nach 2 Wochen sein Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe näherer Gründe zurück. Ein Patient in der HOME-Gruppe wurde innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen aus der Studie ausgeschlossen, da er eine Psychose entwickelt hatte (Abb. 6).

Table 6a: Demografischer Angaben. Mittelwerte (Standardabweichungen in Klammern).

LED: levodopa equivalence dose

	n	Age (y)	f/m	Disease duration (y)	Hoehn & Yahr	LED mg/d
BIG	20	67,1 (3,6)	13/7	6,1 (3,0)	2,8 (0,37)	486 (301)
WALK	19	65,5 (9,0)	12/7	7,8 (4,4)	2,6 (0,4)	530 (288)
HOME	19	69,3 (8,4)	11/8	7,4 (5,9)	2,5 (0,7)	463 (260)

Tabelle 6b: Verwendete Medikamente nach Gruppen

	L-Dopa	D-Agonist	Amantadin	COMT-H	MAO-B-H	Antichol	Budipin
BIG	11	20	4	4	10	0	0
WALK	14	17	4	4	4	1	1
HOME	13	15	7	5	7	0	0

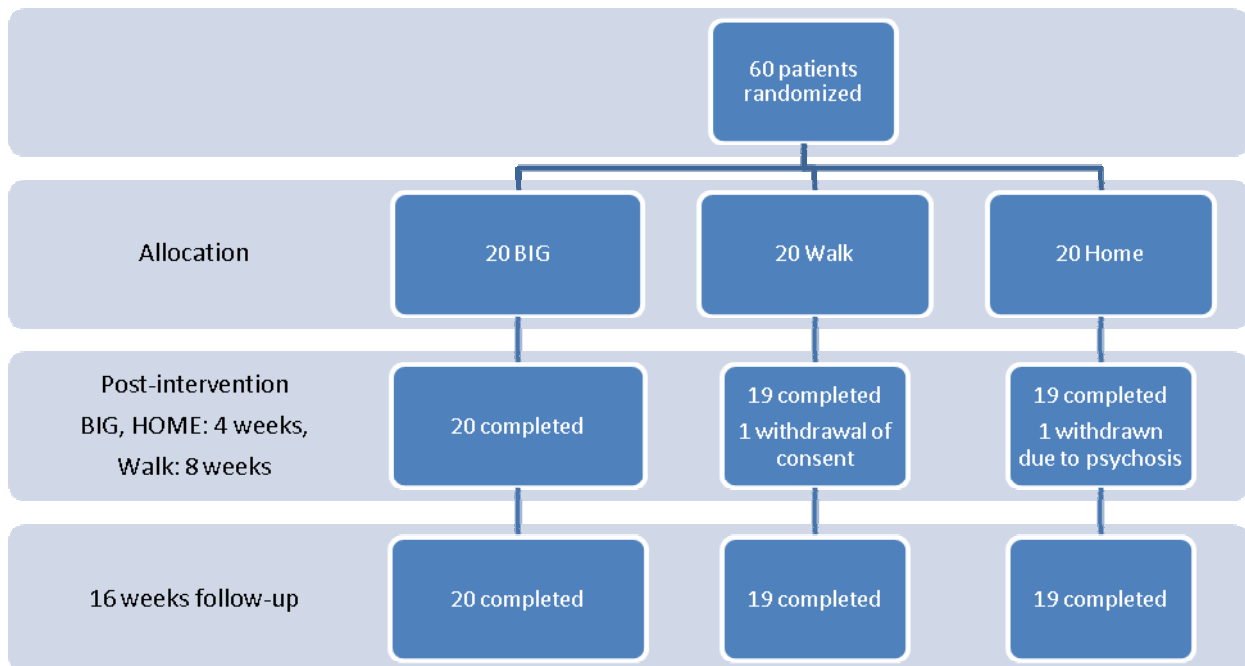


Abbildung 5: Disposition der Patienten

Eine univariate ANOVA zeigte keine signifikanten Gruppendifferenzen für Alter, Krankheitsdauer, wöchentliche Trainingsdauer (außerhalb der Therapiesitzungen) und Levodopa-Äquivalenzdosis (LED). Anpassungen der spezifischen Anti-Parkinson-Medikation zwischen Baseline und Woche 16 wurden bei insgesamt 18 Probanden vorgenommen (6 in jeder Gruppe). Die Veränderungen der mittleren Levodopa-Äquivalenzdosis durch Anpassungen der Medikation waren in allen Gruppen geringfügig (BIG: 17,5 mg, WALK 7,9 mg, HOME: 23,7 mg) und unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Kruskal-Wallis-Test 0,437). Eine detaillierte Übersicht der medikamentösen Umstellungen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Die Dauer der mittleren wöchentlichen Übungszeit (sportliche Aktivitäten bzw. Gymnastik außerhalb des Studienprotokolls zusätzlich zu BIG oder Nordic Walking) zwischen Baseline und Abschlussuntersuchung lag entsprechend der Tagebucheintragen der Probanden bei 2,53 (Standardabweichung 1,19) Stunden in der BIG-Gruppe, 2,10 (2,05) Stunden in der WALK-Gruppe und 2,6 (1,12) Stunden in der HOME-Gruppe.

Tabelle 7: Medikamentenänderungen zwischen Baseline und 4-Monats follow-up.

Gruppe (Pat.-Nr.)	Dopänd	Agswitch	Agänd	Entänd	Amaänd	Maoänd	LED
BIG(11)	1			1			100
BIG (21)		1					0
BIG (23)			1	1		1	150
BIG (33)	1						50
BIG (35)	1			1	1		50
BIG (63)			1				50
WALK (13)	1			1			150
WALK (19)		1					0
WALK (28)	1			1			100
WALK (73)					1		0
WALK (78)	1		1				-50
WALK (81)		1					-50
HOME (6)	1			1			100
HOME (14)	1						100
HOME (61)	1		1	2			-50
HOME (64)						1	0
HOME (65)	1				1		100
HOME (77)	1		1				100

Legende

Dopänd	Änderung der Dopa-Dosierung
Agswitch	Dopaminagonisten-Wechsel
Agänd	Änderung Agonisten-Dosis
Entänd	Änderung Entacapon
Amaänd	Änderung Amantadin
Maoänd	Änderung MAO-B-Hemmer
LED	Resultierende Änderung L-Dopa-Äquivalenzdosis

3.2. Wirksamkeit

Die Kovarianz-Analyse (ANCOVA) zeigte signifikante Gruppenunterschiede für die Veränderung der UPDRS-Motor-Scores zwischen Baseline und Abschlussuntersuchung (Tabelle 8). Die mittlere Veränderung betrug -5,05 (3,91) in der BIG-Gruppe -0,58 (3,17) in der WALK-Gruppe und 1,68 (5,95) in der HOME-Gruppe ($P < 0,001$). In den paarweisen Vergleichen war BIG gegenüber WALK ($P < 0,001$) und HOME ($P < 0,001$) überlegen. Deskriptiv war die Überlegenheit von BIG überwiegend auf die Bradykinese-Items des UPDRS zurückzuführen (Items 18,9, 10,23 bis 27, 29,31). Der mittlere Summenscore dieser Items nahm von 13,75 auf 10 zwischen Baseline und Woche 16 in der BIG-Gruppe ab. Die ANCOVA zeigte außerdem Gruppenunterschiede für TUG (mittlere Veränderung von Baseline: BIG - 0,75 (1,94), Walk -0,58 (1,72), Home -0,44 (1,21), $P 0,033$). Paarweise Vergleiche ergaben ein besseres Outcome bei BIG-Patienten im Vergleich zu Walk ($P 0,036$) und Home ($P 0,024$). Für das getimte Gehen ergab sich in der ANCOVA eine Tendenz für Gruppenunterschiede (mittlere Veränderungen von Baseline: BIG -1,12 (0,84), WALK -0,59 (1,34), HOME -0,45 (1,08), $P 0,059$ mit einem besseren Outcome in der BIG-Gruppe im Vergleich zu WALK ($P 0,088$) und HOME ($P 0,015$) in den paarweisen Vergleichen.

Für den PDQ 39-Score konnten in der ANCOVA keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Die formale Power-Analyse zeigte, dass die vorliegende Studie eine Power von 27 % hatte, um einen signifikanten Unterschied in den PDQ-Summen-Scores zwischen den 3 Behandlungsgruppen zu detektieren. 74 Probanden in jeder Gruppe wären erforderlich gewesen, um einen signifikanten Gruppenunterschied der PDQ-Scores zu ermitteln. Die ANCOVA zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Zwischenerhebung und der Abschlussuntersuchung für das UPDRS-Rating, TUG, Timed walking und PDQ 39.

Table 8: Ergebnistabelle

	Baseline ^a	week 16 ^a	mean difference ^a	between group	pairwise
				F / p-value	F / p-value
UPDRS III				11.9 / <0.001	
BIG	21.1 (6.3)	16.1 (7.4)	-5.05 (3.91)		vs. WALK 21.2 / <0.001 vs. HOME 16.7 / <0.001
WALK	18.5 (5.8)	19.1 (5.6)	0.58 (3.17)		vs. HOME 0.53 / 0.470
HOME	19.1 (9.7)	20.8 (11.2)	1.68 (5.95)		
PDQ39				1.36 / 0.264	
BIG	31.2 (20.3)	27.9 (18.3)	-3.25 (11.28)		
WALK	34.3 (16.5)	28.9 (19.7)	-5.36 (11.34)		
HOME	35.8 (13.4)	36.1 (15.7)	0.21 (12.00)		
TUG [sec]				3.64 / 0.033	
BIG	8.1 (1.6)	7.3 (1.4)	-0.75 (1.94)		vs. WALK 4.77 / 0.036 vs. HOME 5.58 / 0.024
WALK	7.7 (1.4)	8.3 (1.8)	0.58 (1.72)		vs. HOME 0.08 / 0.784
HOME	7.7 (1.3)	8.2 (1.2)	0.44 (1.21)		
Timed 10m [sec]				2.97 / 0.059	
BIG	7.7 (1.1)	6.6 (1.1)	-1.12 (0.84)		vs. WALK 3.08 / 0.088 vs. HOME 6.57 / 0.015
WALK	7.9 (1.3)	7.3 (1.4)	-0.59 (1.34)		vs. HOME 0.21 / 0.647
HOME	7.9 (1.3)	7.5 (1.2)	-0.45 (1.08)		

^a Values are means (SD)

4. DISKUSSION

In dieser prospektiven, kontrollierten, Rater-verblindeten Studie führte BIG-Training zu einer verbesserten motorischen Performance bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung. Im Gegensatz zu der Behandlungsgruppe, die das BIG-Training erhielt, war der UPDRS-Motor-Score bei Patienten, die mit Nordic walking behandelt wurden oder ein Heimübungsprogramm bekamen, nicht signifikant verbessert. Hierbei ist von besonderer Bedeutung, dass die „Gesamtdosis“ an Therapien (jeweils 16 Zeitstunden) in der Nordic-walking-Gruppe identisch mit dem BIG-Training war. Auch in den sekundären Zielparametern (Timed up and go, 10 m timed walking) war BIG gegenüber den Vergleichsgruppen überlegen. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen vorläufige Resultate aus einer offenen, nicht kontrollierten Studie zur BIG-Therapie bei 18 Patienten mit Parkinson-Erkrankung. In dieser Studie waren moderate Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit (12 bis 14 %) und bei Greifbewegungen nach vierwöchigem BIG-Training beobachtet worden [Farley und Koshland 2005].

Das Ausmaß der Verbesserung im UPDRS-Motor-Score (im Mittel 5,05 Punkte) ist beträchtlich und liegt in einem Bereich der in doppelblinden Studien für die Monotherapie im Frühstadium der Parkinson-Erkrankung mit dem MAO-B-Hemmer Rasagilin nach 6-monatiger Anwendung [Parkinson Study Group 2002] und nach 10-wöchiger Anwendung des Dopaminagonisten Pramipexol [Shannon *et al.* 1997] beschrieben wurde. Schrag [Schrag *et al.* 2006] berechnete aus den Daten kontrollierter Studien in denen die globale klinische Verbesserung („global clinical improvement, CGI“) und das UPDRS-rating bei Patienten mit IPS erhoben wurden den „minimal clinically important change (MCIC)“. Der MCIC bezeichnet den UPDRS-Score-Wert, der mit einer im CGI-rating erfassbaren Verbesserung korreliert. Für den motorischen Teil der UPDRS wurde ein MCIC von 5 Punkten berechnet, so dass die in der vorliegenden Studie in der BIG-Gruppe erzielten Verbesserungen als klinisch relevant betrachtet werden können.

Signifikante Änderungen der Lebensqualität (PDQ 39) wurde nicht beobachtet, wobei die numerischen Verbesserungen der PDQ-Scores bei Patienten in den BIG- und Nordic-walking-Gruppen allerdings vermuten lassen, dass die aktuelle Studie nicht ausreichend gepowert war, um moderate Verbesserungen der Lebensqualität zu erfassen.

Die Übungstherapie bei Parkinson war in letzter Zeit Gegenstand verschiedener systematischer Übersichtsarbeiten [Joebgas *et al.* 2007a; Keus *et al.* 2007b; Joebgas *et al.* 2007b; Deane *et al.* 2002; Rascol *et al.* 2002]. Diese zeigten, dass vor dem Hintergrund des wachsenden Interesses

an aktivierenden Therapien zunehmend methodisch hochwertige kontrollierte Studien zu diesem Thema durchgeführt werden. Nach wie vor ist allerdings die Zahl von Studien, in denen spezifische physiotherapeutische Ansätze direkt miteinander sowie mit inaktiven Kontrollgruppen verglichen werden, relativ gering.

Sage und Almeida [Sage and Almeida 2009] verwendeten ein auf sensorische Aufmerksamkeit fokussiertes Trainingsprogramm, das anaerobische Übungen im Gang, Stand und im Sitzen beinhaltete („Safe-X-Programm“). In der Vergleichsbedingung übten die Patienten an einem Bio-Step-Trainer. Bei diesem Training bewegen die Patienten ein elliptisches Pedal-System, wobei Arme und Beine zum Einsatz kommen. Die Outcome-Parameter umfassten UPDRS III, den time-up-and-go Test (TUG) und eine quantitative Ganganalyse auf dem Gait-Rite-Teppich. Die Autoren berichteten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte Performance im UPDRS-Motor-Score und anderen motorischen Aufgaben der auf Verbesserung der sensorischen Wahrnehmung ausgerichteten Übungstherapie. Mak und Hui-Chan [2008] untersuchten 52 Patienten mit Parkinson-Erkrankung, die randomisiert konventionellem Training, Cued-Training) bzw. einer inaktiven Kontrollgruppe zugewiesen wurden. Die visuellen Cues beinhalteten eine auf einen Computerbildschirm dargestellte visuelle Bewegungsanleitung sowie verbale Kommandos als auditorischen Cue. Die Übungen bestanden aus repetitiven Sitz-Stand-Transfers über eine Trainingszeit von jeweils 20 Minuten, drei Mal wöchentlich über 4 Wochen. Auswertungen erfolgten nach zwei- bzw. vierwöchigem Training und zwei Wochen nach Behandlungsende. Nach vierwöchigem Training konnte die Gruppe mit Cue-Training die Zeit zur Bewältigung der Transfers um 25 Prozent reduzieren, während die konventionell behandelte Gruppe nur eine achtprozentige Verbesserung zeigte. Nur in der Gruppe mit Cue-Training waren die Verbesserung auch zwei Wochen nach Behandlungsende konsistent. In beiden Studien gab es keine Verbesserung bei Patienten ohne aktive Intervention. In der hier vorliegenden Studie unterschieden sich die Ergebnisse zwischen den Gruppen mit aktiver Intervention deutlich. In Einzelbehandlung durchgeführtes BIG-Training war wesentlich effektiver als eine Gruppentherapie mit Nordic Walking. Ursächlich hierfür dürften zum einen die Trainingstechniken sein, zum anderen ist aber auch anzunehmen, dass eine individuelle Eins-zu-Eins-Interaktion mit dem Therapeuten eine wichtige Rolle spielte. Weitere Studien sind wünschenswert, um Unterschiede in der Kosteneffizienz zwischen der (vergleichsweise teuren) BIG-Einzeltherapie und Gruppenbehandlungen bzw. Selbstübungsprogrammen zu evaluieren.

Die auch beim BIG-Training wichtigen Prinzipien der Repetition und des Erlernens von Bewegungsstrategien finden sich auch in anderen Studien wieder.

Platz [Platz *et al.* 1998] untersuchte eine ballistische Greifbewegung unter OFF-Indikationsbedingungen. Die Probanden hatten hierbei einen Stift in der Sagittalebene von der Ausgangsposition in der Körper-Mittellinie zu einem 12,5 mm großen Target in einer Entfernung von 20 cm zu bewegen. Das Training wurde mit einer hohen Anzahl von Repetitionen der stereotypen Bewegung durchgeführt (100 Übungsdurchgänge). Nach dem Training zeigten die Patienten eine signifikante Verbesserung der Bewegungsgeschwindigkeit, vor allem in der frühen Bewegungsphase, ohne Abnahme der Bewegungsgenauigkeit. Diese Effekte übertrugen sich auch auf die untrainierte Extremität und blieben zumindest teilweise auch nach einer einstündigen Pause erhalten. Obwohl sich die Patienten in einem OFF-Zustand befanden, war die Performance der Patienten am Ende der Trainingsdurchgänge nicht von den Leistungen der Kontrollgruppe mit gesunden Teilnehmern unterscheidbar.

Morris [Morris *et al.* 2009] verglichen zwei Trainingsmethoden, wobei die Teilnehmer randomisiert zu einem „Bewegungsstrategien-Training“ oder Kraft- und Dehnübungen zugeteilt wurden. Das Training fand über zwei konsekutive Wochen während eines Klinikaufenthaltes statt. Primärer Parameter war die UPDRS (Teil II und III). Sekundäre Outcome-Parameter umfassten Gleichgewicht, Gehgeschwindigkeit, Ausdauer und Lebensqualität (PDQ 39). Ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung erfolgten die Messungen vor Studienbeginn (Baseline), unmittelbar nach der zweiwöchigen Behandlung und drei Monate später. Die Bewegungsstrategie-Gruppe zeigte Verbesserungen des UPDRS, des zehn Meter-Gangtests, des zwei Minuten-Gangtests, Gleichgewicht und PDQ 39 von Baseline bis zum Ende der Interventionsphase. Von der Zwei-Wochen-Analyse bis zur Abschlussuntersuchung trat eine deutliche Verschlechterung des Zwei-Minuten-Gehens und des PDQ 39 auf. In der Gruppe mit Kraft- und Dehnübungen verbesserte sich der PDQ 39 während der Hospitalisation und blieb im Drei-Monats-Verlauf stabil. Die Ergebnisse der Messungen der motorischen Performance verbesserten sich in dieser Gruppe nicht.

Zusätzliche, außerhalb des Studienprogramms absolvierte Übungen sowie Veränderungen der Medikation bei einigen Patienten während des Untersuchungszeitraums sind methodische Limitierungen der vorliegenden Studie. Ein strikteres Untersuchungsprotokoll, das einen völligen Verzicht auf zusätzliche sportliche Aktivitäten oder Änderungen der Medikation über den 16-wöchigen Beobachtungszeitraum verlangt hätte, wurde als nicht in dem gegebenen klinischen Setting realisierbar angesehen. Letztlich hätten derartige Vorgaben zu einer stark erhöhten Drop-out-Rate aufgrund von Protokollverletzungen geführt. Da die (durchgehend geringfügigen) Anpassungen der Medikation und zusätzliche Übungen zwischen den

Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt waren, ist es unwahrscheinlich, dass diese Faktoren eine wesentliche Rolle für das bessere Abschneiden in der BIG-Gruppe hatten. Das relativ hohe Ausmaß an zusätzlichem Training (2,1 bis 2,6 Stunden pro Woche in den verschiedenen Behandlungsgruppen) könnte allerdings einen Einfluss auf das Abschneiden des Gesamtkollektivs gehabt haben. Eine aktuelle Studie, in der von Physiotherapeuten geleitete und selbstständig durchgeführte Übungsprogramme bei 19 Parkinson-Patienten verglichen wurden [Lun *et al.* 2005] zeigte nach achtwöchigem Training signifikante Verbesserungen des UPDRS-Motor-Score in beiden Behandlungsgruppen, wobei das selbst-supervidierte Übungsprogramm eine ähnliche Wirksamkeit wie das durch einen Physiotherapeuten supervidierte Programm hatte. Das Übungsprogramm beinhaltete 40 Übungen zur Besserung des Gleichgewichtes und Kräftigung der Extremitäten. Jede Übungseinheit dauerte ca. 60 Minuten.

Positive Effekte des intensiven häuslichen Trainings könnten mitverantwortlich für den relativ stabilen Zustand der Patienten in der Selbstübungsgruppe gewesen sein. Vergleicht man den Verlauf des UPDRS-Motor-Score der aktuellen Studie mit populationsbasierten Studien zur Progression des IPS, wäre im Spontanverlauf bei konstanter Medikation im Beobachtungszeitraum ein stärkerer Abfall des UPDRS-Motor-Scores zu erwarten gewesen [Alves *et al.* 2005]. Ein weiterer Effekt der bei vielen Probanden vor und während der Beobachtungsphase unabhängig vom Studienprotokoll durchgeführten Aktivitäten kann darin bestanden haben, dass positive Effekte des Nordic Walking hierdurch überdeckt wurden. Hohes zusätzliches Trainingspensum vor Beginn und während der Studienintervention wirken als „Rauschen“, durch das die Abgrenzung der durch die Studienintervention bewirkten Effekte erschwert wird. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie führte ein 6-wöchiges Nordic Walking bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung in einer kürzlich vorgestellten Studie zu Verbesserungen im Timed-walking-Test, Time-up-and-go und Lebensqualität (PDQ 39) [van Eijkeren *et al.* 2008]. Im Unterschied zur vorliegenden Untersuchung wurden die Patienten in dieser Studie aufgefordert, zusätzliche Trainingsaktivitäten zu unterlassen.

Ausdauer und Geschwindigkeit auf langen Gehdistanzen (5 – 7 km) verbesserten sich nach Aussagen des behandelnden Therapeuten auch in der vorliegenden Studie bei den Patienten in der Nordic-Walking-Gruppe. Beide Messgrößen wurden aber nicht systematisch evaluiert. Möglicherweise wäre der Effekt des Nordic Walking auch mit den verwendeten Parametern deutlicher ausgefallen, wenn das Ausgangsniveau des selbstständig durchgeführten Bewegungstrainings weniger hoch gewesen wäre.

Kernproblem der Akinese bei IPS ist nach Marsden [1982] die Störung der Ausführung automatisierter motorischer Routineleistungen. Intrazerebrale Ableitungen am Affen haben gezeigt, dass die sequentielle Ausführung einzelner Bewegungskomponenten bei vorhersagbaren und einfachen Bewegungen durch phasische Signale („cues“) des Globus pallidus begleitet wird, durch die der supplementär-motorischen Area das Ende der vorangehenden Bewegungskomponente übermittelt werden kann [Brotchie P. *et al.* 1991]. Verminderte Fähigkeit zur internalen Generierung dieser cues würde demnach zu einer verminderten Servo-Kontrolle einfacher Bewegungsabläufe und damit zur Beanspruchung vermehrter attentionaler Ressourcen führen. Da beide Komponenten der motorischen Kontrolle, Zeitgebung („time-keeping“) und Steuerung der Amplitude („force-scaling“) betroffen sein können, werden die Bewegungen verzögert (akinetisch), verlangsamt (bradykinetisch) und mit verminderter Amplitude (hypokinetisch) ausgeführt. Der Wechsel von einem motorischen Programm zum nächsten („set-shifting“) ist erschwert und repetitive Bewegungen erfolgen mit verlängerten bzw. irregulären Intervallen und reduzierten bzw. irregulären Amplituden [Georgiou N. *et al.* 1993, Benecke R. *et al.* 1986]. Externe cues können überproportionalen Einfluss auf das motorische Verhalten bekommen und sowohl motorische Blockaden als auch paradoxe Beweglichkeit triggern.

Kompensatorischen Behandlungsansätzen, bei denen der Patient z.B. durch Cueing lernt, Bewegungsmuster zu modifizieren oder durch andere Bewegungen zu ersetzen gehen grundsätzlich von der Hypothese aus, dass eine Wiederherstellung der physiologischen motorischen Kontrolle nicht erreichbar ist. Dem gegenüber wird in restaurativen Behandlungsansätzen versucht, das vorhandene Potential für neuroplastische Prozesse für eine Wiederherstellung physiologischer motorischer Kontrolle zu nutzen [Farley *et al.* 2008]. Beispiele hierfür sind Studien zum repetitiven Training Gleichgewichts-erhaltender Ausfallschritte [Jobges *et al.* 2004]), Krafttraining [Hirsch *et al.* 2003], oder Laufbandtraining [Frenkel-Toledo *et al.* 2005;Pohl *et al.* 2003;Miyai *et al.* 2002].

Die konsequente Anwendung restaurativer Techniken stellt im therapeutischen Alltag eher eine Ausnahme dar. Meistens wird Physiotherapie bei Parkinson als „Mischprogramm“ kompensatorischer und repetitiver sowie aktiver und passiver Anwendungen praktiziert. Mangelnde Intensität, sowie ungenügende Frequenz und Repetition können die Ursache für ungenügende Effektivität und Nachhaltigkeit des Trainings sein.

Patienten mit IPS erhalten häufig erst dann spezifische Aktivierende Therapie, wenn Behinderungen oder Funktionsverlust eingetreten sind. Neben der zu Krankheitsbeginn

funktionell noch nicht relevanten Bradykinese sind dann oft sekundäre Komplikationen wie Gleichgewichtsstörungen, Fehlhaltungen oder Gangblockaden aufgetreten. Oft werden diese Probleme noch durch zunehmende körperliche Inaktivität verstärkt [Farley *et al.* 2008]. Ausgehend von der Wirkung körperlichen Trainings im Tiermodell der Parkinsonerkrankung [Tillerson and Miller 2003] lässt sich ableiten, dass bei spätem Einsetzen Aktivierender Therapien bereits eine deutliche Verringerung des regenerativen Potentials vorliegt. Rehabilitative Behandlung sollte sich daher nicht nur auf die Behandlung Dopa-resistenter motorischer Spätsymptome beschränken, sondern auch ein früh im Krankheitsverlauf einsetzendes und protektive bzw. restaurative Mechanismen unterstützendes Training beinhalten.

In Tiermodellen führt eine Veränderung der Trainingsparameter (Intensität, Frequenz, Dauer, Anzahl der Wiederholungen, Schwierigkeitsgrad, Komplexität) zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Induktion neuroplastischer Prozesse. Zum Beispiel führt ein einfaches Wiederholen (z.B. Lokomotion oder Krafttraining) noch zu keiner Reorganisation der kortikalen Repräsentation der geübten Extremitäten [Kleim *et al.* 2004;Black *et al.* 1990]. Dem gegenüber können mit schwierigeren Aufgaben oder solchen, die den Erwerb neuer Fertigkeiten beinhalten morphologische neurale Veränderungen (Vermehrte Konnektivität, Synapsenzahl) induziert werden [Jones *et al.* 2003;Johansson 2000]. Mehrere Untersuchungen deuten darauf hin, dass häufige Repetition entscheidend dafür ist, nachhaltige Veränderungen neuraler Aktivierungsmuster zu erreichen, die einen Transfer aus der Trainingssituation in Alltagsbewegungen bewirken [Kleim *et al.* 2004;Jones *et al.* 2003;Remple *et al.* 2001].

BIG (und LSVT) basieren auf dem Wiedererwerb „normaler“ Bewegungsamplituden durch intensives, repetitives Training mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad und Komplexität. Anders als bei kompensatorisch wirkenden Behandlungsansätzen (z.B. Cueing) sollen im BIG-Training die geschädigten basalganglionären Nervenbahnen durch Einsatz hochamplitudiger Bewegungen gezielt aktiviert werden, um weiterem Funktionsverlust entgegenzuwirken. Die weitgehende Fokussierung auf die Bewegungsamplitude reduziert die kognitive Beanspruchung des Patienten in der Übungssituation und ermöglicht ein einfaches und redundantes Einüben hochamplitudiger Aktivitäten.

Entscheidend für die Übertragung der im BIG-Training erzielten Fortschritte in den Alltag ist die Korrektur der sensomotorischen „Sollwertverschiebung“. Komplementär zu der gesteigerten Abhängigkeit von externer sensorischer Information bestehen bei der IPS Defizite in der Verarbeitung interner propriozeptiver Information, die von Abbruzese und Berardelli

[Abbruzzese G. and Berardelli A. 2003] angesichts von bei der IPS festgestellten Veränderungen der frontalen Komponente somatosensorisch evozierter Potentiale, pre-pulse Inhibition und Bereitschaftspotentialen auf eine Störung der zentralen Integration propriozeptiver Signale zurückgeführt wurde. Experimentell zeigen sich die sensomotorischen Defizite in einem höheren Schwellenwert zur Wahrnehmung passiv geführter Bewegungen [Klockgether T. *et al.* 1995], Überschätzung aktiv durchgeführter [Moore 1987] und Unterschätzung passiv eingestellter [Demirci M. *et al.* 1997] Bewegungsamplituden sowie reduzierter Präzisionsgriff-Leistungen [Fellows S.J. *et al.* 1998]. Die reduzierte Wahrnehmung für die zu geringe Skalierung der Amplitude bei gleichzeitiger Beschleunigung der Kadenz, im Extremfall als Festination imponierend, lässt sich klinisch bei der IPS sowohl beim Sprechen als auch beim Gehen feststellen. Die verminderte positionale Perzeption fällt auch bei Störungen der Körperhaltung auf, wobei die Wahrnehmung für Rumpffehlhaltungen bis hin zur Camptocormia in einem Ausmaß reduziert sein kann, das einem „posturalen Neglect“ gleichkommt. Wesentlicher Bestandteil der BIG-Therapie ist es daher, durch gezieltes Training der Bewegungswahrnehmung, ständiges externes feed-back durch den Therapeuten und repetitive bewusste Muskelaktivierung eine Rekalibrierung zu erreichen. Der in seiner Bewegungswahrnehmung gestörte Patient soll in die Lage versetzt werden, die Amplitude seiner Bewegungen (und beim LSVT-Sprechtraining das Volumen seiner Stimme) wieder richtig einzuschätzen und einzusetzen.

[Liotti *et al.* 2003] konnten in einer PET-Untersuchung zeigen, dass sich durch intensives Sprechtraining nach der LSVT-Methode eine Verschiebung von abnormer kortikaler Aktivierung vor LSVT-Behandlung hin zu einer normaleren subkortikalen sprechmotorischen Organisation nach LSVT erreichen lässt. Diese Untersuchung spricht dafür, dass ein intensives amplitudenorientiertes Bewegungstraining bei IPS zu einer „Re-Automatisierung“ gestörter motorischer Routineabläufe führen kann.

Wie auch in der offenen Studie von Farley *et al.* 2005 wurden in der vorliegenden Untersuchung Patienten in frühen bis mittleren Krankheitsstadien (Hoehn & Yahr I-III) behandelt. Diese Konzentration auf ein weniger schwer betroffenes Kollektiv erklärt sich unter anderem mit den physischen Anforderungen, die sich aus dem intensiven und hochfrequenten Trainingsprogramm ergeben. Möglicherweise haben in späteren Krankheitsstadien symptomspezifische Trainingsprogramme wie repetitives Auslösen gleichgewichterhaltender Ausfallschritte [Jobges *et al.* 2004] oder Übungen zur Körperhaltung [Bartolo *et al.* 2010] einen höheren Stellenwert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Patienten in frühen bis mittleren Stadien der Parkinson-Erkrankung das Potential für größere und schnellere Willkürbewegungen haben. Ohne entsprechendes Training wird das vorhandene Potential aufgrund gestörter sensomotorischer Kontrolle jedoch nicht bei alltäglichen Routineaktivitäten eingesetzt. Dieses Muster des frühen „Nichtgebrauchs“ ist besonders deshalb relevant, weil Inaktivität im Tiermodell der Parkinson-Erkrankung zur Beschleunigung der Neurodegeneration beiträgt [Tillerson *et al.* 2002]. Die vorliegende Studie erlaubt allerdings keine Aussage über mögliche verlaufsmodifizierende Wirkungen früh im Krankheitsverlauf einsetzende Übungstherapie. Angesichts der nach wie vor ungünstigen langfristigen Verlaufsprognose der Parkinsonerkrankung, die unter anderem stark durch das Auftreten pharmako-refraktärer motorischer Störungen determiniert wird, sollte dieser Frage aber in weiteren Untersuchungen nachgegangen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Pharmakorefraktäre motorische Defizite treten im Verlauf der Parkinson-Erkrankung zunehmend in den Vordergrund und haben eine wichtige Bedeutung für die langfristige Prognose von Mobilität, Kommunikation, Selbständigkeit und Lebensqualität. Zur Prophylaxe oder Behandlung pharmakorefraktärer Symptome kommen in der klinischen Routine häufig aktivierende Therapien wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie zur Anwendung, wobei es bisher nur wenige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit dieser Therapieverfahren gibt.

In der vorgelegten randomisierten, Rater-geblindeten Vergleichsstudie wurde die Wirksamkeit des physiotherapeutischen Behandlungsverfahrens „BIG-Training“ evaluiert. „BIG Training“ beinhaltet intensives, repetitives Training großamplitudiger Bewegungen in Einzeltherapie. Die Trainingsprinzipien wurden aus dem sogenannten Lee-Silverman-Voice-Treatment (LSVT) übernommen, das in den 90iger Jahren vorgestellt wurde und sich mittlerweile zu einem international anerkannten Standard in der Übungstherapie bei Parkinson entwickelt hat. Das Ziel von BIG-Training (bzw. LSVT) ist die Normalisierung der Wahrnehmung und Exekution der Bewegungs- (bzw. Stimm-) Amplituden im Sinne einer „Re-Kalibrierung“ hypokinetischer (bzw. hypohoner) Bewegungsmuster. Im Unterschied zu konventionellen Übungsverfahren wird BIG (und LSVT) in Form eines zeitlich begrenzten hoch intensiven Trainings angewendet, das den Patienten nach Abschluss der Übungsphase befähigen soll, die erlernten Bewegungsstrategien auch im Alltag einzusetzen. Eine dauerhafte regelmäßige Übungsbehandlung, die häufig in der Routineversorgung von Parkinson-Patienten empfohlen wird, ist bei BIG-Training nicht vorgesehen.

BIG-Training wurde in einem randomisierten Design mit Nordic Walking und einem nicht-supervidierten Hausübungsprogramm verglichen. Die Behandlungen erfolgten durch einen Therapeuten des Neurologischen Fachkrankenhauses für Bewegungsstörungen/Parkinson im Zentrum für ambulante Rehabilitation Berlin. BIG und Nordic walking wurden in der gleichen „Dosis“ von 16 Therapiestunden angewendet, wobei Unterschiede in der Frequenz (BIG: 4 x wöchentlich eine Stunde über 4 Wochen, Nordic Walking: 2 x wöchentlich für eine Stunde über 8 Wochen) und in der Personenzahl (BIG: Einzeltherapie, Nordic Walking: Gruppentherapie) bestanden.

Zielparameter waren bei dieser Studie Unterschiede in der Veränderung in der motorischen Performance zwischen Baseline und Vier-Monats-Follow-up in den drei Behandlungsgruppen. Die primäre Zielvariable (UPDRS-Motor-Score) wurde geblindet durch ein Video-Rating ermittelt. Sekundäre Zielparameter umfassten die Gehgeschwindigkeit, „Time up-and-go“, sowie ein Patientenfragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PDQ-39). Insgesamt wurden 60 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 58 im Rahmen des Vier-Monats-Follow-up evaluiert werden konnten (20 BIG, 19 walk, 19 home).

Die Auswertung zeigte, dass Patienten, die das BIG-Training erhalten hatten, am Ende der Beobachtungsphase eine bessere Motorik als die Patienten in den Vergleichsgruppen aufwiesen. Die in der BIG-Gruppe erzielte Verbesserung des UPDRS-Motor-Score (durchschnittlich 5,05 Punkte) ist klinisch relevant und liegt im Bereich der Wirkungsstärke dopaminerger Medikamente. In den Vergleichsgruppen wurden keine Verbesserungen des UPDRS-Motor-Score festgestellt. Auch die Auswertung der sekundären Zielparameter zeigte eine Überlegenheit der motorischen Leistungen in der BIG-Gruppe. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PDQ-39) wurden nicht festgestellt, was möglicherweise auf eine zu geringe Fallzahl zurückzuführen sein könnte.

Die vorliegende Untersuchung ist die erste kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von BIG-Training. Die Ergebnisse der Studie sprechen dafür, dass Patienten in frühen bis mittleren Stadien der Parkinson-Erkrankung das Potential für größere und schnellere Willkürbewegungen haben. Durch BIG-Training kann dieses Potential gefördert und eine auch drei Monate nach Behandlungsende anhaltende Verbesserung der Bewegungsamplituden erreicht werden. Bei deutlich höherem Ressourcen-Aufwand (intensive Einzeltherapie) war die Wirksamkeit von BIG-Training den Vergleichsbedingungen Nordic Walking und Hausübungsprogramm signifikant überlegen.

6. Literaturverzeichnis

Abbruzzese G., Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. 2003. p. 231-40.

Agid Y, Ahlskog E, Albanese A *et al.* LevoDopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord* 1999; 14: 911-913.

Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 2005; 65: 1436-1441.

Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, McLellan LD, Fitton C. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 678-684.

Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Blin O, Sangla I, Pouget J. Visual control of locomotion in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122 (Pt 1): 111-120.

Bartolo M, Serrao M, Tassorelli C *et al.* Four-week trunk-specific rehabilitation treatment improves lateral trunk flexion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 325-331.

Behrman A., Teitelbaum P, Cauraugh J. Verbal instructional sets to normalise the temporal and spatial gait variables in Parkinson's disease. 1998. p. 580-2.

Benecke R., Rothwell J.C., Dick J.P.R., Day B.L., Marsden C.D. Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. 1986. p. 739-57.

Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 5568-5572.

Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003; 54 Suppl 5: S15-S19.

Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del TK. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006; 21: 2042-2051.

Brotchie P., Iansek R., Horne M.K. Motor function of the monkey globus pallidus. 1. Neuronal discharge and parameters of movement. 1991. p. 1667-83.

Dam M, Tonin P, Casson S *et al.* Effects of conventional and sensory-enhanced physiotherapy on disability of Parkinson's disease patients. *Adv Neurol* 1996; 69: 551-555.

de Rijk MC, Launer LJ, Berger K *et al.* Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54: S21-S23.

- Deane KH, Ellis-Hill C, Jones D *et al.* Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 984-991.
- Demirci M., Grill S., McShane L., Hallelett M. A mismatch between kinaesthetic and visual perception in Parkinson's disease. 1997. p. 781-8.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P *et al.* A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
- Diener HC, Putzki N. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2008.
- Ebersbach G, Edler D, Kaufhold O, Wissel J. Whole body vibration versus conventional physiotherapy to improve balance and gait in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 399-403.
- Ebersbach G, Sojer M, Valldeoriola F *et al.* Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *Brain* 1999; 122 (Pt 7): 1349-1355.
- Farley BG, Fox CM, Ramig L, Farland DC. Intensive amplitude-specific therapeutic approaches for Parkinson's disease. *Topics Ger Rehabil* 2008; 24: 99-114.
- Farley BG, Koshland GF. Training BIG to move faster: the application of the speed-amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2005; 167: 462-467.
- Fellows S.J., Noth J., Schwarz M. Precision grip and Parkinson's disease. 1998. p. 1771-84.
- Findley LJ, Lees A, Apajasalo M, Pitkanen A, Turunen H. Cost-effectiveness of levoDopa/carbiDopa/entacapone (Stalevo) compared to standard care in UK Parkinson's disease patients with wearing-off. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1005-1014.
- Fisher BE, Petzinger GM, Nixon K *et al.* Exercise-induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse basal ganglia. *J Neurosci Res* 2004; 77: 378-390.
- FitzGerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989; 4: 249-260.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M *et al.* Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 2077-2091.
- Frank MJ, Seeberger LC, O'reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004; 306: 1940-1943.
- Frenkel-Toledo S, Giladi N, Peretz C, Herman T, Gruendlinger L, Hausdorff JM. Treadmill walking as an external pacemaker to improve gait rhythm and stability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1109-1114.
- Georgiou N., Iansek R., Bradshaw J., Phillips J., Mattingley J., Bradshaw J. An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. 1993. p. 1575-87.

- Giladi N., McMahon D., Przedborski S., et al. Motor blocks in Parkinson's disease. 1992. p. 333-9.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA *et al.* Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-676.
- Goetz C.G., Koller W.C., Poewe W., et al. Management of Parkinson's disease: An evidence-based review. 2002.
- Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Klawans HL, Marsden CD. Teaching tape for the motor section of the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 1995; 10: 263-266.
- Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008; 23: 631-640.
- Haas CT, Turbanski S, Kessler K, Schmidtbleicher D. The effects of random whole-body-vibration on motor symptoms in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 2006; 21: 29-36.
- Hagell P, Whalley D, McKenna SP, Lindvall O. Health status measurement in Parkinson's disease: validity of the PDQ-39 and Nottingham Health Profile. *Mov Disord* 2003; 18: 773-783.
- Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD *et al.* Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007; 22: 2409-2417.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-Dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-199.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-844.
- Hirsch MA, Toole T, Maitland CG, Rider RA. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1109-1117.
- Holloway RG, Shoulson I, Fahn S *et al.* Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044-1053.
- Horak FB, Frank J, Nutt J. Effects of Dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone. *J Neurophysiol* 1996; 75: 2380-2396.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U *et al.* Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1186-1202.
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142-1146.

Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; 26: 353-357.

Jobges EM, Spittler-Schneiders H, Renner CI, Hummelsheim H. Clinical relevance of rehabilitation programs for patients with idiopathic Parkinson syndrome. II: Symptom-specific therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord* 2007a; 13: 203-213.

Jobges M, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelsheim H. Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1682-1687.

Jobges M, Spittler-Schneiders H, Renner CI, Hummelsheim H. Clinical relevance of rehabilitation programs for Parkinson's disease. I: Non-symptom-specific therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord* 2007b; 13: 195-202.

Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000; 31: 223-230.

Jones TA, Bury SD, Adkins-Muir DL, Luke LM, Allred RP, Sakata JT. Importance of behavioral manipulations and measures in rat models of brain damage and brain repair. *ILAR J* 2003; 44: 144-152.

Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levoDopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2007; 130: 2123-2128.

Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007a; 22: 451-460.

Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007b; 22: 451-460.

Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR. Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Mov Disord* 2009; 24: 1-14.

Kleim JA, Hogg TM, VandenBerg PM, Cooper NR, Bruneau R, Remple M. Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *J Neurosci* 2004; 24: 628-633.

Kleim JA, Jones TA, Schallert T. Motor enrichment and the induction of plasticity before or after brain injury. *Neurochem Res* 2003; 28: 1757-1769.

Klein C. Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 328-334.

Klockgether T., Borutta M., Rapp H., Spieker S., Dichgans J. A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. 1995. p. 460-5.

Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001; 57: 1687-1694.

Lees AJ, Ratziu V, Tolosa E, Oertel WH. Safety and tolerability of adjunctive tolcapone treatment in patients with early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 944-948.

Liotti M, Ramig LO, Vogel D *et al.* Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology* 2003; 60: 432-440.

Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ *et al.* Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 467-486.

Lo RY, Tanner CM, Albers KB *et al.* Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Arch Neurol* 2009; 66: 1353-1358.

Luginger E, Wenning GK, Bosch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-Dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 873-878.

Lun V, Pullan N, Labelle N, Adams C, Suchowersky O. Comparison of the effects of a self-supervised home exercise program with a physiotherapist-supervised exercise program on the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 971-975.

Mak MK, Hui-Chan CW. Cued task-specific training is better than exercise in improving sit-to-stand in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord* 2008; 23: 501-509.

Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G. The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord* 2000; 15: 879-883.

Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1982; 32: 514-539.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J *et al.* Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.

Micheli F, Pardal MF, Gatto M *et al.* Flunarizine- and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. *Neurology* 1987; 37: 881-884.

Mink JW. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 1998; 13: 981-982.

Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H *et al.* Long-term effect of body weight-supported treadmill training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1370-1373.

Moore AP. Impaired sensorimotor integration in parkinsonism and dyskinesia: a role for corollary discharges? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 544-552.

Morris M.E., Insek R., Matyas T.A., Summers J.J. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalisation strategies and underlying mechanisms. 1996. p. 551-68.

- Morris ME, Iannsek R, Kirkwood B. A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 64-71.
- Morris ME, Iannsek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117 (Pt 5): 1169-1181.
- Morris S, Morris ME, Iannsek R. Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & Go" test in people with Parkinson disease. *Phys Ther* 2001; 81: 810-818.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R *et al.* A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-1278.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937-1943.
- Parkinson Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 563-570.
- Petzinger GM, Fisher BE, Van Leeuwen JE *et al.* Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25 Suppl 1: S141-S145.
- Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 547-556.
- Platz T, Brown RG, Marsden CD. Training improves the speed of aimed movements in Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121 (Pt 3): 505-514.
- Pohl M, Rockstroh G, Ruckriem S, Mrass G, Mehrholz J. Immediate effects of speed-dependent treadmill training on gait parameters in early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1760-1766.
- Ramig L.O., Sapir S., Fox C., Countryman S. Changes in vocal loudness following intensive voice treatment (LSVT) in individuals with Parkinson's disease: a comparison with untreated patients and normal age-matched controls. 2001. p. 79-83.
- Ramig LO, Countryman S, O'Brien C, Hoehn M, Thompson L. Intensive speech treatment for patients with Parkinson's disease: short-and long-term comparison of two techniques. *Neurology* 1996; 47: 1496-1504.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
- Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002; 359: 1589-1598.
- Remple MS, Bruneau RM, VandenBerg PM, Goertzen C, Kleim JA. Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. *Behav Brain Res* 2001; 123: 133-141.

Rinne UK, Bracco F, Chouza C *et al.* Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levoDopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55 Suppl 1: 23-30.

Sage MD, Almeida QJ. Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1132-1138.

Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007; 22: 938-945.

Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord* 2003; 18: 1250-1256.

Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2006; 21: 1200-1207.

Sethi KD, Patel B, Meador KJ. Metoclopramide-induced parkinsonism. *South Med J* 1989; 82: 1581-1582.

Shannon KM, Bennett JP, Jr., Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel Dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 724-728.

Smith AD, Zigmond MJ. Can the brain be protected through exercise? Lessons from an animal model of parkinsonism. *Exp Neurol* 2003; 184: 31-39.

Spielman JL, Borod JC, Ramig LO. The effects of intensive voice treatment on facial expressiveness in Parkinson disease: preliminary data. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16: 177-188.

Tillerson JL, Caudle WM, Reveron ME, Miller GW. Detection of behavioral impairments correlated to neurochemical deficits in mice treated with moderate doses of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Exp Neurol* 2002; 178: 80-90.

Tillerson JL, Cohen AD, Philhower J, Miller GW, Zigmond MJ, Schallert T. Forced limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-hydroxyDopamine. *J Neurosci* 2001; 21: 4427-4435.

Tillerson JL, Miller GW. Grid performance test to measure behavioral impairment in the MPTP-treated-mouse model of parkinsonism. *J Neurosci Methods* 2003; 123: 189-200.

van Eijkeren FJ, Reijmers RS, Kleinveld MJ, Minten A, Bruggen JP, Bloem BR. Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2239-2243.

Voges J, Koulousakis A, Sturm V. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 171-184.

Williams DR, de SR, Paviour DC *et al.* Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 1247-1258.

7. Addendum : PDQ-39, Deutsche Version

Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund Ihrer Parkinson-Krankheit ...

		Niemals	SELTEN	Manchmal	HÄUFIG	Immer oder Kann ich überhaupt nicht
1	Schwierigkeiten gehabt, Freizeitaktivitäten, die Sie gern machen würden, auszuüben ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Schwierigkeiten gehabt, Ihren Haushalt zu versorgen (z.B. handwerkliche Tätigkeiten, Hausarbeiten, Kochen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Schwierigkeiten gehabt, Einkaufstaschen zu tragen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Probleme gehabt, ungefähr 1 km zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Probleme gehabt, ungefähr 100 m zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Probleme gehabt, sich im Haus zu bewegen, wie Sie wollten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Probleme gehabt, sich in der Öffentlichkeit zu bewegen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Eine Begleitperson gebraucht, um sich außer Haus zu bewegen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Angst und Sorge gehabt, daß Sie in der Öffentlichkeit hinfallen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Das Gefühl gehabt, mehr an das Haus gebunden zu sein, als Ihnen lieb wäre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Schwierigkeiten gehabt, sich selbst zu waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Niemals	SELTEN	Manchmal	HÄUFIG	Immer oder Kann ich überhaupt nicht
12	Schwierigkeiten gehabt, sich selbst anzuziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Probleme gehabt, Knöpfe zu schließen oder Schnürsenkel zu binden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Probleme gehabt, deutlich zu schreiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Schwierigkeiten gehabt, Ihr Essen klein zu schneiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Schwierigkeiten gehabt, ein Getränk zu halten, ohne es zu verschütten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Sich niedergeschlagen oder deprimiert gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Sich isoliert oder einsam gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Sich verärgert oder verbittert gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Sich den Tränen nahe gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Sich ängstlich gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Sich Sorgen über Ihre Zukunft gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Das Gefühl gehabt, Ihre Parkinsonerkrankung vor anderen verheimlichen zu müssen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Situationen vermieden, die mit Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit verbunden waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Sich in der Öffentlichkeit wegen Ihrer Parkinsonerkrankung geschämt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Niemals	SELTEN	Manchmal	HÄUFIG	Immer oder Kann ich überhaupt nicht
26	Sich Sorgen über Reaktionen anderer Ihnen gegenüber gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Probleme im Verhältnis mit Ihnen nahe stehenden Menschen gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Nicht die Unterstützung erhalten, die Sie von Ihrem (Ehe-)Partner benötigt hätten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Nicht die Unterstützung erhalten, die Sie von Ihren Verwandten oder engen Freunden benötigt hätten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Das Problem gehabt, tagsüber unerwartet einzuschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Probleme gehabt, sich zu konzentrieren (z.B. beim Lesen oder beim Fernsehen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Das Gefühl gehabt, daß Sie ein schlechtes Gedächtnis hätten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Schlechte Träume oder Halluzinationen gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	Schwierigkeiten mit dem Sprechen gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	Sich außer Stande gefühlt, mit anderen richtig zu kommunizieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	Den Eindruck gehabt, von anderen nicht beachtet zu werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	Schmerzhafte Muskelkrämpfe gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38	Schmerzen in den Gelenken oder anderen Körperteilen gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39	Sich unangenehm heiß oder kalt gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Niemals	0
Selten	1
Manchmal	2
Häufig	3
Immer/kann ich überhaupt nicht	4

	Items	Rohwert	Faktor	Transformierter Wert	Rohwert	Gew.Faktor	Gew.wert
Mobilität	1 – 10		x 2.50			x 0.26	
Alltagsaktivitäten	11 – 16		x 4.16			x 0.15	
Emotionales Wohlbefinden	17 – 22		x 4.16			x 0.15	
Stigma	23 – 26		x 6.25			x 0.10	
Soziale Unterstützung	27 - 29		x 8.33			x 0.08	
Kognition	30 - 33		x 6.25			x 0.10	
Kommunikation	34 - 36		x 8.33			x 0.08	
Körperliches Unbehagen	37 - 39		x 8.33			x 0.08	
PDQ Summenscore (PDSI)							

8. ANHANG

8.1. Verzeichnis der Abbildungen

8.2. Verzeichnis der Tabellen

8.3. Danksagung

8.4. Curriculum vitae

8.5. Erklärung an Eides statt

8.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des motorischen Regelkreises der direkten und indirekten Basalganglienschleife bei der Parkinsonerkrankung modifiziert nach Mink 1998

Abbildung 2 : Braak-Schema

Abbildung 3 : Aktivierende Therapie bei Parkinson

Abbildung 4 : Stadienspezifische Ausrichtung der Aktivierenden Therapie bei Parkinson

Abbildung 5 : Disposition der Patienten

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Diagnostische Kriterien der Parkinsonkrankheit

Tabelle 2 : Differentialdiagnose der Parkinson-Syndrome

Tabelle 3 : Symptome mit unzuverlässigem oder häufig fehlendem oder vermindertem Ansprechen auf L-Dopa (Dopa-resistente Symptome)

Tabelle 4 : Schweregrade des Parkinson-Syndroms nach Hoehn & Yahr

Tabelle 5 : Sensorische cues zur Überwindung von motorischen Blockaden

Tabelle 6a : Baseline: Demographische Daten

Tabelle 6b : Baseline: Verwendete Medikamente nach Gruppen

Tabelle 7 : Medikamentenänderungen zwischen Baseline und 4-Monats follow-up

Tabelle 8 : Ergebnistabelle

8.3. Danksagung

Als erstes will ich mich bei meinem Mann PD Dr Georg Ebersbach bedanken, mit dem ich das Thema erarbeiten und jederzeit besprechen konnte. Er hat mir durch seine große Kenntnis und Begeisterung für das Thema oft helfen und mich vor allem immer wieder motivieren können.

Danken möchte ich auch Herrn Kaufhold, der mit großem Einsatz alle Teilnehmer der Studie physiotherapeutisch kompetent und geduldig betreute. Ohne sein mitreißendes Engagement hätte die Studie nicht durchgeführt werden können. Auch bei meiner Familie möchte ich mich für die liebevolle Unterstützung bedanken insbesondere bei meiner Tochter Jurena, die mir bei der Eingabe der Daten eine große Hilfe war.

Mein besonderer Dank gilt den Patienten, die das z.T. anstrengende Übungsprogramm so motiviert absolvierten und durch ihre Verlässlichkeit diese Studie überhaupt ermöglichten.

Dank auch an die Mitarbeiter des Zentrum für ambulante Rehabilitation für die Überlassung der Räumlichkeiten zur Durchführung des BIG Trainings und der Untersuchungen.

Ich danke auch der Deutschen Parkinsongesellschaft .Dank ihrer finanziellen Unterstützung konnte die Studie durchgeführt werden.

Diese Dissertationsarbeit ist meiner Mutter Ulrike Nell gewidmet.

Sie hat mir durch ihre Klugheit, Wärme und Unvoreingenommenheit ermöglicht, meinen eigenen Weg zu finden.

8.4. Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikation:

Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, Kaufhold O, Kusch M, Kupsch A, Wissel J. Comparing exercise in Parkinson´s disease: The Berlin BIG study. *Mov Disord* 2010;25:1902-1908

8.5. Erklärung an Eides statt

Hiermit erkläre ich, Almut Ebersbach, an Eides statt, dass ich diese Arbeit selbstständig und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe.

Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Potsdam, den

Almut Ebersbach