

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

Dissertation

BIG-Therapie bei Parkinson-Erkrankung.

Ergebnisse des 3-Monats Follow-ups einer prospektiven kontrollierten Vergleichsstudie
zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von
Ute Grust
aus Bendorf/Rhein

Datum der Promotion: 27.02.2015

1. Einleitung	1
1.1. Allgemeine Einleitung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit	1
1.2. Parkinson-Syndrome	3
1.2.1. Die Idiopathische Parkinson Erkrankung	3
1.2.1.1. Prävalenz und auslösende Faktoren	4
1.2.1.2. Pathohistologie	5
1.2.1.3. Pathophysiologie	7
1.2.1.4. Nicht-motorische Parkinson-Symptome	8
1.2.1.5. Bildgebende Diagnostik	9
1.2.1.5.1. Zerebrale Computer Tomographie	9
1.2.1.5.2. Zerebrale Magnet Resonanz Tomographie	9
1.2.1.5.3. 123 I-FP-CIT-SPECT und Beta-CIT-SPECT	10
1.2.1.5.4. I-Iodobenzamid -SPECT (IBZM-SPECT)	10
1.2.1.5.5. I-Metaiodobenzyl-Guanidin-Szintigraphie (MIBG-SPECT)	10
1.2.1.5.6. Flourodopa-Positronen-Emissions-Tomographie (F-Dopa-PET)	10
1.2.1.5.7. Die transkraniale Sonographie	11
1.2.1.6. Ausblick: Frühdiagnose der idiopathischen Parkinson-Erkrankung	11
1.2.2. Durch Genmutation bedingte Parkinson Syndrome	12
1.2.3. Atypische Parkinson-Syndrome	12
1.2.3.1. Beispiele symptomatischer Parkinson-Syndrome	12
1.2.3.2. Neurodegenerative atypische Parkinson-Syndrome	12
1.2.3.2.1. Demenz mit Lewy-Körpern	13
1.2.3.2.2. Multisystematrophie (MSA)	
1.2.3.2.3. Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	15
1.2.3.2.4. Kortikobasale Degeneration (CBD)	16
1.2.3.3. Bildgebende Befunde bei neurodegenerativen atyp. Parkinson-Syndromen	16
1.2.3.3.1. Zerebrales MRT bei atypischen Parkinson-Syndromen	16
1.2.3.3.2. Flourdesoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)	17
1.2.3.3.3. Transkranieller Ultraschall bei atypischen Parkinson-Syndromen	17
1.3. Störung der Kognition bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung	17
1.3.1. Epidemiologische Daten	17
1.3.2. Neurochemische Veränderungen bei Parkinson-Erkrankung	19
1.3.3. Die Rolle von L-Dopa bei kognitiven Defiziten von an IPS Erkrankten	19
1.3.4. Topographische Zuordnung des Dopa-Mangels bei Parkinson-Patienten	20

1.3.5. Histopathologische Befunde	21
1.4. Therapie der idiopathischen Parkinson-Erkrankung	21
1.4.1. Medikamentöse Therapien	21
1.4.1.1. L-Dopa	22
1.4.1.2. Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Hemmer)	22
1.4.1.3. Dopaminagonisten	23
1.4.1.4. Monoamin-Oxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer)	23
1.4.1.5. NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor Antagonisten	24
1.4.1.6. Budipin	24
1.4.1.7. Anticholinergika	24
1.4.1.8. Kontinuierliche Medikamentengabe von Apomorphin und L-Dopa	25
1.4.1.9. Behandlung nicht-motorischer Symptome	25
1.4.2. Verhaltensänderung als Medikamentennebenwirkung	26
1.4.3. Nicht-medikamentöse Therapien	27
1.4.3.1. Tiefe Hirnstimulation	27
1.4.3.2. Zell-basierte Therapien	28
1.4.3.3. Gentherapie	28
1.5. Physiotherapie bei IPS	29
1.5.1. Bewegungsstörungen bei Parkinson-Erkrankung	29
1.5.2. Einfluss von Sport auf das Neurotransmitter-System	29
1.5.3. Pathophysiologie der motorischen Beeinträchtigung	30
1.5.4. Nutzen von physiotherapeutischen Verfahren zur Besserung körperbezogener Parameter bei der Idiopathischen Parkinson Erkrankung	30
1.5.4.1. Körperliche Aktivität verzögert oder verhindert die Parkinson-Erkrankung	30
1.5.4.2. Die positive Wirkung von Sport nach Eintritt der Parkinson-Erkrankung	31
1.5.5. Amplitudenorientierte physiotherapeutische Verfahren	31
1.5.5.1. Das Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)-LOUD	31
1.5.5.2. LSVT®-BIG	32
1.5.5.3. Die Wirksamkeit sportlicher Betätigung in Abhängigkeit von der Intensität	33
1.5.5.4. Die Fähigkeit von Menschen mit IPS zum Erlernen von neuen Sportarten	34
2. Patientenauswahl und Methoden	35
2.1. Rekrutierung	35
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	36
2.2.1. Einschlusskriterien	36

2.2.2. Ausschlusskriterien	36
2.3. Vorarbeiten	37
2.4. Verwendete Tests und Skalen	37
2.4.1. Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)	37
2.4.1.1. Relevanz der motorischen Veränderungen für den einzelnen Patienten	38
2.4.2. Timed Up and Go (TUG)	38
2.4.3. 10 Meter Gehstrecke	39
2.4.4. 6 Minuten Gehtest	39
2.4.5. Ganganalyse	39
2.4.6. Box and Block Test	39
2.4.7. Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)	40
2.4.8. Clinical Global Impression Score (CGI)	40
2.4.9. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	40
2.4.10. Hoehn&Yahr-Stadium	41
2.4.11. Berechnung der Dopa-Äquivalenzdosis	42
2.5. Verlauf der Untersuchung	42
2.5.1. Visite 1	42
2.5.2. Visite 2	43
2.5.3. Visite 3	43
2.5.4. Visite 4	44
2.6. Trainingsinhalte und Ablauf	44
2.7. Ausgeschiedene Patienten	45
2.8. Datenanalyse und statistische Auswertung	45
3. Ergebnisse	46
3.1. Demographische Daten und deren Interpretation	46
3.1.1. Studienteilnehmer	46
3.1.2. Durchschnittliches Alter, Größe und Gewicht der Probanden	46
3.1.3. Erkrankungsdauer	47
3.1.4. Hoehn&Yahr-Stadium	47
3.1.5. Körperliche Aktivität	47
3.1.6. Dopa-Äquivalenzdosis (LED)	47
3.1.7. Bewertung der demographischen Daten	48
3.2. Ergebnisse der körperbezogenen Tests	48

3.2.1. Ergebnisse der körperbezogenen Tests im Einzelnen	49
3.2.1.1. Primärer Endpunkt UPDRS III	49
3.2.1.2. Responderrate	51
3.2.1.3. Timed Up and Go (TUG)	51
3.2.1.4. Zeit in Sekunden für 10 Meter Gehstrecke	52
3.2.1.5. Schrittzahl für 10 Meter Gehstrecke	53
3.2.1.6. Gehstrecke in 6 Minuten	54
3.2.1.7. Schrittlänge in cm	55
3.2.1.8. Box and Blocks Test	55
3.2.1.9. Zusammenfassung der Ergebnisse in den motorischen Tests	56
3.2.2. Ergebnis der Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen	57
3.2.2.1. Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ 39)	57
3.2.2.2. Clinical Global Impression of Change (CGI-C)	58
3.3. Ergebnisse in den kognitiven Tests	59
3.3.1. Alertness (Wachheit)	59
3.3.2. Geteilte Aufmerksamkeit	60
4. Diskussion	61
4.1. BIG-Therapie in unterschiedlichen "Dosierungen"	61
4.2. Übertragbarkeit der Besserung auf Alltagssituationen	61
4.3. Der Vorteil von restaurativen Strategien (wie z.B. LSVT-BIG) gegenüber kompensatorischen Ansätzen	62
4.4. Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und kognitiven Funktionen	63
4.5. Limitierungen der Studie	65
4.6. Sicherheit der Methode	65
4.7. Compliance der Probanden	66
4.8. LSVT-BIG bei Therapie mit Tiefer Hirnstimulation (THS)	66
5. Zusammenfassung	66
6. Literaturverzeichnis	69
7. Anhang	85
7.1. Verzeichnis der Tabellen	86
7.2. Verzeichnis der Abbildungen	

7.3. Verwendete Abkürzungen	87
7.4. Danksagung	88
7.5. Curriculum vitae	89
7.6. Erklärung an Eides statt	90

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einleitung und Fragestellung dieser Arbeit

Trotz enormer Fortschritte in der medikamentösen und operativen Therapie des idiopathischen-Parkinson-Syndroms (IPS) in den vergangenen Jahren, können zahlreiche durch dieses Leiden ausgelöste Symptome nicht befriedigend beeinflusst werden. Während traditionell Physiotherapie als eine Behandlungsform betrachtet wurde, um medikamentenresistente Symptome im Spätstadium zu verbessern, verdichtet sich dank zunehmender Studientätigkeit die Evidenz der positiven Wirkung von Bewegungstherapie auf den Verlauf der Erkrankung, so dass ein Einsatz auch in frühen Stadien sinnvoll erscheint (Tanaka 2009, Sinforiani 2004, Cruise 2011).

Untersuchungen belegen, dass die Lebensqualität von Menschen mit Parkinson-Erkrankung stärker von den nicht-motorischen als von den motorischen Symptomen eingeschränkt wird (Barone 2009, Muslimovic 2008, Visser 2008, Rahman 2008). Eine Analyse von 29 Arbeiten zu dem Thema hebt außerdem Medikamentennebenwirkungen als einen bedeutenden beeinträchtigenden Faktor heraus (Soh 2011). Dies unterstreicht die Notwendigkeit zusätzlicher Therapieverfahren wie z.B. der Bewegungstherapie, die einerseits die notwendige Medikamentenmenge verringern können und andererseits auch auf nicht-motorische Symptome wirken.

Eine in mehreren Studien als wirksam erwiesene Methode ist die LSVT-BIG®-Therapie (Fox 2012). Hierbei werden unter Anleitung speziell ausgebildeter Physiotherapeuten repetitiv großamplitudige Bewegungen eingeübt, in ihrer Komplexität gesteigert und bewusst bei alltäglichen Handlungen eingesetzt.

Die Verbesserung der motorischen Leistungen, die die Berliner BIG-Studie nach 16 Stunden Einzeltherapie im BIG-Behandlungsarm in einem verblindeten Design belegt (Ebersbach 2010), entsprach dem Ausmaß, welches in Medikamentenstudien für eine 6-monatige Anwendung mit dem MAO-B-Hemmer Rasagilin (Parkinson Study Group 2002) und nach 10-wöchigem Gebrauch des Dopaminagonisten Pramipexol (Shannon 1997) gemessen wurde. Auch wurde bei Patienten nach BIG-Therapie eine Verkürzung der Reaktionszeiten in der computergestützten kognitiven Testung nachgewiesen (Ebersbach 2012).

Die 2. Berliner BIG-Studie untersucht erstmals zwei Therapiegruppen, die die LSVT-BIG Behandlung in einer unterschiedlichen "Dosis" erhielten: Eine Behandlungsgruppe bekam die bereits als wirksam erwiesene Menge von je vier Stunden Einzeltherapie pro Woche über einen Zeitraum von vier Wochen (insgesamt 16 Stunden Therapie). Diese wurde in geblindetem Design mit einer Gruppe verglichen, die die gleiche Behandlung in kompakterer

Form an den zehn Werktagen innerhalb von zwei Wochen erhielt (10 Stunden Therapie). Wie in der 1. Berliner BIG-Studie wurde der Behandlungserfolg nicht nur unmittelbar nach Therapie, sondern auch zwölf Wochen nach Abschluss der angeleiteten Behandlung untersucht, um insbesondere einen längerfristigen Effekt zu erfassen. In der Studie wurden neben verschiedenen motorischen Parametern auch Aufmerksamkeit und Wachheit getestet, die Patienten füllten einen Fragebogen zur Lebensqualität (Parkinson Disease Questionnaire, PDQ39) aus und gaben ebenso wie die behandelnde Ärztin eine Beurteilung der Veränderung des globalen klinischen Befindens (Clinical Global Impression of Change, CGI-C) ab. Auf diese Weise fließen vermehrt nicht-motorische Parameter in die Bewertung ein.

Durch die vorliegende Arbeit sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Unterscheidet sich ein BIG-Training, das entsprechend der bisherigen Studienlage in 16 Stunden Einzeltherapie innerhalb von 4 Wochen durchgeführt wurde von einer kompakteren Form mit 10 Stunden Einzeltherapie innerhalb von 2 Wochen hinsichtlich seiner langfristigen Wirkung auf die Motorik?
- Wie wird die Lebensqualität und das globale klinische Befinden in den beiden Therapiegruppen beeinflusst?
- Bestehen in den beiden Therapiegruppen Auswirkungen auf Wachheit und Aufmerksamkeit während einer computergestützten Testung?

Primäres Zielkriterium der Studie war die Veränderung des motorischen Teils der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) 12 Wochen nach Therapieabschluss verglichen mit dem Wert unmittelbar vor Therapiebeginn. Die Beurteilung erfolgte durch einen für Zeitpunkt und Therapiegruppe geblindeten Rater, welcher anhand der zu allen Untersuchungszeitpunkten aufgenommenen Videos der Probanden einen UPDRS-Score erhob.

Als sekundäre Parameter wurden der UPDRS Teil III unmittelbar nach Therapie sowie verschiedene Gangtests (Timed Up and Go, benötigte Zeit, um 10 Meter zurück zu legen, Anzahl der Schritte, um 10 Meter zurück zu legen, Schrittlänge, Gehstrecke innerhalb von sechs Minuten), ein Test zur Handmotorik (Box and Block-Test), der PDQ39, der CGI-C sowie computergestützte Tests zu Wachheit und Aufmerksamkeit durchgeführt. Ausgangshypothese der Studie war, dass eine kompakt angebotene Therapie von LSVT-BIG mit zehn Einzeltherapiestunden einer in der bisher üblichen Form durchgeführten Behandlung mit 16 Stunden Einzeltherapie unterlegen ist.

Die Dissertation wurde im Rahmen einer von der Deutschen Parkinson Vereinigung finanzierten Studie des Neurologischen Fachkrankenhauses für Bewegungsstörungen Beelitz-Heilstätten unter der Leitung von PD Dr. G. Ebersbach unternommen. Die Autorin der vorliegenden Dissertation hat an der Konzeption und Vorbereitung der Studie mitgewirkt, die Studie koordiniert und alle nicht-verblindeten Untersuchungen und Befragungen gemeinsam mit Dr. A. Ebersbach durchgeführt. Auch die Betreuung der Datenbank gehörte zu den Aufgaben der Autorin. Die Statistik wurde mit Unterstützung der Statistikerin Frau Brigitte Wegner erstellt.

1.2. Parkinson Syndrome

Eine mögliche Einteilung der Parkinson-Syndrome nach histologischen und klinischen Kriterien wird in dem folgenden Schema dargestellt:

I. Neurodegenerative Parkinson-Syndrome

- Alpha-Synukleinopathien
 - o Lewy-Körper-Erkrankungen (Idiopathische Parkinson-Erkrankung, Demenz mit Lewy-Körpern)
 - o Genetische (monogenetische) Formen des Parkinson-Syndroms
 - o Multisystematrophien (MSA-P, MSA-C)
- Tauopathien
 - Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
 - Kortikobasale Degeneration (CBD)

II. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome

Der Aufbau dieser Arbeit orientiert sich jedoch an der geläufigeren Unterteilung in die Idiopathische Parkinson Erkrankung und atypische Parkinson Syndrome.

1.2.1. Die Idiopathische Parkinson Erkrankung

Die idiopathische Parkinson Erkrankung ist nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung.

Noch heute haben die 1988 aufgestellten Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit nach den UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (Gibb 1988, siehe Tab. 1) Gültigkeit:

UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria

a. Ein **Parkinson-Syndrom** liegt vor, wenn zusätzlich zur Bradykinese mindestens eines der folgenden Symptome vorliegt:

- Muskulärer Rigor
- 4-6 Hertz Ruhetremor
- Posturale Instabilität, die nicht durch eine visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störung verursacht wird.

b. Für die Diagnose einer **idiopathischen Parkinson Erkrankung** müssen andere Erkrankungen als Ursache der Parkinson-Symptomatik ausgeschlossen werden, z.B. zerebrale Ischämien, Hirntumoren, Normaldruckhydrozephalus.

c. In einem dritten Schritt werden unterstützende Kriterien für das Bestehen einer idiopathischen Parkinson Erkrankung genannt:

- Einseitiger Beginn
- Vorhandensein von Ruhetremor
- Progredienter Erkrankungsverlauf
- Fortbestehen der Seitenbetonung, wobei die Seite des Erkrankungsbeginns stärker betroffen bleibt
- Hervorragendes Ansprechen auf L-Dopa
- Ausgeprägte L-Dopa-induzierte Chorea
- Wirksamkeit von L-Dopa für mindestens 5 Jahre
- Krankheitsverlauf von mindestens 10 Jahren.

Tab.1: Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit

1.2.1.1. Prävalenz und auslösende Faktoren

Die Häufigkeit der Parkinson Erkrankung ist altersabhängig. Nach Ergebnissen der Rotterdam-Studie (de Rijk 1995) litten daran 0,3% der 55 bis 64 Jährigen, 1,0% der 65 bis 74 Jährigen, 3,1% der Menschen zwischen 75 und 84 Jahre und 4,3% der Untersuchten zwischen 85 und 94 Jahre. Unter den 95-99 Jährigen betrug die Prävalenz 5,0% (siehe Abb.1).

Als protektiv wirkende Umweltfaktoren stellten sich Tabakrauchen und Kaffeekonsum heraus (Quik 2012, Liu 2012, Palacios 2012). Eine bisher nicht replizierte Arbeit postuliert, dass Kaffee-Konsum die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Dyskinesien vermindert (Wills 2013). Dagegen korrelieren eine Toxin- (Weuve 2013) bzw. eine Pestizid-Exposition und das Leben auf dem Lande mit einem erhöhten Risiko, eine Parkinson-Erkrankung zu bekommen (Gorell 2004, Tanner 2009). Eine mediterrane Diät wirkt möglicherweise protektiv (Alcalay 2012). Das Auftreten der Parkinson-Erkrankung war nicht mit dem sozioökonomischen Status der Betroffenen verknüpft (Caslake 2013).

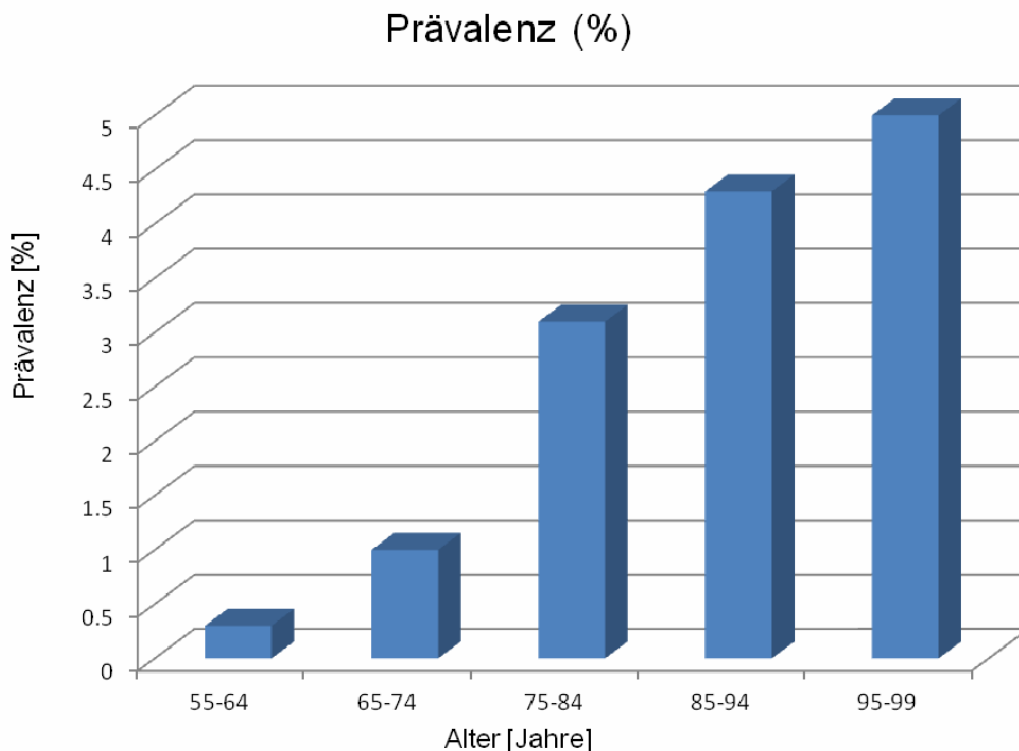


Abb. 1: Prävalenz der IPS nach Altersgruppe (nach de Rijk 1995)

1.2.1.2. Pathohistologie

Pathohistologisch handelt es sich bei der IPS um eine Alpha-Synukleinopathie, bei der man in pathognomonischen Arealen intraneuronale Einschlusskörper (Lewy-Körper und Lewy-Neuriten) findet. Der bisher üblichen Auffassung, dass die ersten motorischen Symptome erst nach Untergang von mehr als 50% der Neuronen in der Substantia nigra pars compacta auftreten (Bernheimer 1973), wird in neueren Arbeiten entgegengesetzt, dass durch die Alpha-Synuklein-Aggregate Zell-Synapsen blockiert und der axonale Transport verhindert wird, was erst in der Folge einen Neuronenuntergang bewirke. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung seien nur 30% der dopaminergen Neurone der Substantia nigra jedoch 50-60% ihrer axonalen Fortsätze verloren gegangen (Cheng 2010, Jellinger 2012).

Von Braak stammt die stadienhafte Einteilung der neuropathologischen Veränderungen, die ein vorhersagbares Fortschreiten der intrazytoplasmatischen Einschlusskörper (Lewy-Körper) postuliert (Braak 2010): In den Stadien 1 und 2 beginnt der Prozess im unteren Hirnstamm und den olfaktorischen Strukturen. In den folgenden beiden Stadien dehnt er sich auf die Substantia nigra, weitere Gebiete des basalen Mittel- und Vorderhirns und den Mesokortex aus. Zu diesem Zeitpunkt treten klinisch erstmals motorische Symptome auf. In den Stadien 5 und 6 schließlich breitet sich der Prozess über immer größer werdende Bereiche der Hirnrinde aus (siehe Abb. 2). Ein unverzichtbares pathophysiologisches Merkmal für die Parkinson-Erkrankung ist ein Zellverlust in der Substantia nigra.

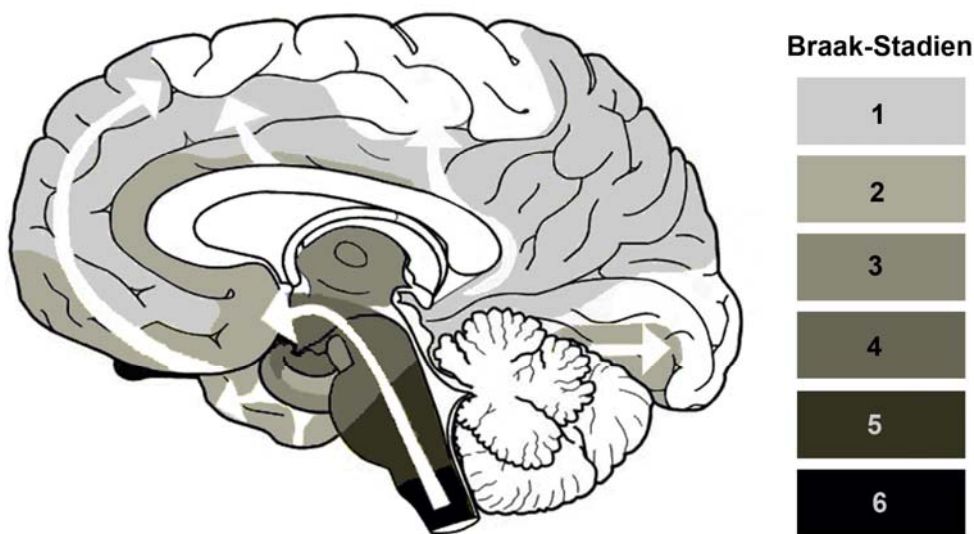


Abb. 2: Braak-Stadien (nach Braak 2002)

Auch außerhalb des zentralen Nervensystems werden schon früh im Krankheitsverlauf Veränderungen sichtbar: Alpha-Synuklein-Aggregate werden auch in den sympathischen Ganglien, dem enterischen Nervensystem, dem peripheren Nervus vagus, den Plexus von Herz und Beckenorganen, der submandibulären Drüse, der Nebenniere sowie der Haut nachgewiesen (Wakabayashi 2010, Tredici 2012). Somit ist die Parkinson-Erkrankung von Anfang an eine Multiorgan-Erkrankung. Das Fortschreiten der pathologischen Veränderungen soll durch eine transsynaptische Transmission von fehlgefalteten Eiweißen (Alpha-Synuklein) erfolgen (Tredici 2012). Die herausragende Rolle der Lewy-Körper bei der Pathogenese der idiopathischen Parkinson-Erkrankung wird von manchen Autoren jedoch in Frage gestellt (Milber 2012). Häufig findet man in der neuropathologischen Untersuchung eine gute Korrelation zwischen postuliertem Stadium, klinischen Symptomen und morphologischen

Veränderungen. Bei mindestens 15% der Autopsien von Menschen mit IPS wurde jedoch ein divergentes Verteilungsmuster gefunden. Umgekehrt findet sich bei 49-55% der Autopsien eine Alpha-Synukleinopathie ohne dass zu Lebzeiten eine Parkinson-Erkrankung vermutet wurde (Parkkinen 2008, Jellinger 2012).

1.2.1.3. Pathophysiologie

Die motorischen Defizite der Parkinson-Erkrankung werden durch einen Dopaminmangel im Funktionskreis von Kortex, Basalganglien und thalamo-kortikalen Bahnen hervorgerufen. Dies ist die Folge des Verlustes dopaminerger Neurone in der Substantia nigra. Dopamin-Ersatz wirkt positiv auf diese Symptome. Seit Langem besteht Einigkeit darüber, dass die Parkinson Erkrankung nicht nur den Dopaminstoffwechsel betrifft, sondern auch die Transmittersysteme mit Acetylcholin, Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), Adenosin, Glutamat, Noradrenalin, Serotonin, Histamin und Orexin direkt oder indirekt beeinflusst (siehe Abb. 3).

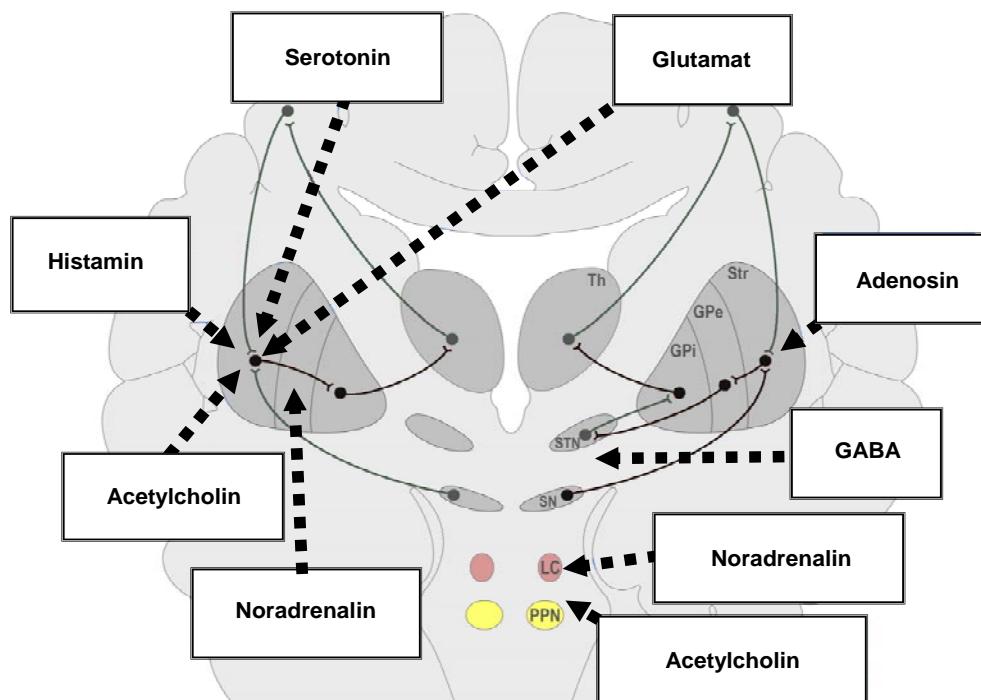


Abb. 3: Neurotransmitter und ihr Wirkort (nach Kalia 2013)

Auf funktioneller Ebene wird derzeit ein "Basalganglien-3-Schleifen-Modell" (Draganski 2008, Redgrave 2010) diskutiert. Während ursprünglich ein Schaltkreis mit überwiegender Wirkung auf motorische Symptome im Mittelpunkt stand, werden nun parallel hierzu zwei weitere Basalganglien-Funktionskreise postuliert, die auf kognitive sowie auf emotional- limbische Funktionen Einfluss nehmen (siehe Abbildung 4).

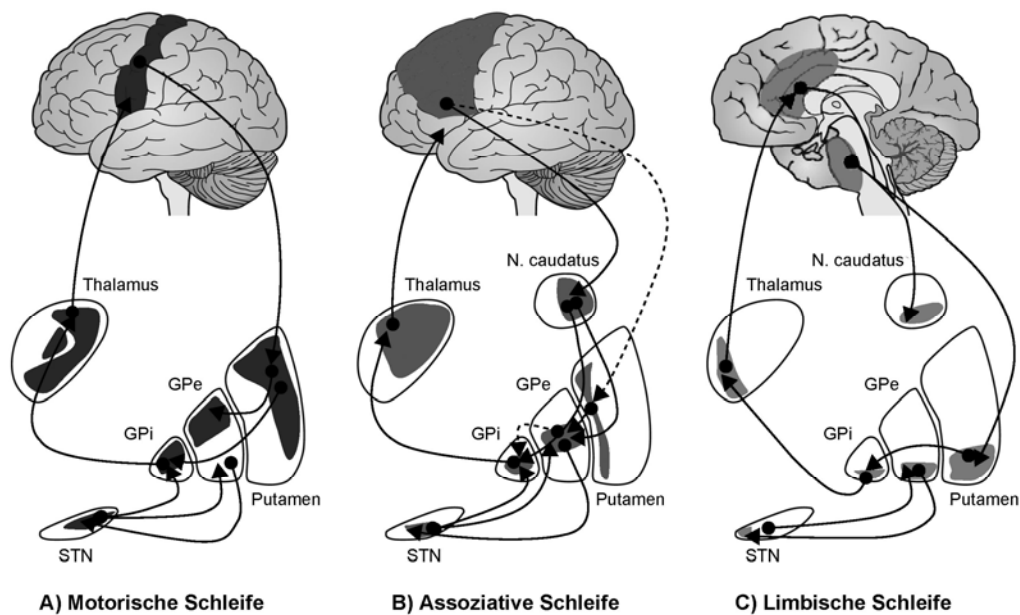


Abb. 4: "Basalganglien-3-Schleifen-Modell" (Grafik nach Obeso 2008)

1.2.1.4. Nicht-motorische Parkinson-Symptome

Gegenwärtig gelangen die nicht-motorischen Parkinson-Symptome mehr und mehr in den Blick. Hierzu gehören Parkinson assoziierter Schmerz (Negre-Pages 2008, Ha 2011, Nebe 2009, Fil 2013), neuropsychiatrische Störungen wie Depression (Ceballos-Baumann 2012, Ravina 2007, Blonder 2011), Psychose (Ebersbach 2008, Zhu 2013) und Angststörungen (Dissanayaka 2010), kognitive Einschränkungen (Aarsland 2009, Reichmann 2009), Schlafstörungen (Peeraully 2012), Sensibilitätsstörungen, Obstipation, Erektionsstörungen und weitere autonome Funktionsstörungen (Hely 2005, Sharabi 2011).

Eine multizentrische Befragung von 1072 Patienten mit Parkinson-Erkrankung fand eine Häufigkeit von 98,6% nicht-motorischer Symptome (Barone 2009). Am häufigsten wurden Fatigue mit 58%, Angst mit 56%, Beinschmerz mit 38%, Schlafstörungen mit 37%, verstärkter Harndrang und nächtliches Wasserlassen mit 35% und Sialorrhoe und Konzentrationsschwäche mit je 31% genannt.

Während der ersten beiden Behandlungsjahre bleiben die nicht-motorischen Symptome weitgehend stabil (Erro 2013), während sie in späteren Erkrankungsstadien häufig in den Vordergrund der Beschwerden rücken. Die krankheitsbezogene Lebensqualität wird einer Befragung Betroffener zufolge nach einer Krankheitsdauer von 5 Jahren insbesondere durch Depression, Schlafstörungen und Müdigkeit beeinflusst (Qin 2009, Uitti 2012). Kognitive Störungen und psychotische Symptome sind für die pflegenden Angehörigen sehr belastend

(Aarsland 1999). Motorische Störungen und Schwere der Parkinson Erkrankung tragen dagegen nur zu einem geringeren Grad zu der Minderung der Lebensqualität bei. Eine Unterbringung im Pflegeheim wird am häufigsten aufgrund von Demenz, Halluzinationen und Stürzen mit Verletzungen (Aarsland 2000) notwendig. Diese Symptome sind mit einer verkürzten Lebenserwartung korreliert (Uitti 2012).

1.2.1.5. Bildgebende Diagnostik

Die Diagnose einer idiopathischen Parkinson Erkrankung kann in der Regel klinisch mit ausreichender Sicherheit gestellt werden. Sie basiert auf Anamnese, neurologischer Untersuchung und probatorischer Medikamentengabe. Eine bildgebende Diagnostik mittels Computer Tomographie (CT), möglichst jedoch Magnet Resonanz Tomographie (MRT) sowie in Einzelfällen mittels SPECT (Single-Photon-Emissionscomputertomographie) empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zum Ausschluss symptomatischer Ursachen der Parkinson-Symptome sowie zur Untermauerung der klinischen Verdachtsdiagnose (Diener 2012). Innovative MRT-Verfahren, die noch nicht Eingang in die alltägliche klinische Praxis gefunden haben sind MR-Relaxometrie, die Suszeptibilitäts- und Diffusionsbildgebung und die voxelbasierte Morphometrie sowie funktionelle Verfahren wie Perfusionsmessungen mittels "arterial spin labeling", Untersuchungen zur Konnektivität mit funktioneller MRT sowie die Spektroskopie (Baudrexel 2010, Lehericy 2012). Die angewendeten bildgebenden Verfahren umfassen:

1.2.1.5.1. Zerebrale Computer Tomographie

Zum Ausschluss eines Normaldruckhydrozephalus, ausgeprägter vaskulärer Veränderungen sowie größerer intrazerebraler Raumforderungen wird die zerebrale CT verwendet.

1.2.1.5.2. Zerebrale Magnet Resonanz Tomographie

Wegen der höheren Aussagekraft sollte eine cMRT einer cCT zum Ausschluss einer symptomatischen Parkinson-Erkrankung vorgezogen werden. Konventionelle MRT-Sequenzen zeigen bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung üblicherweise einen Normalbefund. Als experimentell gelten bisher Befunde, die strukturelle Veränderungen im Traktus olfaktorius durch diffusion weighted imaging (DWI) und diffusion tensor imaging (DTI) sichtbar machen (Scherfler 2006, Rolheiser 2011) sowie Veränderungen, die im 3 Tesla bzw. 7 Tesla-Gerät dargestellt werden (Vaillancourt 2009, Menke 2009, Gröger 2011, Péran

2010, Cho 2011). Die cMRT kann auf das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms hinweisen (siehe Kapitel 1.2.3.3.).

Seltene Erkrankungen mit Parkinson Syndrom, die durch MRT- unterstützte Diagnostik festgestellt werden können, sind der Morbus Wilson, Ferritinopathien, parasitäre und fungale Veränderungen sowie toxische, posttraumatische und postentzündliche Läsionen.

1.2.1.5.3. Die ^{123}I -FP-CIT-SPECT und das Beta-CIT-SPECT stellen die präsynaptische Dopamin- Transporterdichte dar. Sie können somit zur Differentialdiagnose zwischen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen und Parkinson-Syndromen anderer Ätiologie (z.B. Medikamenten-induziert, essentieller Tremor, psychogen) herangezogen werden. Häufig finden sich schon in einem präklinischen Stadium der Erkrankung pathologische Befunde. Eine Unterscheidung der verschiedenen neurodegenerativen Parkinson-Syndrome gelingt hiermit jedoch nicht ausreichend (Godau 2012, Perju-Dumbrava 2012).

1.2.1.5.4. I-Iodobenzamid -SPECT (IBZM-SPECT) = Dopamin-2-Rezeptor-Szintigraphie

Die Dopamin-2-Rezeptor-Szintigraphie misst die postsynaptische D2-Rezeptor-Verfügbarkeit. Diese ist bei der Parkinson-Erkrankung normal oder reaktiv erhöht, bei der Multisystematrophie sowie der supranukleären Blickparese jedoch teilweise gestört. Eine Unterscheidung der Erkrankungen mittels dieser Bildgebung ist nur selten möglich.

1.2.1.5.5. I-Metaiodobenzyl-Guanidin-Szintigraphie (MIBG-SPECT)

Bei den Erkrankungen mit Lewy-Körpern findet man schon früh im Erkrankungsverlauf eine Störung der kardialen postganglionären noradrenergen Innervation des Myokards. Diese kann durch eine Szintigraphie des Thorax sichtbar gemacht werden. Allerdings verursachen auch Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, diabetische Neuropathie, Amyloidose oder bestimmte Medikamente eine kardiale Signalabschwächung. Die MIBG-SPECT hat daher zwar eine hohe Sensitivität, jedoch eine nur mäßige Spezifität beim Nachweis einer IPS.

1.2.1.5.6. Flourodopa-Positronen-Emissions-Tomographie (F-Dopa-PET)

Die striatale Aufnahme des Tracer korreliert gut mit der Anzahl der Nervenzellen in der Substantia nigra, so dass sich diese Technik zur Diagnose und zur Quantifizierung des Zelluntergangs bei Patienten eignet (Godau 2012, Pavese 2012). Bereits in präklinischen Stadien der Erkrankung kann das PET auffällig sein.

Der Glukose-Metabolismus wird durch das Flourodeoxyglukose (FDG) PET sichtbar gemacht. Anhand von typischen metabolischen Mustern versucht man auf experimenteller Basis, die verschiedenen Parkinson-Syndrome voneinander zu unterscheiden (Stoessl 2011).

1.2.1.5.7. Die transkraniale Sonographie

Die transkraniale Sonographie kann zur Differentialdiagnostik bei bradykinetischen Bewegungsstörungen eingesetzt werden. Ein standardisiertes Protokoll zum Untersuchungsablauf wurde vorgelegt (Berg 2006). Der Ultraschall des Mittelhirns zeigt bei 80 - 90% der von der Parkinson-Erkrankung Betroffenen aber nur bei 10% gesunder Kontrollpersonen eine hyperechogene Substantia nigra (Behnke 2010). Der Befund ändert sich während der Krankheitsprogression nicht, so dass er ungeeignet ist, als Verlaufsmarker die Schwere der Erkrankung anzuzeigen. Hingegen scheint eine hyperechogene substantia nigra schon vor Auftreten von motorischen Symptomen mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit zu korrelieren, im Verlauf eine idiopathische Parkinson-Erkrankung zu entwickeln (Gaenslen 2010). Aufgrund eines unzureichenden Schallfensters ist die Methode bei ca. 10% aller erwachsenen Europäer nicht einsetzbar (Tab. 2).

Radiolog. Verfahren	Zielparameter
123I-FP-CIT-SPECT und Beta-CIT-SPECT	Präsynaptische Dopamin- Transporterdichte
I-Iodobenzamid -SPECT (IBZM-SPECT) = Dopamin-2-Rezeptor-Szintigraphie	Postsynaptische D2-Rezeptor-Verfügbarkeit
I-Metaiodobenzyl-Guanidin-Szintigraphie (MIBG-SPECT)	Postganglionäre noradrenerge Innervation des Myokards
Flourodopa-Positronen-Emissions-Tomographie (F-Dopa-PET)	Striatale Aufnahme des Tracer zur Bestimmung der Anzahl der Nervenzellen in der Subst. nigra
Flourodeoxyglukose (FDG) PET	Verteilung des zerebralen Glukose-Metabolismus
Transkraniale Sonographie	Vergrößerte Fläche des hyperechogenen Bereichs der Subst. nigra

Tab. 2: Radiologische Verfahren und ihre Zielparameter

1.2.1.6. Ausblick: Frühdiagnose der idiopathischen Parkinson-Erkrankung

In den letzten Jahren wird das Augenmerk vermehrt auf nicht-motorische Symptome der Parkinson-Erkrankung, die dem Auftreten von motorischen Symptomen um Jahre

vorausgehen können, gelenkt. Hyposmie, Farbwahrnehmungsstörungen, Depression, Obstipation, Schmerzen und Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörungen können als unspezifische Suszeptibilitätsmarker für eine mögliche Erkrankung gewertet werden. Auch andere autonome Störungen und leichtere kognitive Störungen können schon vorhanden sein, bevor motorische Symptome sichtbar werden (Postuma 2012). Durch Szintigraphie, transkraniale Sonographie und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist es gelegentlich möglich, schon vor Auftreten eindeutiger Krankheitszeichen bildgebend Hinweise für eine neurodegenerative Erkrankung zu erbringen. Ziel ist, die Parkinson-Erkrankung in einem sehr frühen Stadium festzustellen und gegebenenfalls durch Neuroprotektion ein Auftreten von motorischen Symptomen hinauszuzögern. Allerdings fehlt trotz vielfacher Diskussion um eine neuroprotektive Wirkung der auf dem Markt befindlichen dopaminergen Medikamente der sichere Nachweis einer verlaufsmodifizierenden Wirkung. Eine jüngst veröffentlichte Studie zum Dopamin-Agonisten Pramipexol konnte keine verlaufsmodifizierende Wirkung belegen (Schapira 2013).

1.2.2. Durch Genmutation bedingte Parkinson Syndrome

Durch Genmutation induzierte Parkinson-Syndrome gehören per definitionem nicht zur idiopathischen Parkinson Erkrankung, können von dieser jedoch klinisch meist nicht unterschieden werden. Nur bei ca. 5% aller Parkinson-Erkrankungen geht man von einer monogenetischen Verursachung aus, dann liegt meist eine autosomal dominante Vererbung vor. Es existieren jedoch auch rezessive und x-chromosomal gebundene Formen. Verschiedene erbliche Suszeptibilitätsfaktoren sind beschrieben (Gasser 2011) und könnten bis zu 30% die Erkrankungswahrscheinlichkeit beeinflussen.

1.2.3. Atypische Parkinson-Syndrome

Von der idiopathischen Parkinson Erkrankung abzugrenzen sind eine Reihe atypischer Parkinson-Syndrome, die sich hinsichtlich Pathophysiologie, Verlauf und Behandlung von dieser deutlich unterscheiden.

Die symptomatischen Parkinson-Syndrome beruhen auf einer identifizierbaren Ätiologie.

1.2.3.1. Beispiele symptomatischer Parkinson-Syndrome (PS)

Vaskuläres PS (Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Basalganglien-Infarkt)

Medikamenten-induziertes PS (Neuroleptika, Metoclopramid)

Normaldruckhydrozephalus

Parkinsonsyndrom bei Basalganglienläsionen (entzündlich, traumatisch, hypoxisch)

Parkinsonsyndrom bei metabolischen Erkrankungen (M. Wilson, Ferritinopathie)

1.2.3.2. Neurodegenerative atypische Parkinson-Syndrome

Es existieren eine Reihe neurodegenerativer Parkinson-Syndrome mit progredientem Verlauf, die anhand klinischer und histopathologischer Befunde definiert sind.

1.2.3.2.1. Demenz mit Lewy-Körpern

Die Demenz mit Lewy Körpern ist nach der Alzheimer Demenz die zweithäufigste degenerative dementielle Erkrankung (Geser 2005). Histopathologisch imponieren rundliche Einschlusskörperchen, die überwiegend aus Alpha-Synuklein und Ubiquitin bestehen und nach ihrem Beschreiber Friedrich Lewy als Lewy Körper bezeichnet werden. Sie sind hauptsächlich in den Neuronen von Neokortex, Hirnstamm, limbischen Kortex und Nucleus basalis Meynert zu finden (Ransmayr 2000).

Die revidierten, jedoch neuropathologisch nicht validierten Konsensus-Kriterien (McKeith 2005) führen neben den obligaten kognitiven Einbußen als Hauptkriterien Parkinsonismus, optische Halluzinationen sowie wechselnde Wachheit und Aufmerksamkeit an. Der Verdacht besteht weiterhin, wenn Empfindlichkeit auf Neuroleptika und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen vorliegen. Bildgebend kann der Verdacht durch eine verminderte Dopamin-Transporter-Dichte in SPECT oder PET gestützt werden. Entsprechend der Anzahl erfüllter Kriterien wird zwischen möglicher, wahrscheinlicher und gesicherter Erkrankung unterschieden. Um die Sensitivität der Diagnostik insbesondere zu Beginn der Erkrankung zu erhöhen, wurde kürzlich vorgeschlagen, die REM-Schlaf -Verhaltensstörung zu den Hauptkriterien hinzuzufügen (Ferman 2011).

Die Parkinson Erkrankung mit Demenz und die Lewy Körper Demenz werden derzeit im klinischen Alltag durch die "1 Jahres Regel" (Auftreten einer Demenz innerhalb eines Jahres nach Beginn der motorischen Symptome) unterschieden. Möglicherweise handelt es sich jedoch bei den beiden Erkrankungen nicht um zwei eigenständige Entitäten, sondern um Extreme einer "Lewy-Körper-Krankheit" (Respondek 2010).

1.2.3.2.2. Multisystematrophie (MSA)

Der Begriff der Multisystematrophie wurde 1969 eingeführt und löste die zuvor als Krankheitsentität definierte olivopontozerebelläre Atrophie (OPCA), die striatonigrale Degeneration und das Shy-Drager-Syndrom ab (Graham 1969). Seit 1999 werden die MSA-P

mit überwiegendem Parkinson-Syndrom von einer in Europa selteneren MSA-C mit im Vordergrund stehenden zerebellären Symptomen unterschieden (Gilman 1999).

Histopathologisch handelt es sich um eine Alpha-Synukleinopathie. Die Prävalenz der Multisystematrophien wird mit 4,4 pro 100 000 Einwohner (Schrag 1999) angegeben. Der Erkrankungsbeginn ist üblicherweise im 6. Lebensjahrzehnt, die mittlere Lebenserwartung nach Symptombeginn beträgt 9 Jahre. Im Initialstadium liegen bei bis zu 41% der Betroffenen autonome Störungen in Form von erektiler Funktionsstörung, orthostatischer Hypotension oder Harninkontinenz vor (Wenning 2004), in sonographischen Messungen sind die Restharmengen signifikant erhöht (Hahn 2005). Revidierte, neuropathologisch validierte Diagnosekriterien von 2008 liegen vor, hiernach muss eine sichere MSA autoptisch nachgewiesen werden.

Eine wahrscheinliche MSA liegt bei Erfüllen folgender Kriterien vor:

- sporadische, progrediente Erkrankung des Erwachsenenalters (Beginn nach dem 30. Lebensjahr)
- autonomes Versagen mit Harninkontinenz (begleitet von erektiler Dysfunktion bei Männern) oder orthostatischer Blutdruckabfall während 3-minütigem Stehen von mindestens 30 mmHg systolisch und/oder 15 mmHg diastolisch

plus

- Parkinson-Syndrom (Bradykinese mit Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität) und mangelndem Ansprechen auf L-Dopa

oder

- zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung).

Bei möglicher MSA müssen definitionsgemäß alle für die wahrscheinliche MSA genannten Kriterien erfüllt sein, die autonomen Störungen können jedoch nur inkomplett vorhanden sein. Zusätzlich ist dann jedoch ein Zusatzsymptom (Babinski-Zeichen mit Hyperreflexie, Stridor, rasche Progredienz des Parkinson-Syndroms, posturale Instabilität innerhalb von 3 Jahren oder Dysphagie innerhalb von 5 Jahren nach motorischem Erkrankungsbeginn, Gangataxie, zerebelläre Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebelläre Okulomotorikstörung) oder ein Hinweis durch die zerebrale Bildgebung gefordert (Gilman 2008). Der positive prädiktive Wert der Diagnose nach dieser Definition ist exzellent, die Sensitivität jedoch unzureichend,

weswegen weitere typische Symptome auf eine mögliche MSA aufmerksam machen sollten (Wenning 2004):

- "highpitched" Dysarthria
- unwillkürliches Seufzen
- kalte Hände und kalte Füße
- emotionale Inkontinenz
- REM-Schlaf-Verhaltensstörungen
- Orofaziale Dystonie oder Dyskinesien
- Irregulärer myoklonischer posturaler Tremor oder Aktionstremor

1.2.3.2.3. Progressive supranukleäre Parese (PSP)

Die PSP ist mit einer Prävalenz von 5-6/100 000 Einwohner (Nath 2001, Schrag 1999) eines der häufigeren atypischen Parkinson-Syndrome. Diese Tauopathie tritt durchschnittlich um das 63. Lebensjahr auf, die mittlere Lebenserwartung liegt mit 5,6 Jahren deutlich unter der der idiopathischen Parkinson Erkrankung. Die ursprünglich 1964 von Steele, Richardson und Olszewski beschriebene Erkrankung wird derzeit in mehrere Unterformen unterteilt:

Die klassische Verlaufsform wird als Richardson-Syndrom (**PSP-RS**) bezeichnet und imponiert durch eine supranukleäre vertikale Blickparese, eine im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn auftretende posturale Instabilität, die häufig zu Stürzen führt und eine leicht ausgeprägte frontale Demenz. Das akinetisch rigide Syndrom ist eher axial ausgeprägt und respondiert nur unzureichend auch auf hohe Dosen von L-Dopa.

Dagegen wird die PSP vom Parkinson-Typ (**PSP-P**) anfangs häufig noch erfolgreich mit L-Dopa behandelt. Erst im Verlauf der ersten Krankheitsjahre ähnelt das klinische Bild immer weniger der idiopathischen Parkinson Erkrankung und immer mehr der PSP-RS. Zur Unterscheidung der beiden Subgruppen hilft die Beobachtung, dass die Dysarthrie beim Subtyp RS bereits innerhalb der ersten 24 Monate auftritt und sich in einer spastisch betonten Verlangsamung des Sprechtempos äußert, während die Dysarthrie beim Subtyp P frühestens 2 Jahre nach Erkrankungsbeginn beginnt und typischerweise eine hypokinetische behauchtheisere Hypophonie ist (Mallien 2012).

Die PSP mit progressiver nicht flüssiger Aphasie (**PSP-PNFA**) zeichnet sich durch eine Apraxie des Sprechens als Hauptsymptom aus, während bei der PSP mit reiner Akinese und Gang-Freezing (**PSP-PAGF**) die frühe posturale Instabilität sowie Freezing von Gehen, Schreiben und Sprechen im Vordergrund stehen. Sehr selten ist die Variante, die einer Kortiko basalen Degeneration (**PSP-CBD**) ähnelt.

Zur Diagnosestellung der PSP finden bisher die NINDS-PSP-Kriterien von 1996 Anwendung (Litvan 1996), die jedoch im frühen Krankheitsverlauf und bei den selteneren Varianten der PSP nur eine geringe Sensitivität besitzen.

1.2.3.2.4. Kortikobasale Degeneration (CBD)

Eine sehr seltene neurodegenerative Erkrankung (Prävalenz unter 1 pro 100 000) stellt die Kortikobasale Degeneration dar. Diese Tauopathie führt makroskopisch häufig zu einer frontal betonten asymmetrischen, fokal akzentuierten kortikalen Atrophie um den Sulcus centralis. Klinisch fallen oft zunächst eine Ungeschicklichkeit einer Hand sowie Veränderungen in Sprache und Verhalten auf. Hauptkennzeichen der Krankheit sind ein ausgeprägt asymmetrisches, akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom, Dystonie, Myoklonus, Apraxie, Alien-limb-Phänomen (Gefühl der Fremden Hand), Aphasie, kognitive Defizite und Pyramidenbahnschädigung. Möglicherweise handelt es sich bei dieser Erkrankung nicht um eine eigene Entität, weswegen in der neueren Literatur die Bezeichnung Kortiko-basales-Syndrom für eine Gruppe ähnlicher Erkrankungen bevorzugt wird.

1.2.3.3. Bildgebende Befunde bei neurodegenerativen atypischen Parkinson-Syndromen

1.2.3.3.1. Eine besondere Bedeutung hat die zerebrale MRT zur Differentialdiagnose atypischer Parkinson-Syndrome. So kann bei den **Multisystematrophien** in der T2-Wichtung ein hyperintenser putaminaler Randsaum bei hypointensem Putamen nachgewiesen werden. Es treten eine mäßige Atrophie des Kleinhirns, besonders aber des mittleren Kleinhirnstiels und des Pons sowie ein kreuzförmiges, so genanntes "hot-cross-bun" Zeichen auf (Schocke 2002, Mascalchi 2012). Durch Bestimmung des *apparent diffusion coefficient* (ADC) sollen die MSA-P von der Parkinson-Erkrankung (Signal bei ersterer im Putamen erhöht) sowie die MSA-P von der PSP (Signal bei ersterer im mittleren Kleinhirnstiel höher) unterscheidbar sein (Nicoletti 2009, Pellecchia 2011, Cnyrim 2013). In diffusionsgewichteten Aufnahmen stellt sich der Linsenkern hyperdens dar. Während theoretische Überlegungen bei der Multisystematrophie von einer eher diffusen, symmetrischen Anreicherung im SPECT der Dopamintransporter ausgingen, zeigte eine neuere Arbeit im Gegenteil einen Trend zur Asymmetrie (Perju-Dumbrava 2012). Zu diagnostischen Zwecken ist diese Methode bisher nicht geeignet. Bei der **supranukleären Blickparese** (PSP) imponiert bildmorphologisch eine Atrophie des Mittelhirns, wobei Mittelhirnhaube und Mittelhirndach am stärksten betroffen sind (Kolibri-Zeichen). Der antero-posteriore Durchmesser des Mittelhirns ist vermindert (Mickey-Mouse-Zeichen). Werte unter 14 mm scheinen recht spezifisch für das Vorliegen

einer PSP zu sein (Wannuth-Metz 2001, Mascalchi 2012, Massey 2012). Typisch ist ein verminderter Durchmesser des oberen Kleinhirnstiels. Durch das Verhältnis der Fläche von Pons zu Mittelhirn multipliziert mit dem Verhältnis von mittlerem Kleinhirnstiel zu oberem Kleinhirnstiel in der MRT kann die PSP-RS mit hoher Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewahrscheinlichkeit von der idiopathischen Parkinson-Erkrankung unterschieden werden. Mit geringerer Genauigkeit kann durch das Verhältnis der Fläche der Pons zu der des Mittelhirns die PSP-P von der Parkinson-Erkrankung differenziert werden (Longoni 2011). Kürzlich wurden in der T2-gewichteten 1,5-Tesla-MRT Zeichen der vermehrten Eisenablagerung im Nucleus caudatus, Globus pallidus und Putamen nur bei PSP-Patienten beschrieben, was diese von Gesunden bzw. Patienten mit idiopathischer Parkinson Erkrankung unterscheiden soll (Boelmans 2012). Für die **kortikobasale Degeneration** ist eine asymmetrische kortikale Atrophie typisch, welche häufig fokal den Bereich um den Sulcus centralis betrifft. Diffusion tensor imaging (DTI) zeigt auf experimenteller Basis eine Beteiligung des Corpus callosum bei Patienten mit kortikobasaler Degeneration (Boelmans 2010).

1.2.3.3.2. Die Flourdesoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) zeigt unterschiedliches Signalverhalten bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung, Multisystematrophien und supranukleärer Blickparese, wird bisher jedoch eher zu Forschungszwecken verwendet (Teune 2010).

1.2.3.3.3. Transkranieller Ultraschall bei atypischen Parkinson-Syndromen

Der positiv prädiktive Wert für das Vorliegen eines atypischen Parkinson Syndroms soll bei hyperechogenem Nucleus lentiformis bei 78% liegen. Bestehen gleichzeitig ein normales Echowertverhalten der Substantia nigra sowie (nur bei PSP) eine Erweiterung des 3. Ventrikels, so soll die Vorhersagewahrscheinlichkeit für MSA und PSP nahe bei 100% liegen (Bouwman 2010). Der negativ prädiktive Wert bei Fehlen der typischen Veränderungen ist jedoch gering.

1.3. Störung der Kognition bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung

1.3.1. Epidemiologische Daten

In zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen werden testpsychologisch milde kognitive Einbußen schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Parkinson-Erkrankung festgestellt. So geben Aarsland et al. eine Rate von 19% bei Unbehandelten (Aarsland 2009) an, welches einer zweifachen Erhöhung in Relation zur Vergleichspopulation entspricht. Muslimovic et al.

fanden bei 24% der neu diagnostizierten Parkinson-Patienten jedoch nur bei 4% der Kontrollen ein leichtes kognitives Defizit (Muslimovic 2005), nach Foltynie et al. lag die Rate gar bei 36% (Foltynie 2004). Ein später Krankheitsbeginn bedeutete einen unabhängigen Prädiktor (Muslimovic 2005). Auch männliches Geschlecht, Depression, Halluzinationen, symmetrische Ausprägung der Bewegungsstörung, deutliche motorische Einschränkungen (außer Tremor), Sprech- und Schluckstörungen, Feinmotorikstörungen, posturale Instabilität, Gangstörungen und Vorhandensein von autonomen Störungen waren mit einer höheren Rate kognitiver Einbußen assoziiert (Uc 2009, Domellöf 2011). Wurden zum Diagnosezeitpunkt der Parkinson-Erkrankung Einschränkungen in Worterinnerung und -wiedererkennung gefunden, so korrelierte dies mit einer Hippokampusatrophie (Beyer 2013). Die Autoren der Studie gehen daher von einer beeinträchtigten Konsolidierung des Gelernten aufgrund der Hippokampusatrophie aus. Menschen, die zum Erhebungsdatum noch keine motorische Beeinträchtigung aufwiesen, hatten einer Untersuchung von Sánchez-Ferro et al. zufolge vergleichbare kognitive Scores zu Kontrollen, auch wenn sie in einer Folgeuntersuchung drei bis vier Jahre nach dem Testzeitpunkt die Diagnose einer Parkinson-Erkrankung erhielten (Sánchez-Ferro 2013). Die kognitiven Beeinträchtigungen scheinen also nicht den motorischen Defiziten voraus zu gehen. Von der milden kognitiven Störung muss die Parkinson-Demenz abgegrenzt werden. Während milde kognitive Defizite zu Erkrankungsbeginn eher mit Funktionsstörungen im fronto-temporalen Funktionskreis einhergehen, zeigen Patienten mit einer Parkinson-Demenz eher kortikale Defizite. Zwar tritt eine Demenz mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Parkinson-Patienten mit mildem kognitivem Defizit auf, es handelt sich jedoch nicht um ein Kontinuum der gleichen Erkrankung. Auch auf Transmitterebene bestehen Unterschiede: Der MAPT H1/H1 Genotyp ist ein unabhängiger Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Demenz. Dagegen ging der COMT Genotyp nicht mit Demenz einher, jedoch mit einem schlechteren Abschneiden beim "Tower of London", einem Test der frontostriatalen Funktion (Williams-Gray 2009). In einer Nachuntersuchung nach 4 Jahren von 72 zunächst nicht-dementen Parkinson-Erkrankten fand Janvin bei 62% eine Demenz, wenn sie in der Voruntersuchung von einem Mild Cognitive Impairment (MCI) betroffen waren und bei 20% der Untersuchten, die keine kognitiven Auffälligkeiten aufgewiesen hatten (Janvin 2006). Hinweise auf eine sich innerhalb der nächsten fünf Jahre entwickelnde Demenz bei neu diagnostizierten Parkinson-Patienten sind bei Vorliegen folgender drei Faktoren gegeben (odds ratio 88): 1. Alter über 71 Jahre, 2. Wortflüssigkeit weniger als 20 Begriffe in 90 Sekunden und 3. die Unfähigkeit, zwei sich überschneidende Fünfecke abzuzeichnen (Williams-Gray 2009). Patienten, die im jungen

Lebensalter erkranken, entwickeln im Vergleich zu erst spät Erkrankten weniger häufig kognitive Defizite und unterscheiden sich in der Art der Beeinträchtigungen (Flensburg Damholdt 2012). 20 Jahre nach Diagnosestellung einer IPS war bei 83% der Überlebenden eine Demenz vorhanden (Hely 2008). Demenzielle Syndrome bei Parkinson-Patienten sind häufig eine hohe Belastung der pflegenden Angehörigen (Aarsland 1999), die schließlich zur Aufnahme in ein Pflegeheim führen. Auch die Mortalität ist leicht erhöht (Nussbaum 1998).

1.3.2. Neurochemische Veränderungen bei Parkinson-Erkrankung

Die neurochemische Voraussetzung für eine beeinträchtigte kognitive Funktion ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt mit einem Zusammenwirken dopaminerger, cholinerg und noradrenerger Störungen. Bei Parkinson-Patienten wird ein heterogenes Bild kognitiver Störungen gefunden, welches einerseits mit Dopa-vermittelten fronto-exekutiven Dysfunktionen (Defizite in Flexibilität, Handlungsplanung, Arbeitsgedächtnis, "reinforcement" Lernen) einhergeht und andererseits mit cholinergen kortikalen Dysfunktionen korreliert (Kehagia 2010a). Im Gehirn wird Achetylcholin an drei Stellen bereitgestellt: den cholinergen Interneuronen, dem Nucleus basalis Meynert und dem pedunkulopontinen Nucleus. Die letzteren beiden degenerieren im Laufe der Parkinson-Erkrankung, was eine Reduktion der Verfügbarkeit von Achetylcholin zur Folge hat (Yarnall 2011). Bildgebende und histologische Studien zeigen, dass insbesondere durch die Atrophie des cholinergen Systems Symptome wie Depression, Apathie, kognitive Beeinträchtigungen, Halluzinationen, posturale Instabilität und Stürze auftreten (Yarnall 2011, Braak 2003, Kehagia 2010b, Rodriguez-Oroz 2009). Durch Substitution mittels Cholinesterasehemmer bei Parkinson-Patienten mit leichtem kognitivem Defizit konnte durch funktionelle MRT eine Normalisierung im linken frontalen Kortex erreicht werden (Possin 2013). Noradrenerge (locus coeruleus) und serotonerge (Raphe) Kerne sind bereits im Braak Stadium 2 mitbetroffen und könnten als Frühsymptome zu Aufmerksamkeits- und Wachheitsstörungen führen (Postuma 2012). Auch verschiedene genetische Varianten spielen eine Rolle, so das val/met Allel der COMT und ein Mikrotubuli-assoziiertes tau Polymorphismus.

1.3.3. Die Rolle von L-Dopa bei kognitiven Defiziten von an IPS Erkrankten

In neuropsychologischen Tests schneiden Parkinson-Patienten im Vergleich zu Gesunden schon in frühen Krankheitsstadien schlechter in exekutiven Funktionen, sofortigem und verzögertem expliziten Erinnern und visuospatialen Fähigkeiten ab (Muslimovic 2007).

Testpsychologisch zeigen sich Defizite beim Problemlösen, beim Halten und Umlenken der Aufmerksamkeit und in Bezug auf die Fähigkeit, Handlungsfolgen zu beginnen, auszuführen und zu unterdrücken. In der Untersuchung von Miah et al. zeigten unbehandelte neu diagnostizierte Parkinson-Patienten größere Einbußen im strategischen Arbeitsgedächtnis als Gesunde oder dopaminerg behandelte Parkinson-Patienten. Eine Dopamin-Ersatztherapie schien die Frontallappen-Funktion (strategisches Arbeiten) zu verbessern, die Temporallappen-Funktion (visuelles Gedächtnis) jedoch zu mindern (Miah 2011).

Dopamin wird mit dem Belohnungs-Lernen in Zusammenhang gebracht. Durch Gabe von L-Dopa kann das Lerntempo verbessert und die Rate an Gewinnen im Glücksspiel (im Labor durchgeführt) gesteigert werden. Gewinnen die Probanden eine Wette, so scheinen sie durch Dopamin eine interne Belohnung zu erfahren und sich das Signal besser merken zu können. Wurde der Gewinn durch Zugabe von Geld noch erhöht, bemerkten die Probanden nur noch die Gewinn-Signale, konnten sich an die Verlier-Signale jedoch nicht mehr erinnern. Unerwartete Gewinne führten zu einer noch höheren Dopa-Freisetzung und noch besserem Lernen (Arias-Carrión 2010). An der Parkinson-Erkrankung Leidende tendieren dazu, nach Gabe von L-Dopa in Kombination mit Dopaminagonisten, weniger durch schlechte Erfahrung zu lernen. Das Lernen durch positive Erfahrung ist variabler (Voon 2010). Aus den Daten der funktionellen zerebralen MRT, bei der bei Probanden mit einer genetischen Variante mit hohen Dopaminspiegeln bei der Erwartung einer Belohnung im ventromedialen Striatum eine besonders hohe Dopamin-Aktivität auftrat, schlussfolgern die Autoren, dass durch Dopamin die Motivation bei Erwartung einer Belohnung vermittelt wird (Aarts 2010).

1.3.4 Topographische Zuordnung des Dopamin-Mangels bei Parkinson-Patienten

Dopamin als Neurotransmitter ist entscheidend im medialen Striatum und im präfrontalen Kortex für das Lernen und die Integration von negativem Feedback zum Umlernen (Kehagia 2010b). Durch Einnahme von L-Dopa besserten sich Bradykinese sowie kognitive Untertests bezüglich Flexibilität und Arbeitsgedächtnis (Domellöf 2011). Zgaljardic postuliert, dass das neuropsychologische Defizit, das bei der Parkinson-Erkrankung gefunden wird, hauptsächlich einer frontalen exekutiven Störung entspricht und mit einer Unterbrechung im frontostriatalen Funktionskreis gut erklärbar sei (Zgaljardic 2003).

Miah et al. untersuchten eine Kohorte von 23 neu diagnostizierten Parkinson-Patienten, 55 leicht bis moderat betroffene Erkrankte und 21 gesunde Kontrollen. Sie fanden, dass die neu diagnostizierten Parkinson-Patienten im strategischen Gebrauch des Arbeitsgedächtnisses stärker beeinträchtigt waren als Gesunde oder behandelte Erkrankte. Behandelte Parkinson-

Patienten vollbrachten mit steigenden Medikamentendosen eine schlechtere Leistung in einer Aufgabe zur Mustererkennung. Die Autoren leiten daraus ab, dass eine dopaminerge Therapie frontale Funktionen (Strategien entwickeln) verbessert aber Temporallappen-Funktionen (Mustererkennung) verschlechtert (Miah 2012). Ähnlich kommen Cools et al. (Cools 2001) zu dem Ergebnis, dass durch dopaminerge Medikation Beeinträchtigungen bei der Aufgabe, zwischen zwei Tätigkeiten zu wechseln, behoben werden können. Dies wird in Zusammenhang mit dem Funktionskreis, der den dorsolateralen präfrontalen Kortex und den posterioren parietalen Kortex mit dem dorsalen Nucleus caudatus verbindet, gebracht. Diese Schleife ist bei der Parkinson-Erkrankung stark von einem Dopamin-Mangel betroffen. In einer Studie von Mattis et al. besserte sich in einer Subgruppe von Parkinson-Patienten in frühen Erkrankungsstadien die Fähigkeit zum Erlernen von Wörtern durch Gabe von L-Dopa. Einzelne Probanden verschlechterten sich, der Rest sprach auf die Therapie nicht an (Mattis 2011). Somit zeigte L-Dopa bei unterschiedlichen Patienten eine gegensätzliche Wirkung auf die Lernleistung.

PET-Studien legen nahe, dass in fortgeschrittenen Krankheitsstadien die Degeneration der medialen Substantia nigra und des ventralen Tegmentums und die daraus folgende Unterbrechung mesolimbischer und mesokortikaler dopaminerger Bahnen zur Entstehung der Parkinson-Demenz beiträgt (Pavese 2012). Bereits bei Vorliegen von milden kognitiven Defiziten wurde mittels zerebralem MRT eine signifikante Atrophie des Kortex beidseits okzipital, links temporal und beidseits frontal gemessen (Hanganu 2013).

1.3.5. Histopathologische Befunde

Die meisten Studien fanden einen Zusammenhang zwischen kortikalen und limbischen Lewy-Körpern oder Amyloid-Plaques und Demenz bei der Parkinson-Erkrankung. Die Aussagekraft dieses Befundes wird jedoch sehr unterschiedlich eingeschätzt (Compta 2011, Sabbagh 2009, Braak 2005, Aarsland 2005, Blonder 2011). Träger mindestens eines Apolipoprotein E Epsilon 4-Allels hatten einen schnelleren kognitiven Abbau als Parkinson-Erkrankte ohne dieses Allel. Dies stützt die Hypothese, dass es eine gemeinsame Ätiologie der Demenz bei Parkinson-Erkrankung und der Alzheimer Demenz gibt (Morley 2012).

1.4. Therapie der idiopathischen Parkinson-Erkrankung

1.4.1. Medikamentöse Therapien

Zur medikamentösen Behandlung der Parkinson-Erkrankung stehen derzeit eine Vielzahl wirksamer Präparate zur Verfügung. Die Therapie ist wahrscheinlich rein symptomatisch, der

Nachweis für eine Neuroprotektion der zur Parkinson-Therapie eingesetzten Medikamente steht bisher noch aus.

1.4.1.1. L-Dopa

Seit über 50 Jahren ist L-Dopa der Goldstandard der medikamentösen Parkinson-Therapie. Bei relativ guter Verträglichkeit besitzt es (abgesehen von Apomorphin) eine bessere Wirksamkeit als jedes andere dopaminerge Medikament. Häufiger als die anderen Substanzen führt es jedoch in Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Einnahme zu motorischen Nebenwirkungen in Form von Dyskinesien. Diese treten bei jüngeren Menschen häufiger auf als bei älteren, weswegen zu einem zunächst zurückhaltenden Einsatz von L-Dopa bei Patienten mit einem biologischen Alter unter 70 Jahren geraten wird (Diener 2012). Eine Studie zum Vergleich von L-Dopa Monotherapie und Monotherapie mit dem Dopaminagonisten Pergolid über 3 Jahre fand eine geringere Rate an Dyskinesien in der Pergolid-Gruppe, jedoch signifikant bessere motorische Scores in der L-Dopa-Gruppe. Wurde nach 3 Jahren Monotherapie mit Pergolid zusätzlich L-Dopa gegeben, glich sich die Häufigkeit motorischer Komplikationen rasch an die L-Dopa-Gruppe an (Oertel 2006). In einer Vergleichsstudie, bei der eine Gruppe Pramipexol als Ersttherapie erhielt und L-Dopa nach Notwendigkeit später hinzugegeben wurde und die andere Gruppe initial mit L-Dopa behandelt wurde, gaben 6 Jahre nach Therapiebeginn 50% der ersten Gruppe (Beginn mit Pramipexol), jedoch 68,4% der zweiten Gruppe (L-Dopa zu Beginn) motorische Komplikationen (wearing off, on-off Fluktuationen, Dyskinesien) an (Parkinson Study Group 2009). Die in einem Fragebogen aufgeführte Behinderung durch die Erkrankung war in beiden Gruppen gleich. Studien, welche die Dyskinesie-Häufigkeit und das Überleben von Patienten nach 14 bzw. 15 Krankheitsjahren untersuchten, fanden keine Unterschiede zwischen denjenigen, die als Primärtherapie L-Dopa einnahmen und denen, die L-Dopa erst im weiteren Krankheitsverlauf erhielten (Hely 2005, Katzenschlager 2008, Montastruc 2001). Die motorischen Scores waren im Spätstadium der Erkrankung gleich (Hely 2005) bzw. in der L-Dopa-Gruppe besser (Katzenschlager 2008). Dyskinesien traten nach 15 Erkrankungsjahren bei 95% der Patienten auf, waren aber überwiegend nicht behindernd (Hely 2005). Dass L-Dopa neurotoxische Effekte habe, ließ sich nicht belegen (Olanow 2009).

1.4.1.2. Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Hemmer)

Entacapon und Tolcapon können bei Wearing-off die Wirkzeit des L-Dopa um 1,5 – 2,5 Stunden pro Tag verlängern (Goetz 2005, Kupsch 2004) und auf diese Weise z.B. die

Schlafqualität von Patienten mit Parkinson-Erkrankung bessern (Ebersbach 2010). Sie hemmen das Enzym COMT, welches den Metabolismus von L-Dopa zu 3-O-Methyldopa in der Peripherie (Entacapon und Tolcapon) sowie zerebral (Tolcapon) katalysiert (Kalinderi 2011). Ein Hinauszögern der Dopa-assoziierten Dyskinesien konnte durch ihren Einsatz jedoch nicht erreicht werden (Stocchi 2010). Therapie-limitierende Nebenwirkungen dieser Medikamentengruppe sind die zuweilen beharrlichen Durchfälle sowie die potentielle Hepatotoxizität von Tolcapon.

1.4.1.1.3. Dopaminagonisten

Dopaminagonisten stimulieren die intakten postsynaptischen Dopaminrezeptoren im Striatum. Die Ergot-Dopaminagonisten (Cabergolin, Dihydroergocryptin, Bromocriptin, Lisurid, Pergolid) werden aufgrund der Gefahr, Herzklappen- und Lungenfibrosen auszulösen (Zanettini 2007), heutzutage nur noch als Medikamente zweiter Wahl eingesetzt. Primär werden die Non-Ergot Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Apomorphin und Piribedil verordnet. Vor allem bei jüngeren Patienten finden sie aufgrund der geringeren Gefahr, Dyskinesien zu induzieren, als Ersttherapie Verwendung.

Nebenwirkungen der Dopaminagonisten, die häufiger als unter der Behandlung mit L-Dopa auftreten, sind Tagesmüdigkeit, Einschlafattacken, Beinödeme, Impulskontrollstörungen sowie Blutdruckabfall und Halluzinationen (Bliwise 2012, Rascol 2011, Djamshidian 2011).

1.4.1.1.4. Monoamin-Oxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer)

Die beiden MAO-B-Hemmer Selegilin und Rasagilin hemmen die MAO-B-Oxidation von Dopamin im Gehirn. Hierdurch steht an den Rezeptoren mehr Dopamin zur Verfügung. Sie haben einen milden Effekt auf die motorische Symptomatik und zeigen eine glättende Wirkung bei Fluktuationen. Ein seit vielen Jahren für Selegilin diskutierter neuroprotektiver Effekt konnte bei widersprüchlichen Studienergebnissen nicht belegt werden (Larsen 1999, Giladi 2001, Palhagen 2006, Olanow 2009, Kassubek 2010). Die beiden großen Placebo kontrollierten doppelblinden Studien TEMPO und ADAGIO, die die neuroprotektive Wirkung von Rasagilin belegen sollten, beanspruchen, diese für die Dosis von 1 mg (nicht aber für 2 mg) nachzuweisen. Die Durchführung und Interpretation der Studien werden aber heftig angegriffen. Vu et al. berechneten für die Patienten, die zusätzlich zu dopaminerger Medikation Selegilin einnahmen, trotz anhaltend positivem Effekt auf Behinderung und Depressivität eine gesteigerte Sterblichkeit nach fünf Jahren (Vu 2012). Im United Kingdom

Trial wurde der Studienarm, der Selegilin in Kombination mit L-Dopa erhielt, nach sechs Jahren aufgrund erhöhter Mortalität vorzeitig beendet (Katzenschlager 2008).

1.4.1.5. NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor Antagonisten

Der NMDA-Rezeptor ist einer von vier bislang identifizierten Rezeptoren des Neurotransmitters Glutamat. Amantadin hat vermutlich eine Wirkung auf die bei der Parkinson-Erkrankung teilweise überaktiven glutamatergen Verbindungen und kann so zu einem Ausgleich der durch L-Dopa ausgelösten Wirkfluktuationen eingesetzt werden. Die Verbesserung der motorischen Symptome durch Amantadin ist gering und kann allenfalls zu Beginn der Erkrankung oder als Zusatztherapie ausreichen. Bei älteren Menschen und in Kombination mit weiteren dopaminergen Medikamenten kann Amantadin Halluzinationen induzieren. Weitere unerwünschte Wirkungen können eine QT-Zeit-Verlängerung im EKG mit der Gefahr des Auftretens einer Torsade de pointes und Schlafstörungen sein.

1.4.1.6. Budipin

Budipin wird als NMDA-Rezeptor Antagonist klassifiziert, wirkt jedoch an mehreren Rezeptorsystemen. Mehr als die meisten anderen Medikamente entfaltet es eine Wirkung auf den durch Parkinson-Erkrankung hervorgerufenen Tremor. Budipin kann zu gefährlichen QT-Zeit-Verlängerungen führen, so dass die Verschreibung nur noch unter Vorraussetzung regelmäßiger EKG-Kontrollen gestattet ist.

1.4.1.7. Anticholinergika

Erstmals wurde das Anticholinergikum Belladonna um 1880 durch Charcot therapeutisch eingesetzt, seit Mitte des 20. Jahrhunderts stehen mehrere synthetisch hergestellte Präparate zur Verfügung. Die Medikamentengruppe hat eine milde Wirkung auf den durch Überwiegen der cholinergen Aktivität ausgelösten Tremor bei Parkinson-Erkrankung und vermindert Schwitzen und Speichelproduktion. Häufige Nebenwirkungen betreffen Blasenstörungen, Akkommodationsstörungen, Obstipation sowie den Anstieg von Herzfrequenz und Augeninnendruck. Verwirrtheitszustände und Halluzinationen kommen vermehrt vor, kognitive Einbußen sind bei älteren Menschen als unerwünschte Wirkung nachgewiesen (Dubois 1990, Campbell 2009, Ehrt 2010, Sittironnarit 2011). Aufgrund der zahlreichen und schwerwiegenden Nebenwirkungen spielt diese Medikamentengruppe nur noch eine untergeordnete Rolle in der Therapie der Parkinson-Erkrankung.

1.4.1.8. Kontinuierliche Medikamentengabe von Apomorphin und L-Dopa

Eine kontinuierliche Medikamentengabe wird bei starken Wirkfluktuationen als subkutane Infusion des Dopamin-Agonisten Apomorphin oder als L-Dopa Gel über Duodenalsonde (Kurlan 1986) praktiziert. Diese Therapie ist kostenintensiv und von großem Aufwand begleitet, kann jedoch zu einer entscheidend gleichmäßigeren Beweglichkeit führen.

1.4.1.9. Behandlung nicht-motorischer Symptome

Bis in die 80er Jahre des 20. Jahrhunderts hinein wurde die Parkinson-Erkrankung als eine rein motorische Beeinträchtigung verkannt, seitdem haben sich Arbeiten zu den nicht-motorischen Aspekten der Erkrankung nahezu exponentiell vermehrt. Im Gegensatz zu der gesteigerten Wahrnehmung der nicht-motorischen Symptome, ist deren Behandlung weiterhin unbefriedigend. Bisher können nur einzelne Symptome medikamentös gebessert werden:

Clozapin ist in Deutschland als einziges Medikament zur Therapie der Parkinson-assoziierten Psychose zugelassen und wirkt meist schon in relativ geringer Dosierung (Factor 2001, Pollak 2004, Ebersbach 2008). Nicht zugelassen, jedoch wirksam ist Clozapin zusätzlich zur Behandlung von L-Dopa induzierten Dyskinesien (Pierelli 1998, Durif 2004).

Weitere Medikamente, die evidenzbasiert nicht-motorische Symptome beeinflussen sind:

Rivastigmin zur Behandlung der Parkinson-Demenz (Rolinski 2012),

Pramipexol zur Besserung depressiver Symptome (Lemke 2006) und

Botulinum-Toxin zur Behandlung der Sialorrhoe.

Macrogol wurde durch die Movement Disorder Society nach derzeitiger Studienlage als wahrscheinlich hilfreich gegen Obstipation eingestuft (Seppi 2011).

Die Häufigkeit der Depression bei Parkinson Erkrankung ist schwierig festzulegen, da es Überschneidungen der diagnostischen Kriterien (Antriebsmangel, Schlafstörungen) beider Erkrankungen gibt. Man geht von einer Prävalenz von etwa 35% behandlungsbedürftiger Depressionen aus (Reijnders 2008). Bei fortbestehender Depression auch nach optimaler dopaminerger Behandlung werden in der Klinik häufig aus pathophysiologischen Überlegungen heraus Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (**SSRI**), Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (**SNRI**) bzw. ein Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer verordnet, auch wenn hierfür nur unzureichende Studiendaten vorliegen. In der Spätphase der Parkinson Erkrankung dagegen sollen Therapieansätze wirksamer sein, die postsynaptisch stimulieren und so direkt noradrenerg oder serotonerg wirken (Storch 2010). Die trizyklischen Antidepressiva **Nortriptylin** und **Desipramin**

werden trotz nachgewiesener Wirksamkeit (Nortriptylin war auch im direkten Vergleich dem SSRI Paroxetin überlegen, Menza 2009) aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils (Verschlechterung der Kognition, Mundtrockenheit, Tagesmüdigkeit und orthostatische Hypotension) meist erst als Medikamente fernerer Wahl eingesetzt.

1.4.2. Verhaltensänderung als Medikamentennebenwirkung

Erst in den letzten Jahren wurde die Häufigkeit der Medikamenten-induzierten **Impulskontrollstörungen** (gesteigertes sexuelles Verlangen, Kaufsucht, Spielsucht, Esssucht) bei 14% - 17% (Voon 2007, Weintraub 2010a) derjenigen, die Dopaminagonisten einnehmen, festgestellt. In einer prospektiven Studie von Bastiaens et al. entwickelten 39,1% der mit Dopaminagonisten Behandelten im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren eine Impulskontrollstörung (Bastiaens 2013). Unter L-Dopa Monotherapie treten sie deutlich seltener auf, laut der DOMINION-Studie ist jedoch auch die Levodopa-Dosis ein Kofaktor bei ihrer Induktion (Weintraub 2010a). Das Ausmaß der durch Verhaltensänderung resultierenden Beeinträchtigung der Betroffenen und deren Familien ist enorm. Gefährdet sind insbesondere jüngere Patienten, die hohe Dosen eines Dopaminagonisten einnehmen, eine höhere Depressivität aufweisen und die sich schon vor Erkrankungsbeginn durch Risikofreude als Persönlichkeitsmerkmal auszeichneten (Evans 2005, Nierenberg 2006). Durch Absetzen von Dopaminagonisten kann ein Dopamin-Agonisten-Entzugsyndrom ausgelöst werden, welches sich durch Unruhe, Schlafstörungen, Depression, Reizbarkeit und eine Beeinträchtigung der sozialen Kontakte bemerkbar macht. Es besteht über Monate bis Jahre und wird durch Gabe von L-Dopa nicht gebessert. Es ist in der Gruppe derer, die zuvor unter einer Impulskontrollstörung gelitten hatten, überzufällig häufig (Pondal 2013). Bei dopaminerg wirkender Medikation zur Therapie des Restless legs Syndrom wurden bei einer Befragung von 140 Patienten in 7,1% Impulskontrollstörungen berichtet, wobei acht der Betroffenen Dopaminagonisten und zwei Patienten L-Dopa einnahmen (Voon 2011). Als Ursache wird eine Dysregulation im ventralen Striatum angenommen, welche bewirken soll, dass für die Betroffenen eine kleine sofortige Belohnungen erstrebenswerter ist als eine spätere größere Belohnung (Hariri 2006, Housden 2010, Voon 2010). Für die Verwendung von Amantadin zur Therapie der Impulskontrollstörungen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (Kashihara 2008, Thomas 2010, Weintraub 2010b).

Als **Punding** wird ein stereotypes, nutzloses, komplexes Verhalten bezeichnet, welches als Nebenwirkung einer Therapie mit höher dosierten dopaminergen Medikamenten unabhängig von der Medikamentengruppe auftreten kann (Fernandez 1999, Ávila 2011). Die Tätigkeiten,

die die Betroffenen ausführen, haben häufig etwas mit früheren Hobbys oder beruflichen Beschäftigungen zu tun (Elektrogeräte auseinander- und zusammenbauen, Dinge sortieren etc.) (Evans 2004). Es scheint mit dem **Dopamin-Dysregulationssyndrom** (Giovanni 2000), bei welchem eine gewohnheitsmäßige überdosierte Einnahme von dopaminerger Medikation erfolgt, assoziiert zu sein.

Alle zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung eingesetzten Medikamente können in unterschiedlicher Häufigkeit zu Halluzinationen und Wahnvorstellungen führen.

1.4.3. Nicht-medikamentöse Therapien

Die wichtigsten nicht- medikamentösen Behandlungsverfahren sind Bewegungstherapien wie Physio-, Ergo- und Sporttherapie sowie die Logopädie. Auf die amplitudenorientierten Verfahren in Physiotherapie und Logopädie wird aufgrund des Schwerpunktes dieser Arbeit in einem gesonderten Kapitel eingegangen werden.

Eine zunehmende klinische Bedeutung hat die Tiefe Hirnstimulation. Weitere unten geschilderte Verfahren (Zelltherapien, Gentherapie) stellen experimentelle Ansätze dar.

1.4.3.1. Tiefe Hirnstimulation

Seit 1993 wird die Tiefe Hirnstimulation anstelle der läsionellen stereotaktischen Operationen als augmentative Therapie zur symptomatischen Behandlung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung eingesetzt (Limousin 1995). Als Stimulationsort kommt der Nucleus subthalamicus (STN), der Globus pallidus internus (GPi) oder - nur zur Behandlung des Tremors - der Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) infrage (Voges 2007). In den letzten Jahren belegten verschiedene Studien die gute und anhaltende Wirkung der Tiefen Hirnstimulation auf motorische Symptome und Lebensqualität (Deuschl 2006). Die operationsbedingte Mortalität betrug 0,4% (Voges 2007) wobei Pneumonie, Embolien und Leberversagen die häufigsten Gründe hierfür waren. Im Zusammenhang mit der OP traten in 5,6% Komplikationen auf, (davon 0,7% mit bleibenden Schäden) (Vergani 2010). Die Komplikationen setzen sich zusammen aus 1,4%-2,2% (überwiegend asymptomatischen) intrazerebralen Blutungen (Voges 2007, Vergani 2010), Hautveränderungen am Implantations-ort des Impulsgebers sowie Infektionen am Impulsgeber oder intrazerebral. Zusätzlich trat bei 7% eine Materialfehlfunktion auf, in 3,6% der Fälle war ein Material-Austausch notwendig (Vergani 2010). Durch Tiefe Hirnstimulation können die L-Dopa-responsiven Symptome sowie der Tremor entscheidend gebessert werden, eine positive Auswirkung auf Achsensymptome wie Stimm-, Sprech- und Schluckstörungen, Gangblockaden und Gleichgewichtsstörungen ist jedoch nicht wahrscheinlich, diese können

sich sogar verschlechtern. Infolge der Stimulation kommt es gehäuft zu Dysarthrie, Lidöffnungsapraxie und Dyskinesien (Umemura 2011). An den meisten Kliniken hat sich die bilaterale Stimulation der Nuclei subthalamici (STN) durchgesetzt. Eine Stimulation des Globus pallidus internus scheint zu ähnlich guten motorischen Ergebnissen zu führen, eine Reduktion der dopaminerg wirkenden Medikation ist bei diesem Stimulationsort jedoch nicht möglich (Follett 2010, Hilker 2009). Nebenwirkungen auf Kognition (Frank 2007) und Stimmung scheinen häufiger unter der Stimulation der STN aufzutreten. Die Suizidrate ist nach STN-Implantation unabhängig von der motorischen Besserung im ersten postoperativen Jahr auf das 13-Fache der Norm erhöht und nach 4 Jahren noch doppelt so hoch wie in einer geschätzten Vergleichspopulation (Hilker 2009, Okun 2009, Strutt 2010).

1.4.3.2. Zell-basierte Therapien

Zell-basierte Therapien, die das nigrostriatale Dopamindefizit ausgleichen sollen, werden seit mehr als 20 Jahren untersucht. Trotz einer Zunahme der Flourodopa-Aufnahme in den bildgebenden Untersuchungen über mindestens 4 Jahre nach Transplantation von embryonalen Dopamin-produzierenden Zellen (Ma 2010) als Hinweis für deren Funktionstüchtigkeit und trotz positiver Resultate in mehreren offenen Studien, wurde in den beiden verblindeten klinischen Studien mit Parkinson-Patienten im Vergleich zu Sham-Operierten keine objektivierbare Verbesserung gemessen (Freed 2001). Nach dem ersten Behandlungsjahr traten teilweise erneut Dystonien und Dyskinesien auf (Freed 2001), was auf eine unphysiologische Zunahme der dopaminergen Funktion nur in einigen Arealen des Putamens zurückgeführt wird (Ma 2002). Kürzlich ist der Nachweis von Lewy-Körpern in übertragenen fetalen Neuronen einige Jahre nach Transplantation erfolgt (Rascol 2011). Neben ethischen Bedenken, sofern auf fetale Zellen zurückgegriffen wird, ist ein Nachteil der Methode, dass im günstigsten Fall das nigrostriatale Dopamindefizit mit seinen Folgen ausgeglichen wird, es aber nicht zu einer Besserung der durch andere Transmitter ausgelösten Symptome kommt.

1.4.3.3. Gentherapie

Zwar hat sich das Wissen bei der Beschreibung von mono- und polygenetisch verursachten Parkinson-Syndromen und ihrer Pathogenese enorm vermehrt, doch konnte basierend auf diesen Erkenntnissen bisher keine symptomatische oder krankheitsmodifizierende Therapie entwickelt werden. Die Gentherapie weckt Hoffnungen, auch die nicht motorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung behandeln zu können, entsprechende Studien haben jedoch bisher rein experimentellen Charakter (Berry 2011).

1.5. Physiotherapie bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung

1.5.1. Bewegungsstörungen bei Parkinson-Erkrankung

Die Parkinson-Erkrankung zeichnet sich durch eine Kombination von Akinese mit mindestens einer zusätzlichen der folgenden Bewegungsstörungen aus:

- Rigor
- Tremor
- posturale Instabilität

Der Begriff **Akinese** wird im klinischen Sprachgebrauch sowohl für hypokinetische als auch für bradykinetische Bewegungen gebraucht. **Hypokinese** bezeichnet eine verringerte Amplitude und verminderte Häufigkeit von Bewegungen, was besonders bei automatisierten Tätigkeiten auffällt. Es bestehen ein seltener Lidschlag, reduzierte Mimik und ein fehlender Arm-Mitschwung beim Gehen. Die Initiierung von Bewegungen kann verzögert sein, was sich als Start- oder Wende hemmung zeigt. Dass der Hypokinese unter anderem ein vermindertes sensomotorisches Empfinden für die eigenen Körperbewegungen zugrunde liegt, konnten Demrici et al. in einer Studie belegen, bei der sie Parkinson-Patienten das Ausmaß einer passiven Bewegung ihres Zeigefingers entsprechend der sensomotorischen Wahrnehmung schätzen ließen. Diese wurde von den Erkrankten kleiner eingeschätzt, als von den gesunden Kontrollen (Demrici 1997).

Die **Bradykinese** bezeichnet eine verminderte Bewegungsgeschwindigkeit bis zum Erliegen jeglicher Bewegung.

1.5.2. Einfluss von Sport auf das Neurotransmitter-System

Bei gesunden Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass aerober Sport zu einer Minderung inflammatorischer Prozesse führt, oxidativen Stress unterdrückt und die Kalzium-Homöostase unterstützt. Die Freisetzung endogener Neurotrophine wie brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF) und Galanin, durch körperliche Betätigung wird mit synaptischer Plastizität und verbesserter Kognition in Zusammenhang gebracht (Speelman 2011).

Es wird angenommen, dass es durch körperliche Aktivität bei Parkinson-Erkrankung zu einer gesteigerten Synthese und Freisetzung von Dopamin und anderer Katecholamine im präfrontalen Kortex, dem Nucleus accumbens und den Basalganglien kommt. Dies würde die bessere Beweglichkeit, die manche Parkinson-Patienten nach körperlicher Aktivität verspüren, erklären. Umgekehrt wird von einigen Erkrankten eine verschlechterte

Beweglichkeit nach Sport berichtet, was auf einen gesteigerten Dopamin-Umsatz während der Aktivität mit anschließendem Mangel hinweisen könnte. Ob Aktivität zu einer verstärkten Effektivität von L-Dopa führt, wird widersprüchlich diskutiert (Speelman 2011).

1.5.3. Pathophysiologie der motorischen Beeinträchtigung

Nach bisherigem Wissensstand hat der motorische Funktionskreis der Basalganglien zwei Eintrittspunkte, das Striatum und den Nucleus subthalamicus (STN), sowie einen Austrittspunkt, den Globus pallidus pars interna (GPi), der über den Thalamus mit dem Kortex verbunden ist. Afferenzen, die den Befehl einer motorischen Aufgabe zu den Basalganglien weiterleiten, tun dies auf zwei verschiedenen Wegen: 1. Direkte Projektionen zum GPi über Striatum und STN, 2. indirekte Projektionen zum GPi über den Globus pallidus pars externa (GPe). Dopaminmangel bei der Parkinson-Erkrankung führt zu einem corticostriatalen Ungleichgewicht mit vermehrter Aktivität im indirekten Funktionskreis und verminderter Aktivität im direkten Funktionskreis (Obeso 2008).

Um das Neurotransmitter-Defizit in den Basalganglien zu kompensieren, können Parkinson-Patienten im Zustand der Akinese darauf ausweichen, anstelle von automatisierten Bewegungen (z.B. Gehen) bewusste Bewegungen (z.B. Schreiten) durchzuführen, da diese durch den frontalen Kortex reguliert werden.

1.5.4. Nutzen von physiotherapeutischen Verfahren zur Besserung körperbezogener Parameter bei der Idiopathischen Parkinson Erkrankung

Verschiedene epidemiologische Untersuchungen sowie Vergleichsstudien zeigen, dass durch sportliche Aktivität der Erkrankungszeitpunkt des Morbus Parkinson hinausgezögert oder eine Erkrankung sogar verhindert werden kann. Die wissenschaftliche Grundlage dieser Annahme wird im Folgenden ausgeführt werden.

1.5.4.1. Körperliche Aktivität verzögert oder verhindert die Parkinson-Erkrankung

In einer epidemiologischen Studie von Chen et al., an der insgesamt 125 828 Menschen teilnahmen, betrug das Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken bei dem Fünftel der Teilnehmer, welche am meisten Sport trieben, nur 70% im Vergleich zu dem am wenigsten aktiven Fünftel. Hierbei bestand bei männlichem Geschlecht ein deutlicher Unterschied entsprechend des Aktivitätsgrades, bei Frauen lag lediglich ein Trend ohne statistische Signifikanz vor. Die Ergebnisse änderten sich nicht, wenn die letzten Jahre vor Diagnosestellung nicht in die Bewertung eingingen, um eine Bewegungsverminderung bei

schon beginnender Parkinson-Erkrankung auszuschließen (Chen 2005). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die *NIH-AARP Diet and Health Study*, die die sportliche Betätigung von 213 701 Teilnehmern über mehrere Jahrzehnte erfasste. Teilnehmer, die im Alter von 35-39 Jahren und in den letzten 10 Jahren körperlich mäßig bis sehr aktiv waren, hatten ein um 40% geringeres Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken als diejenigen, die in beiden Zeiträumen inaktiv waren (Xu 2010).

1.5.4.2. Die positive Wirkung von Sport nach Eintritt der Parkinson-Erkrankung

Auch wenn die Parkinson-Erkrankung bereits eingetreten ist, kann ein positiver Nutzen von körperlicher Aktivität belegt werden. Eine rezente Cochrane Metaanalyse wertete 33 randomisierte Studien mit insgesamt 1 518 Teilnehmern aus, die Physiotherapie mit Placebo oder keiner Intervention untersuchten. Geringe, jedoch signifikante Verbesserungen nach Physiotherapie wurden in den Gangparametern (Geschwindigkeit, 2- oder 6-Minuten-Gehtest, Schrittgröße), den Mobilitäts- und Gleichgewichtstests (TUG, Functional Reach Test, Berg Balance Scale) und dem UPDRS (Gesamtwert sowie activities of daily living (ADL) und motorischer Teil) festgestellt (Tomlinson 2012). Eine verbesserte Motorik korrelierte teilweise mit paraklinisch festgestellten Veränderungen. So normalisierten sich die Latenzen in der transkraniellen Magnetstimulation in einer Untersuchungsgruppe mit intensiver bewegungs-gestützter Therapie (Fisher 2008). Die Überlebenszeit von sportlich aktiven Erkrankten ist durchschnittlich länger (Kuroda 1992).

1.5.5. Amplitudenorientierte physiotherapeutische Verfahren

1.5.5.1. Das Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)-LOUD

Bis zu 90% der Parkinson-Patienten leiden an Veränderungen der Sprache in Form von leisem, monotonem und rauhem Stimmklang, gehauchter Sprechweise, ungenauer Artikulation und Festination beim Sprechen. Während man früher davon ausging, dass Sprechveränderungen erst in einem späten Stadium der Erkrankung auftreten, werden diese heutzutage auch schon in früheren Krankheitsstadien diagnostiziert. Die Parkinson-spezifischen Sprechveränderungen führen durch die schwerere Verständlichkeit der Betroffenen häufig zu hohem Leidensdruck, da sie das Sozialleben beeinträchtigen und die Arbeitsfähigkeit einschränken können. Betroffene reagieren zuweilen durch Rückzug. Viele Formen der Sprachtherapie bei dysarthrischen Parkinson-Patienten werden ein- bis zweimal pro Woche durchgeführt und legen Wert auf genaue Artikulation, langsame Sprechweise und eine modulierte Sprachmelodie.

Das Besondere an LSVT-LOUD ist, dass sich die Behandlung auf ein einziges Merkmal, nämlich eine laute Stimme beschränkt. Hierdurch können sich die Patienten auf nur ein Behandlungsziel fokussieren, was die Anwendung auch in Alltagssituationen erleichtert. In Folge der lautereren Sprechweise soll die Sprache zusätzlich besser artikuliert und langsamer werden, so dass die Patienten verständlicher sprechen. In Studien konnte eine Wirkung auf Artikulation und Stimmqualität gezeigt werden (Dromey 1995).

Durch die Parkinson-Erkrankung besteht eine gestörte senso-motorische Selbstwahrnehmung, so dass Bewegungen und Sprache den Betroffenen größer und lauter erscheinen als die Umwelt sie wahrnimmt. Während der Therapie werden die Patienten immer wieder daran erinnert, sich der eigenen Lautstärke und der Anstrengung, diese zu produzieren, bewusst zu werden. Die alten Maßstäbe einer "normalen" Stimmlautstärke sollen wieder eingeübt werden (Rekalibrierung). Dies wird durch eine sehr intensive Therapieform (mehrmals wöchentlich Einzeltherapie) unterstützt (Fox 2012). Ramig fand in einer Vergleichsstudie zwischen LSVT®-LOUD und Atemtherapie, dass die LSVT®-LOUD-Methode nicht nur unmittelbar nach Behandlungsabschluss für die Produktion einer lauten und verständliche Sprache überlegen war, sondern auch nach 2 Jahren noch positive Effekte nachzuweisen waren (Ramig 2001).

Eine Cochrane Metaanalyse der Studien zur Sprachtherapie bei Parkinson-Erkrankung kommt zu dem Schluss, dass die Patienten der LSVT®-LOUD-Methode in den Vergleichsstudien zu LSVT®-ARTIC (articulation) und Atemtherapie eine größere Stimmlautstärke erreichten, sowie teilweise eine höhere Sprachmodulation und eine bessere Verständlichkeit. Die Teilnehmerzahl aller Studien war jedoch zu gering, um eine definitive Aussage treffen zu können (Herd 2012).

1.5.5.2. LSVT®-BIG

Nach den Grundsätzen der LSVT®-LOUD-Therapie wurde die LSVT®-BIG-Therapie entwickelt. Auch hierbei beschränkt sich die Therapie auf einen einzigen Schwerpunkt, nämlich große Bewegungen auszuführen. Diese werden dann intensiv beübt und binden weniger Aufmerksamkeitsressourcen. Menschen mit der Parkinson-Erkrankung neigen dazu, kleine, langsame Bewegungen durchzuführen. Bei der LSVT®-BIG-Therapie handelt es sich um eine restaurative Strategie, bei der Wert auf große, ausladende Bewegungen gelegt wird. In der Folge sollen die Bewegungen unbewusst schneller und exakter durchgeführt werden. Um die Übertragbarkeit auf Situationen außerhalb des direkten Trainings zu erleichtern, werden von dem Patienten alltägliche Handlungen (z.B. sich nach etwas bücken) benannt und

in der Therapie eingeübt. Zur Festigung des Erlernten trainiert der Patient täglich zu Hause in alltagsrelevanten Situationen (er hebt zu Hause z.B. auf den Boden gefallene Gegenstände bewusst mit großen Bewegungen auf). Dies folgt der von Kwakkel et al. publizierten Erkenntnis, dass die während der Physiotherapie erlernten Fähigkeiten Aufgaben- und Umgebungs-spezifisch waren und gewöhnlich keine Generalisierung auf Aktivitäten des täglichen Lebens stattfand (Kwakkel 2007). Im Verlauf der Therapie werden einfache Bewegungen zu immer komplexeren zusammengesetzt, schwierigere Tätigkeiten eingeübt oder großamplitudige Bewegungen für eine längere Zeit durchgehalten. Hierdurch soll der aktivitätsabhängige neuroplastische Prozess unterstützt werden (Kleim 2004, Farley 2008). Durch direkte taktile und verbale Rückmeldung durch den Therapeuten wird einerseits die körperliche Anstrengung erhöht und andererseits das Empfinden der Patienten für ein normales Bewegungsausmaß rekaliert. Die Einzelbetreuung durch einen Physiotherapeuten erleichtert die unmittelbare Rückmeldung. Dies ist wichtig, da Parkinson-Patienten mehr als Menschen mit anderen Erkrankungen auf externe Kontrolle angewiesen sind, weil sie technische Fehler häufig nicht bemerken (Reuter 2011).

Unkontrollierte und kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von LSVT®-BIG liegen vor (Fox 2012, Farley 2008). In der Berliner BIG-Studie konnte in einem für den Rater geblindeten Design gezeigt werden, dass die durch BIG-Therapie Behandelten im Vergleich zu Kontroll-Gruppen, die in gleicher Intensität an einem Nordic-Walking-Training beziehungsweise einem Hausübungsprogramm teilnahmen, signifikant besser abschnitten (Ebersbach 2010).

1.5.5.3. Die Wirksamkeit sportlicher Betätigung in Abhängigkeit von der Intensität

Die BIG-Therapie verfolgt das Konzept, dass eine neuroplastische Reorganisation durch intensives Training erreicht wird. Während der BIG-Therapie soll der Patient in der Übungsstunde konstant 80% der körperlichen Leistungsfähigkeit aufbringen. Er wird hierbei durch lautes Mitzählen des Physiotherapeuten unterstützt.

Mehrere Untersuchungen fanden, dass die Intensität der Therapie mit der Besserung korreliert (Petzinger 2013). Nordic Walking war einem Entspannungs- und Muskeldehnungsprogramm überlegen (Reuter 2011), treadmill-Training mit Gewichten zeigte größere Wirkung als ohne zusätzliche Gewichte (Filippin 2010, Fisher 2008). Hingegen wirkte sich in der Vergleichsstudie von Shulman et al. die Therapiedauer (30 Minuten vs. 50 Minuten) stärker auf das Therapieergebnis aus als die Intensität (Shulman 2013).

1.5.5.4. Die Fähigkeit von Menschen mit IPS zum Erlernen von neuen Sportarten

Das Konzept der BIG-Therapie beruht darauf, den Behandlungsfokus auf einen einzigen Schwerpunkt (nämlich große Bewegungen zu machen) zu beschränken, um eine Überfrachtung der Therapie zu vermeiden und hierdurch Therapieziele sicherer zu erreichen. Mehrere Untersuchungen legen den Nutzen dieses Konzeptes nahe: Schon mit Beginn der ersten Symptome der Parkinson-Erkrankung nimmt die tägliche physische Aktivität ab, z.B. bewegten sich nach Daten von van Nimwegen 29% der Erkrankten weniger als altersgleiche Kontrollen (van Nimwegen 2011, Fertl 1993). Die isotonische Muskelkraft war bei Parkinson-Patienten nicht nur auf der stärker betroffenen Seite, sondern auch auf der Gegenseite im Vergleich zu Kontrollen reduziert (Koller 1986, Cano de la Cuerda 2010). Bisher ist allerdings unklar, ob die bereits zu Beginn der Parkinson-Erkrankung beobachtete Muskelschwäche vieler Patienten eine Folge von abnehmender körperlicher Betätigung ist oder ob dieser auch ein zentraler direkt durch die Parkinson-Erkrankung verursachter Mechanismus zugrunde liegt. Depressionen und Antriebsstörungen treten bei der Parkinson-Erkrankung häufig als frühe Symptome auf und erschweren zusätzlich zu körperlichen Einschränkungen die Ausübung einer Sportart. Auch fehlende kognitive Flexibilität könnte ein Hindernis sein. So hatte in der Befragung von Fertl keiner der 32 Parkinson-Patienten seit Erkrankungsbeginn eine neue Sportart erlernt (Fertl 1993).

Pendt et al. untersuchten, ob nicht-demente Parkinson-Patienten, eine motorische Fertigkeit im gleichen Zeitraum einüben können wie gesunde Kontrollen. Die Patienten waren ähnlich der Kontrollgruppe in der Lage, sich die neue Tätigkeit anzueignen. Unterschiede wurden jedoch im Behalten deutlich. Nach einer Pause erinnerten die Parkinson-Patienten schlechter das Erlernte, holten dieses Defizit dann aber wieder im Verlauf der weiteren Praxis auf (Pendt 2011).

Die Teilnehmer einer Interventions-Studie mit Nordic Walking (Reuter 2011) zeigten Schwierigkeiten, die Technik des Stockgebrauchs zu erlernen und hatten bereits Geübtes bis zur nächsten Trainingsstunde häufig wieder vergessen. Nach 3 Monaten wurde nur 50% der Teilnehmenden gutes technisches Können beschieden. Am Ende der 6-Monats-Periode waren jedoch fast alle in der Technik des Nordic Walking sicher. Reuter postuliert, dass ein drei Mal wöchentliches Training über einen längeren Zeitraum für an M. Parkinson Erkrankte notwendig ist um die richtige Technik des Nordic Walking zu verinnerlichen.

Eine Metaanalyse von Untersuchungen zum Lernen motorischer Aufgaben mit den oberen Extremitäten von Felix et al. wies bei den gesunden Kontroll-Personen eine ausgeprägtere

Verbesserung von Tätigkeiten wie Greifen oder sich nach etwas ausstrecken nach als bei den Parkinson-Patienten (Felix 2012).

Auch bei der Planung der Abfolge einzelner Lernschritte ist es sinnvoll, speziell auf die Bedürfnisse der am M. Parkinson Erkrankten einzugehen. Lin et al. untersuchten, ob die Reihenfolge, in der Parkinson-Patienten bzw. gesunde Kontrollen eine motorische Fähigkeit erlernten, eine Rolle spielt. Hierzu wurden 20 Parkinson-Patienten in eine Gruppe aufgeteilt, die entweder jeweils im Block eine bestimmte Tätigkeit übte oder in eine, die die verschiedenen motorischen Aufgaben in einer zufälligen Verteilung durchführen sollte. Das gleiche traf für die Kontrollgruppe zu. Insgesamt traten bei der Kontrollgruppe weniger Fehler auf als bei den Parkinson-Patienten. Während jedoch die Kontrollgruppe am wenigsten Fehler machte, wenn die Aufgaben in einer zufälligen Reihenfolge absolviert werden sollten, war das bei den Parkinson-Patienten umgekehrt. Sie machten weniger Fehler, wenn die motorischen Tätigkeiten jeweils im Block zu erledigen waren (Lin 2007).

Zusammenfassend zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen, dass von der Parkinson-Erkrankung Betroffene häufig mehrere Wiederholungen benötigen, um eine neue motorische Aufgabe zu erlernen und diese sicher zu reproduzieren. Die direkte Rückmeldung über die richtige Umsetzung der Übungen durch einen Therapeuten ist notwendig, da Parkinson-Patienten stärker auf eine Korrektur von außen angewiesen sind. In dieser Hinsicht kommt die BIG-Therapie dem Lernverhalten von Patienten mit Parkinson-Erkrankung entgegen, da Wert auf häufige Wiederholungen gelegt wird. Eine Trainingseinheit baut sich so auf, dass unter Anleitung und Rückmeldung des Therapeuten die in der vorherigen Stunde eingeübten Bewegungen wiederholt werden. Es ist vorgesehen, dass die Patienten nach jeder Trainingseinheit die Übungen zu Hause wiederholen. Hierzu wurde den Probanden unserer Studie ein Merkblatt mit Zeichnungen der vorgesehenen Übungen mitgegeben. Durch sehr häufige Therapiestunden (vier bis fünf pro Woche) mussten einzelne Übungen nur für wenige Tage bis zur nächsten Wiederholung behalten werden.

2. Patientenauswahl und Methoden

2.1. Rekrutierung

An der vorliegenden klinisch-experimentellen Studie nahmen 42 Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung teil, 34 Probanden schlossen die Studie ab. Auf die einzelnen Gründe für das Ausscheiden von 8 Probanden wird unten eingegangen. Die Rekrutierung erfolgte

durch die Zuweisung des neurologischen Fachkrankenhauses Beelitz-Heilstätten, mehrerer ambulanter Fachärzte sowie durch Eigeninitiative der Betroffenen. Zahlreiche Probanden hatten durch Fernsehbeiträge über die BIG-Therapie von der Studie gehört und sich um Teilnahme bemüht. An zwei Abenden wurden Informationsveranstaltungen für Interessierte in Beelitz-Heilstätten und in Berlin durchgeführt. In diesem Rahmen wurde ein Screening angeboten, welches die grundsätzliche Eignung für die Studie feststellen sollte. In die Studie eingeschlossen wurden Probanden, die an einer idiopathischen Parkinson-Erkrankung leiden welche die Diagnosekriterien der Queen Square Brain Bank erfüllen und keines der unter 6.2. genannten Ausschlusskriterien aufweisen. Die Diagnose wurde von Ärztinnen überprüft, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Bewegungsstörungen haben.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1. Einschlusskriterien

- Idiopathische Parkinson-Erkrankung Hoehn&Yahr-Stadium I-III,
- UPDRS Motor-Score mindestens 12 Punkte, davon Bradykinese-Items (Frage 18, 19, 23-27, 29, 31) mindestens 6 Punkte,
- der Proband ist physisch und psychisch in der Lage, den Therapieort aufzusuchen und an der Therapie teilzunehmen. Sein gesundheitlicher Zustand erlaubt es, ein intensives einstündiges Training vier bis fünf Mal pro Woche über zwei bis vier Wochen durchzuführen. Er ist kognitiv in der Lage, die in der BIG-Therapie gezeigten Übungen umzusetzen.

2.2.2. Ausschlusskriterien

- Komorbiditäten insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems sowie des Bewegungsapparates, die die Teilnahme an den Übungen beeinträchtigen,
- geplante stationäre Therapie während der Studienphase,
- geplante Medikamentenumstellung während der Studienphase oder in den vier Wochen vor Beginn der Studie,
- Demenz,
- schwere Depression,
- ausgeprägte Dyskinesien im medikamentösen ON-Zustand.

2.3. Vorarbeiten

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission Brandenburg genehmigt. Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Eiverständniserklärung. Nach Einschluss in die Studie wurden die Probanden per Los in die zwei Studienarme aufgeteilt: 1. BIG Standard-Therapie mit jeweils vier Therapiestunden pro Woche innerhalb von vier Wochen und 2. BIG kompakt mit jeweils fünf Therapiestunden pro Woche innerhalb von zwei Wochen.

Die Probanden wurden über den geplanten Untersuchungsablauf unterrichtet und es wurden Termine für die jeweiligen Nachuntersuchungen vereinbart. Entsprechend des Wohnortes der Probanden wurden die Therapien entweder im Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen in Beelitz-Heilstätten oder in der Physiotherapeutischen Praxis Südwest Berlin durchgeführt. Es wurden ausschließlich für die BIG-Therapie zertifizierte Physiotherapeuten eingesetzt. Die Vor- und Nachuntersuchungen fanden sämtlich in der Fachklinik für Bewegungsstörungen Beelitz-Heilstätten statt und wurden durch zwei in der Behandlung von Bewegungsstörungen erfahrene Ärztinnen durchgeführt.

2.4. Verwendete Tests und Skalen

Im Folgenden werde ich die folgenden Tests in Bezug auf ihre Durchführung beschreiben:

1. Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) I-III
2. Timed Up and Go (TUG)
3. 10-Meter Gehstrecke
4. 6 Minuten Gehtest
5. Ganganalyse
6. Box and Block Test
7. Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)
8. Clinical global impression of Change (CGI-C)
9. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP 2.2, Psytest, Herzogenrath)
10. Hoehn&Yahr-Stadium

2.4.1. Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Teil I erfasst mit vier Screeningfragen: Kognition, Halluzinose, Stimmung und Antrieb. Teil II generiert Daten über Auswirkungen der motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit auf Aktivitäten des täglichen Lebens. Teil III zeigt den Schweregrad motorischer Symptome in der klinischen Untersuchung auf.

Während der ersten Visite wurden die Teile I-III erfasst, zu den folgenden Terminen nur noch Teil III. Zu allen Visiten-Zeitpunkten wurde aus den Fragen des motorischen Teils des UPDRS, die sich auf die Bradykinese beziehen (Fragen 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31) ein Score errechnet. Zudem wurde der Proband während der Untersuchung mit einer Videokamera aufgenommen.

2.4.1.1. Relevanz der motorischen Veränderungen für den einzelnen Patienten

Nachdem in mehreren großen Medikamentenstudien durch Pharmakotherapie statistisch relevante Veränderungen sowohl motorischer als auch nicht-motorischer Parameter erzielt worden waren, bemühte sich ein Patienten-zentrierter Ansatz darum, ein Ausmaß zu bestimmen, ab welchem Grad der Verbesserung eine für die Betroffenen spürbare Erleichterung eintritt. Schrag et al. postulierten eine Veränderung von fünf Punkten im motorischen Teil des UPDRS als für die Patienten relevant (minimal clinically important change). In der von ihnen ausgewerteten Studienpopulation entsprach dies einer Besserung des UPDRS III von 15-18% (Schrag 2006). Shulman et al. bestimmten durch rechnerische Kombination verschiedener Eigen- und Fremdbewertungsscores Werte des UPDRS III, die zu einer für die Betroffenen minimalen (2,5 Punkte), einer mäßigen (5,2 Punkte) und einer deutlichen (10,8 Punkte) Änderung der "clinically important difference" (klinisch bedeutsamer Unterschied) führten (Shulman 2010). Dabei sei eine Änderung um 2,5 Punkte bereits in der Lage, einen Gruppenunterschied in zwei Untersuchungsarmen festzustellen. 5,2 Punkte seien dagegen eher geeignet, auf individueller Ebene eine spürbare Veränderung festzustellen. Es sei jedoch zu beachten, dass die Ergebnisse vom Untersuchungskollektiv abhängen und obige Werte in einer Gruppe überwiegend männlicher, weißer, leicht bis mäßig betroffener Parkinson-Patienten gewonnen wurden. Hauser et al. fanden eine Verbesserung von nur 3,5 Punkten im gesamten UPDRS (Teil 1-3) klinisch bedeutsam (Hauser 2011). Da die von Schrag et al. sowie von Shulman et al. untersuchten Studienteilnehmer bezüglich Krankheitsschwere und epidemiologischer Merkmale mit denen in unserer Untersuchung übereinstimmten, nahmen wir für unsere Probanden eine für die einzelne Person entscheidende Verbesserung ab einer Reduktion des UPDRS III um fünf Punkte an.

2.4.2. Timed Up and Go (TUG)

Die Erklärung gegenüber dem Probanden lautet: "Gehen Sie zügig aber sicher". Der Proband sitzt angelehnt auf einem Stuhl, er soll selbständig aufstehen, bis zur Markierung in drei Meter Entfernung gehen, wenden, zurück kommen und sich wieder auf den Stuhl in die

Ausgangsposition setzen. Zur Durchführung bedarf es eines Stuhls mit Armlehnen und Rückenlehne. Der zurückzulegende Weg ist durch Striche auf dem Boden markiert. Mit einer Stoppuhr wird die benötigte Zeit in Sekunden gemessen (Morris 2001, Podsiadlo 1991).

2.4.3. 10 Meter Gehstrecke

Erklärung an den Probanden: "Gehen Sie zügig, aber sicher". Der Start erfolgt aus dem Stand, eine Markierung am Boden in 10 m Entfernung soll überschritten werden. Die benötigte Zeit in Sekunden wird mit einer Stoppuhr gemessen und die Schrittzahl gezählt.

2.4.4. 6 Minuten Gehstest

Der Proband führt ein Laufrad mit sich, welches die zurückgelegte Strecke misst. Der Proband kann die Handhabung des Gerätes üben, bis er sich damit sicher fühlt. Die Messung erfolgt in einem ca. 170 m langen, geraden Flur ohne Hindernisse. Erklärung an den Patienten: "Gehen Sie in selbst gewählter Gehgeschwindigkeit für sechs Minuten". Ziel ist es, so weit wie möglich zu gehen. Nach Ablauf der Messzeit wird der Patient aufgefordert, stehen zu bleiben und die zurückgelegte Strecke wird am Laufrad abgelesen und notiert. Während der sechsminütigen Messzeit kann der Patient die bereits abgelaufene Zeit mitgeteilt bekommen, es erfolgt jedoch keine externe Verstärkung. Um die Gehgeschwindigkeit nicht zu beeinflussen, läuft der Untersucher nicht mit.

2.4.5. Ganganalyse

Der Proband bekommt das Ganganalysegerät der Firma Hasomed ® angelegt, welches mithilfe von Sensoren an den Füßen des Probanden die Schrittparameter akzellometrisch erfasst. Die Auswertung der Schrittlänge erfolgt computergestützt. Eine Markierung befindet sich nach 20 m auf dem Boden. Erklärung an den Probanden: "Gehen Sie in selbst gewählter Gehgeschwindigkeit bis zur Markierung und bleiben Sie dort stehen".

2.4.6. Box and Block Test

In einer Holzbox liegen 150 Holzblöcke mit einer Kantenlänge von je 2,5 cm. (Siehe Abb. 5). Der Proband wird aufgefordert, zunächst mit der dominanten, dann mit der anderen Hand innerhalb von 1 Minute so viele Klötze wie möglich einzeln zu greifen und über eine Trennwand zu heben. Gezählt wird die Anzahl der Klötze, die in der vorgegebenen Zeit über die Trennwand befördert wurden.



Abb.5: Box and Block test

2.4.7. Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)

Ein aus 39 Fragen bestehender Fragebogen zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität speziell bei Parkinson-Erkrankung, welcher acht verschiedene Domänen erfasst (Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, emotionales Befinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation, körperliche Beschwerden) wurde von den Probanden zu Visite 2 (unmittelbar vor Beginn der Therapie) sowie bei der Nachuntersuchung zwölf Wochen nach Abschluss der Therapie selbst ausgefüllt.

2.4.8. Clinical Global Impression of Change (CGI-C)

Proband und Untersucherin beurteilen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung getrennt entsprechend einer Liste aus jeweils sieben Möglichkeiten (1 = sehr viel besser, 2 = viel besser, 3 = etwas besser, 4 = gleich, 5 = etwas schlechter, 6 = viel schlechter, 7 = sehr viel schlechter) die Veränderung des globalen klinischen Befindens des Probanden. Zum Vergleich dient das Befinden bei Visite 2. Diese Beurteilungsskala wird im Fachgebiet Psychiatrie häufig angewendet und wurde für verschiedene Krankheitsbilder validiert (Zaider 2003, Forkmann 2011).

2.4.9. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

(TAP 2.2, Psytest, Herzogenrath) Durchführung am Computerbildschirm. Vor den Probanden wird eine Taste auf den Tisch gelegt, die er auf einen bestimmten Reiz hin jeweils mit der

dominanten, bequem davor liegenden Hand möglichst schnell drücken soll. Untersucht wird die jeweilige Reaktionszeit.

Untertest Alertness (Aufmerksamkeitsaktivierung) 1. ein Kreuz erscheint in zufälligen Intervallen auf dem Bildschirm und der Proband soll so schnell wie möglich mit Tastendruck reagieren (Messung der intrinsischen Alertness), 2. Reaktionszeitmessung in Verbindung mit einem vorausgehenden auditiven Hinweisreiz (tonisches Arousal). Der Test wird in einem ABBA Design in vier Durchläufen (1. ohne Warnton, 2. mit Warnton, 3. mit Warnton, 4. ohne Warnton) mit jeweils 20 Zielreizen durchgeführt.

Untertest geteilte Aufmerksamkeit: Der Proband hat zuerst eine visuelle, danach eine auditive Aufgabe zu lösen. Zunächst erscheint auf dem Bildschirm ein quadratisches Feld mit vier mal vier Punkten. In diesem werden jeweils sechs bis acht Kreuze eingeblendet. Der Proband soll möglichst schnell mit Tastendruck reagieren, wenn vier dieser Kreuze die Eckpunkte eines Quadrates bilden. Die auditive Aufgabe besteht darin, während einer Tonfolge von abwechselnd hohen und tiefen Tönen möglichst schnell mit Tastendruck zu reagieren, falls zwei Mal nacheinander ein hoher oder zwei Mal ein tiefer Ton erklingt. Anschließend sind die visuelle und die auditive Aufgabe parallel zu bearbeiten.

2.4.10. Hoehn&Yahr-Stadium (Hoehn 1967)

Die folgenden fünf Stadien (siehe Tab.3) sind klinisch validiert:

Stadien	Beschreibung der Symptome
Stadium 1	Streng einseitige Symptome mit minimaler oder fehlender funktioneller Behinderung.
Stadium 2	Bilaterale Beteiligung ohne Gleichgewichtsstörung.
Stadium 3	Bilaterale Erkrankung. Leichte oder mäßige Behinderung mit Einschränkung posturaler Reflexe, noch körperlich selbständig.
Stadium 4	Schwer behindernde Erkrankung. Der Patient ist noch in der Lage, ohne personelle Hilfe zu stehen oder zu gehen.
Stadium 5	Der Patient ist ohne personelle Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig.

Tab. 3: Hoehn&Yahr-Stadien

Durch die Untersucherin wurde entsprechend der in der Eingangsuntersuchung festgestellten Symptome für jeden Studienteilnehmer ein Hoehn&Yahr-Stadium festgelegt. Zusätzlich zu

den oben angeführten Stufen wurden die in der Klinik häufig verwendeten, jedoch nicht validierten Zwischenstufen 1,5 (einseitige Erkrankung mit axialer Beteiligung) und 2,5 (leichte bilaterale Erkrankung ohne Störung im Pull-Test) zugelassen.

2.4.11. Berechnung der Dopa-Äquivalenzdosis

Die dopaminerge Medikamentendosis wurde entsprechend der durch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie angegebenen Dopa-Äquivalenzdosen (LED) (Diener 2012) sowie ergänzend anhand der von Katzenschlager vorgeschlagenen Vergleichsmengen (Katzenschlager 2008) berechnet.

2.5. Verlauf der Untersuchung

Der Einschluss in die Studie erstreckte sich über den Zeitraum von Mai 2011 bis Dezember 2011. Die Patienten wurden vier Wochen (Baseline 1) sowie unmittelbar vor Therapiebeginn (Baseline2) untersucht. Die Evaluation nach Therapieabschluss erfolgte in der auf die letzte Therapiestunde folgenden Woche (Visite 3) sowie zwölf Wochen später (FU) (siehe Abb. 6).

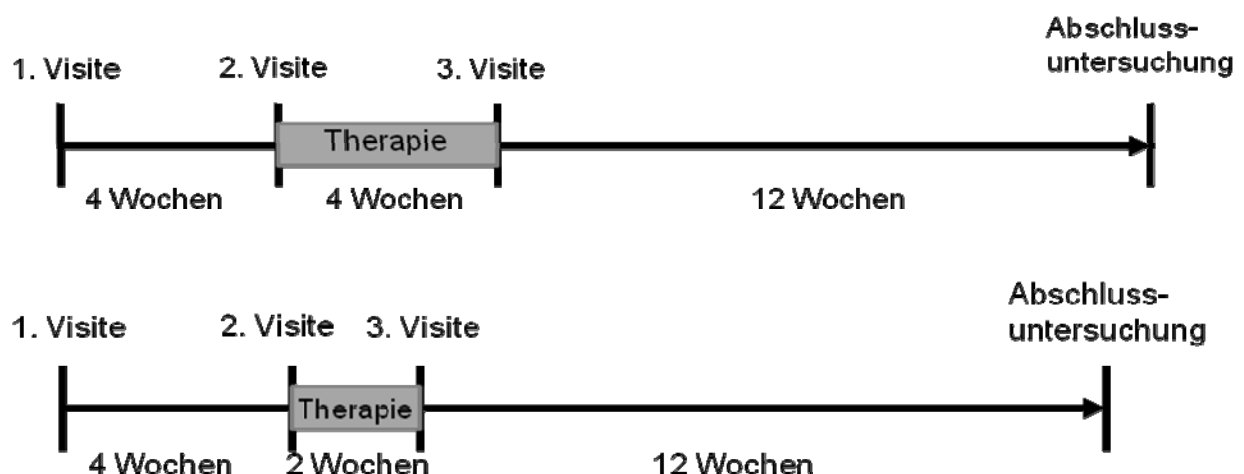


Abb. 6: Visite 1-4 mit Angabe des Zeitpunktes bei 4wöchiger bzw. 2wöchiger Therapiedauer

2.5.1. Visite 1 (Eingangsuntersuchung, Baseline 1)

Folgende Daten wurden erhoben:

- Demographische Angaben (Alter, Größe, Gewicht, Bildungsstand),
- Aktuelle Medikation (Präparat und Dosis),
- Hoehn&Yahr-Stadium,
- Art und Dauer der alltäglichen körperlichen Aktivität,
- Begleiterkrankungen, insbesondere kardiale und orthopädische Vorerkrankungen.

Folgende Untersuchungen wurden zur Erhebung der Zielparameter der Studie durchgeführt:

- UPDRS III
- TUG
- 10 Meter Gehtest
- 6 Minuten Gehtest
- Ganganalyse mittels Ganganalysegerät
- Box and Block-Test
- TAP

2.5.2. Visite 2 (Baseline 2)

In der zweiten Visite wurden die Probanden bezüglich der Änderung ihrer Medikation und nach der Menge ihrer körperlichen Aktivität befragt. Die Untersuchungsergebnisse der Messungen und Befragung zu diesem Zeitpunkt dienten als Ausgangswerte. Die Zielparameter der Studie wurden durch folgende Tests erfasst:

- UPDRS III
- TUG
- 10 Meter Gehtest
- 6 Minuten Gehtest
- Ganganalyse mittels Ganganalysegerät
- Box and Block-Test
- TAP
- PDQ 39

2.5.3. Visite 3 (unmittelbar nach Therapie)

In der dritten Visite gaben die Probanden schriftliche Aufzeichnungen über die zusätzlich zur Therapie selbständig durchgeführten sportlichen Aktivitäten ab. Sie wurden auch hinsichtlich Änderungen der Medikation befragt. Zudem wurden folgende Tests durchgeführt:

- UPDRS III
- TUG
- 10 Meter Gehtest
- 6 Minuten Gehtest
- Ganganalyse mittels Ganganalysegerät
- Box and Block-Test
- TAP

2.5.4. In der **Visite 4 (Follow up=FU)** fanden folgende Tests Anwendung:

- UPDRS III
- 10 Meter Gehstest
- CGI
- PDQ 39
- TUG
- 6 Minuten Gehstest
- Box and Block-Test
- Ganganalyse mittels Ganganalysegerät

Zudem wurde die selbständig durchgeführten sportliche Aktivität sowie eine eventuelle Änderungen der Medikation erhoben.

2.6. Trainingsinhalte und Ablauf

Von den 34 Probanden, die die Studie abschlossen und in die Auswertung einbezogen werden konnten, führten 17 das bereits in mehreren Studien als wirksam erwiesene BIG-Training in Einzeltherapie viermal pro Woche über einen Zeitraum von vier Wochen durch (d.h. insgesamt 16 Stunden angeleitete Therapie, Standard-Therapie). 17 andere Probanden wurden einer kompakten Form der BIG-Therapie zugeführt. Diese bestand aus jeweils einer Stunde Einzeltherapie an fünf Werktagen einer Woche innerhalb von zwei Wochen (d.h. insgesamt zehn Stunden angeleitete Therapie). 13 der Probanden erhielten ihr Training in der Physiotherapeutischen Praxis Südwest in Berlin. In der Klinik für Bewegungsstörungen in Beelitz-Heilstätten wurden 21 Probanden behandelt.

Entsprechend des LSVT®-BIG-Konzeptes wurden in den Einzeltherapien großräumige Körperbewegungen eingeübt. Dabei machten standardisierte Ganzkörperbewegungen die Hälfte aller Übungen aus, in der übrigen Zeit wurden entsprechend des individuellen Bedürfnisses des jeweiligen Patienten Tätigkeiten aus dem Alltag eingeübt. Die Probanden wurden ermutigt, jede Bewegung mit möglichst großem Einsatz (mindestens 80% der maximalen Energie) durchzuführen. Der Therapeut gab dem Patienten kontinuierlich Rückmeldung über die erzielten Ergebnisse. Teil der Therapie war ein häufiges Wiederholen von Bewegungsabläufen. Die Komplexität der Übungen wurde im Laufe der Therapie immer weiter gesteigert. Die Patienten sollten zu Hause die erlernten Bewegungsabläufe auch bei Alltagstätigkeiten anwenden (z.B. Teller mit einer großen Armbewegung aus dem Schrank holen).

2.7. Ausgeschiedene Patienten

Insgesamt acht Patienten wurden zunächst in die Studie aufgenommen, beendeten diese aber nicht. Die Gründe im Einzelnen sind: Ein Patient konnte die vorgesehenen Termine bei der Physiotherapeutin aus Zeitgründen nicht wahrnehmen. Einem Patienten wurde von seiner Krankenkasse eine stationäre Rehabilitation genehmigt, die er während des geplanten Studienzeitraumes in Anspruch nahm. Ein Patient klagte nach Beginn der BIG-Therapie über zunehmende Rückenschmerzen. Bei Zustand nach spontaner Wirbelkörperkompressionsfraktur in der Vorgeschichte wurde er von der Studie ausgeschlossen. Ein Patient mit vorbestehender Depression erlitt eine Exazerbation und begab sich in stationäre psychiatrische Behandlung. Eine Patientin fühlte sich von der Tatsache, dass sie sich die einzelnen BIG-Übungen nicht gut merken konnte, stark belastet und beendete die Therapie nach 3 Terminen. Eine Patientin litt aufgrund persönlicher Ereignisse an einer akuten Belastungsreaktion. Zwei weitere Patienten wurden ausgeschlossen, da sie die Untersuchung 12 Wochen nach Therapie aufgrund anderer Erkrankungen (Schlaganfall mit Hemiparese, Kniearthroskopie) nicht vollständig absolvieren konnten. Von den ausgeschlossenen Probanden waren jeweils vier für die 2-wöchige und vier für die 4-wöchige Therapie vorgesehen worden. Zwei der oben aufgeführten Patienten beendeten noch vor Beginn der Intervention die Studie, drei Probanden kurz nach Beginn der physiotherapeutischen Behandlung und drei nach Abschluss der Therapie. Bezüglich der demographischen Daten bestand kein Unterschied zwischen ausgeschiedenen Patienten und denjenigen, die die Studie abschlossen.

2.8. Datenanalyse und statistische Auswertung

Primäres Studienziel war der Vergleich zwischen den beiden Therapiegruppen bezüglich der Veränderung des motorischen Teils des UPDRS zwischen Baseline 2 (unmittelbar vor Beginn der Therapie) und Follow Up (FU=Visite 4 zwölf Wochen nach Abschluss der Therapie). Während der klinischen Untersuchungen zu jeder Studienvsiste wurden Videos der Patienten aufgenommen. Ein für Untersuchungszeitpunkt und Therapiegruppe geblindeter Rater (PD Dr. Ebersbach) ermittelte hieraus den UPDRS III-Score. Werte für den Rigor wurden von den nicht-verblindeten Untersucherinnen angegeben.

Als sekundäre Zielvariablen wurden folgende Variablen erfasst: 6 Minuten Gehstest, 10 Meter Gehstest, TUG, Schrittlänge mittels Ganganalysegerät, Box and Block-Test, PDQ 39 und CGI-C zwischen Baseline 2 und FU. Sowie die Veränderung zwischen Baseline 2 und Visite 3 für UPDRS III, 6 Minuten Gehstest, 10 Meter Gehstest, TUG, Schrittlänge mittels Ganganalyse-

gerät, Box and Block-Test sowie Wachheit und Aufmerksamkeit. Alle Untersuchungen wurden im medikamentösen ON durchgeführt.

Datenanalyse:

Alle erhobenen Daten wurden in einer Access Datenbank erfasst und deskriptiv ausgewertet. Die Zielparameter wurden mit einer ANOVA für Messwiederholungen mit den Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Anzahl der erhaltenen BIG-Therapiestunden“ (16 vs. 10 Therapiestunden) ausgewertet. Zum Ausgleich unterschiedlicher Ausgangswerte bei Baseline 2 (diese diente als Bezugspunkt) wurde eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) mit den Messergebnissen bei Baseline 1 durchgeführt. Die Analyse wurde auf per-protocol-Basis durchgeführt, da wir nicht erwarteten dass ein Proband therapiebedingt ausscheiden würde. Verwendet wurde das Statistikprogramm SPSS-16. Das Alpha-Level wurde auf 0,05 festgesetzt.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten und deren Interpretation

Zusammenfassend bestanden keine statistisch relevanten Unterschiede der beiden Therapiegruppen bezüglich der demographischen Merkmale.

3.1.1. Studienteilnehmer

An der Studie nahmen 17 Pat. (11 Männer, 6 Frauen) in der Standard- Therapiegruppe (4 Wochen Therapie) von BIG teil, 17 Pat. (13 Männer, 4 Frauen) in der kompakten Form (2 Wochen Therapie).

3.1.2. Durchschnittliches Alter, Größe und Gewicht der Probanden

Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug sowohl in der klassischen als auch in der kompakten Gruppe 66,4 Jahre. In der Gruppe der vierwöchigen Therapie war das durchschnittliche Gewicht mit 75,9 kg bei einer durchschnittlichen Größe von 172 cm etwas geringer als in der Gruppe mit kompakter Therapie, in der die Teilnehmer 80,8 kg wogen bei einer durchschnittlichen Größe von 174 cm (siehe Tab. 4).

Gruppe	Anzahl	Alter in Jahren (Stdtabw.)	Alter Min./ Max.	weibl./ männl	Körpergröße in cm	Gewicht in kg
4 Wo	17	66,4 (6,9)	50/ 77	6/11	172	75,9
2 Wo	17	66,4 (6,7)	53/77	4/13	174	80,8

Tab. 4: Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht der Studienteilnehmer in Jahren

3.1.3. Erkrankungsdauer

Bei jeweils zwei Probanden jeder Gruppe war die Dauer der Parkinson-Erkrankung nicht bekannt. Die mittlere Erkrankungsdauer der übrigen Studienteilnehmer in der Standard-Gruppe betrug 4 Jahre, in der kompakten Gruppe 4,2 Jahre.

3.1.4. Hoehn&Yahr-Stadium

An der Studie nahmen Probanden in den Hoehn&Yahr-Stadien (H&Y) 1-3 teil. Die Teilnehmer in der Gruppe mit kompakter Therapie waren tendenziell stärker betroffen als diejenigen mit vierwöchiger Therapie. Der Unterschied war nicht signifikant (Tab. 5).

Gruppe	H&Y 1	H&Y 1,5	H&Y 2	H&Y 2,5	H&Y 3
4 Wo	1	2	8	4	2
2 Wo	-	-	8	6	3

Tab. 5: Anzahl der Probanden im jeweiligen Hoehn&Yahr-Stadium

3.1.5. Körperliche Aktivität

Die Gruppe mit vierwöchiger Therapie gab schon vor Beginn der Intervention mehr sportliche Aktivität an und hatte sich nach Selbsteinschätzung in der Nachuntersuchung (FU) von dem ohnehin hohen Ausgangsniveau (im Mittel 7,3 Stunden körperliche Aktivität pro Woche) auf 9,2 Stunden gesteigert. In der Gruppe mit der kompakten Therapie waren die Werte weitgehend stabil geblieben (Änderung von 6,1 auf 5,9 Stunden).

3.1.6. Dopa-Äquivalenzdosis (LED)

In der Standard-Gruppe (4Wochen) wurde bei 1 Probanden die Dopa-Dosis zwischen Baseline 1 und Baseline 2 gesteigert und bei 2 Probanden zwischen Visite 3 und FU reduziert. Im FU bestand somit Trend zur Reduktion der mittleren Dopa-Dosis (um 9 mg).

In der kompakten Gruppe wurde bei zwei Probanden die Dopa-Äquivalenzdosis gesteigert: Einmal zwischen Baseline 1 und Baseline 2, ein anderes Mal zwischen Visite 3 und FU. Die mittlere Dopa-Äquivalenzdosis in der kompakten Gruppe hatte während des Studienzeitraumes um 16 mg zugenommen. Die Änderung der mittleren Dopa-Dosis erreichte für keine der beiden Gruppen eine statistische Signifikanz (Tab. 6).

Gruppe	Anzahl		Baseline 2	FU
4 Wo	17	LED in mg (Standardabw.) Min./ Max.	557 (330,8) 220 / 1465	548 (321,3) 220 / 1465
2 Wo	17	LED in mg (Standardabw.) Min. / Max.	429 / 270,3 0 / 910	445 / 270,9 0 / 1060

Tab. 6: Mittlere Dopa-Äquivalenzdosis (LED) in mg

3.1.7. Bewertung der demographischen Daten

Bei zufälliger Verteilung der Probanden in die beiden Therapiegruppen fanden sich geringe Unterschiede, die jedoch nicht signifikant waren: In der Gruppe der kompakten Therapie lag eine etwas schwerere Erkrankung (Hoehn&Yahr-Stadium) bei längerer Erkrankungsdauer vor. Das sportliche Ausgangsniveau (Zahl der Stunden Sport pro Woche) war in dieser Gruppe geringer, die Dopa-Äquivalenzdosis geringer, das Körpergewicht war höher. In beiden Gruppen war der Anteil der männlichen Probanden deutlich höher als die Zahl der weiblichen, das durchschnittliche Alter war identisch.

3.2. Ergebnisse der körperbezogenen Tests

In der explorativen Datenanalyse waren keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die unmittelbar nach Therapieende erfassten Messparameter feststellbar. In beiden Gruppen blieben die unmittelbar nach Therapieende gemessenen Veränderungen bis zum follow up weitgehend konstant. Es wird daher im Folgenden darauf verzichtet, die Ergebnisse von Visite 3 im Einzelnen anzugeben. Die zweifaktorielle ANOVA des primären Endpunktes **UPDRS III** zeigt, dass ein signifikanter ($p < 0,001$; $F_{120,16}$) Visiteneffekt vorliegt, sich also die motorischen Scores zu den Visitenzeitpunkten vor Therapie und nach Therapie unterscheiden. Eine Interaktion Visite x Gruppe bestand für keinen Parameter (Messzeitpunkt *Gruppe p 0,42; F 0,7). Ein

scheinbarer Gruppenunterschied (p 0,011) konnte nicht mehr reproduziert werden, wenn die Ergebnisse des UPDRS III bei Studieneinschluss als Covariate (ANCOVA) berücksichtigt wurden (p 0,248, F 1,385).

Ähnlich verhielt es sich mit den **motorischen Tests**, die **als sekundäre Endpunkte** dienten: Die ANOVA zeigte signifikante Änderungen zu den Visiten bei TUG ($p < 0,001$, F 33,12), benötigter Zeit, um 10 m zu gehen (p 0,001, F 13,59), Zahl der Schritte, um 10 m zu gehen ($p < 0,001$, F 27,66), Strecke, die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegt wurde ($p < 0,001$, F 18,01), Schrittlänge ($p < 0,001$, F 22,67) und Handgeschicklichkeit im Box and Block-Test ($p < 0,001$, F 38,27): Beide Therapiegruppen hatten sich in allen Untertests im FU gebessert. Eine Interaktion Visite x Gruppe bestand jedoch nicht.

Der **PDQ Summenscore** vor Therapiebeginn betrug 35,53 Punkte (16,1) in der Gruppe mit vierwöchiger Therapie und 29,3 Punkte (13,2) in der Gruppe mit kompaktem Schema. Im FU war die Verbesserung in der Gruppe der Standard-Therapie numerisch höher (-3,71 vs. -1,5), ein paarweiser Vergleich (Wilcoxon's) getrennt für beide Gruppen zeigte jedoch keinen Behandlungseffekt (p 0,351 vs. p 0,534).

Die von den Patienten angegebene **globale Veränderung des klinischen Befindens (CGI-C)** unterschied sich deutlich zwischen den Gruppen (p 0,005, Fisher's exact test): In der Standard-Therapiegruppe gaben 70,6% an, sich deutlich oder sehr deutlich verbessert zu haben, beim zweiwöchigen kompakten Schema gaben dies nur 17,6% an.

3.2.1. Ergebnisse der körperbezogenen Tests im Einzelnen

Im Folgenden werden getrennt für die jeweilige Therapiegruppe (17 Pat. BIG Standard vs. 17 Pat. BIG kompakt) die Ergebnisse der einzelnen Tests unmittelbar vor Therapiebeginn (Baseline 2) sowie 12 Wochen nach Therapieende aufgeführt. Es wird jeweils der Mittelwert angegeben, die absolute (abs.) Veränderung im Vergleich zu Baseline 2 sowie die Veränderung in Prozent (%). Zusätzlich werden Konfidenzintervall und p -Wert aufgeführt.

3.2.1.1. Primärer Endpunkt UPDRS III

Sowohl unmittelbar nach Therapie (nicht in der Tabelle aufgeführt) als auch im Langzeitverlauf (follow up=FU) trat eine signifikante Abnahme des motorischen Teils des UPDRS (UPDRS III) in beiden Therapiegruppen (39% bzw. 26%, $p < 0,001$) auf. Dagegen bestanden vor Therapie (Baseline 1 und Baseline 2) nahezu unveränderte Werte. Im t-Test ergaben sich die in der Tabelle aufgeführten Mittelwerte des UPDRS III (Tab. 7).

Gruppe	Anzahl	Baseline 2 Mittelw./ Stndtabw.	FU Mittelw./ Stndtabw.	Änderung abs./ in %	95% KI	p
4 Wo	17	18,2 (3,6)	11,6 (5,2)	-6,6 (-39%)	-8,5/ -4,8	< 0,001
2 Wo	17	22,0 (5,4)	16,3 (5,1)	-5,7 (-26%)	-7,2/ -4,2	< 0,001

Tab. 7: UPDRS III-Score. Aufgeführt sind Mittelwert mit Standardabweichung, Veränderung im Vergleich zu Baseline 2 (absolut und in Prozent), 95% Konfidenzintervall und p-Wert.

Die folgende Abbildung verdeutlicht die Veränderung des UPDRS III (Abb. 7).

Summe der Punkte
im UPDRS Teil 3

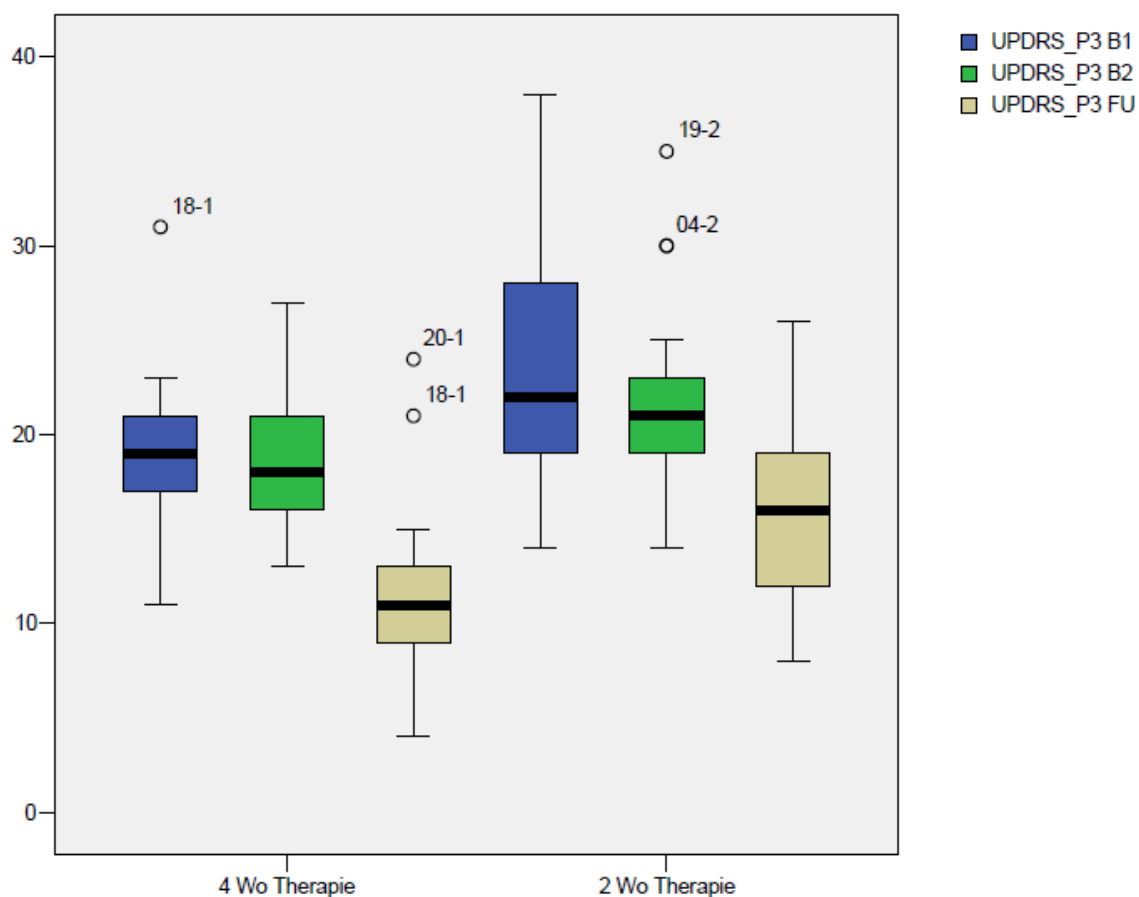


Abb. 7: Summe des UPDRS III zum Zeitpunkt von Baseline 1 (blau, vier Wochen vor Therapie), Baseline 2 (grün, unmittelbar vor Therapie) und Follow up (beige, 12 Wochen nach Therapie). Aufgezeichnet sind Mittelwert, 25. und 75. Perzentile und Range.

3.2.1.2. Responderrate

Legt man die Annahme zugrunde, dass eine Verminderung um mindestens 5 Punkte im UPDRS III sowohl unmittelbar nach Therapie als auch zum Untersuchungszeitpunkt 12 Wochen nach Therapie eine klinisch relevante und stabile Verbesserung bedeutet und definiert diese als Responderrate, so konnte dies bei 12 der 17 Patienten (= 70,6 %), die in der 2. Berliner BIG-Studie eine vierwöchige Therapie erhielten, festgestellt werden.

In der Gruppe mit zweiwöchiger, kompakter Therapie hatte sich bei 9 von 16 (= 56,3%) der UPDRS stabil um mindestens 5 Punkte gebessert. Hiernach scheint die Responderrate bei den Probanden mit 4wöchiger Therapie etwas höher zu sein als bei denen mit kompakter Therapie. Der Unterschied ist nicht statistisch relevant.

3.2.1.3. Timed Up and Go (TUG)

Die Zeit in Sekunden, die zur Durchführung des TUG benötigt wurde, hatte sich in beiden Therapiegruppen nach Therapie relevant gebessert (Tab. 8).

Gruppe	Anzahl	Baseline 2 Mittelw. (Stndtabw.)	FU Mittelw. (Stndtabw.)	Änderung abs./ in %	95% KI	p
4 Wo	17	9,4 (1,7)	8,1 (1,3)	-1,3 (-14%)	-1,8 / -0,8	< 0,001
2 Wo	17	9,2 (1,2)	8,1 (1,5)	-1,1 (-12%)	-1,8 / -0,4	0,005

Tab. 8: TUG in Sekunden

Zeit in Sekunden

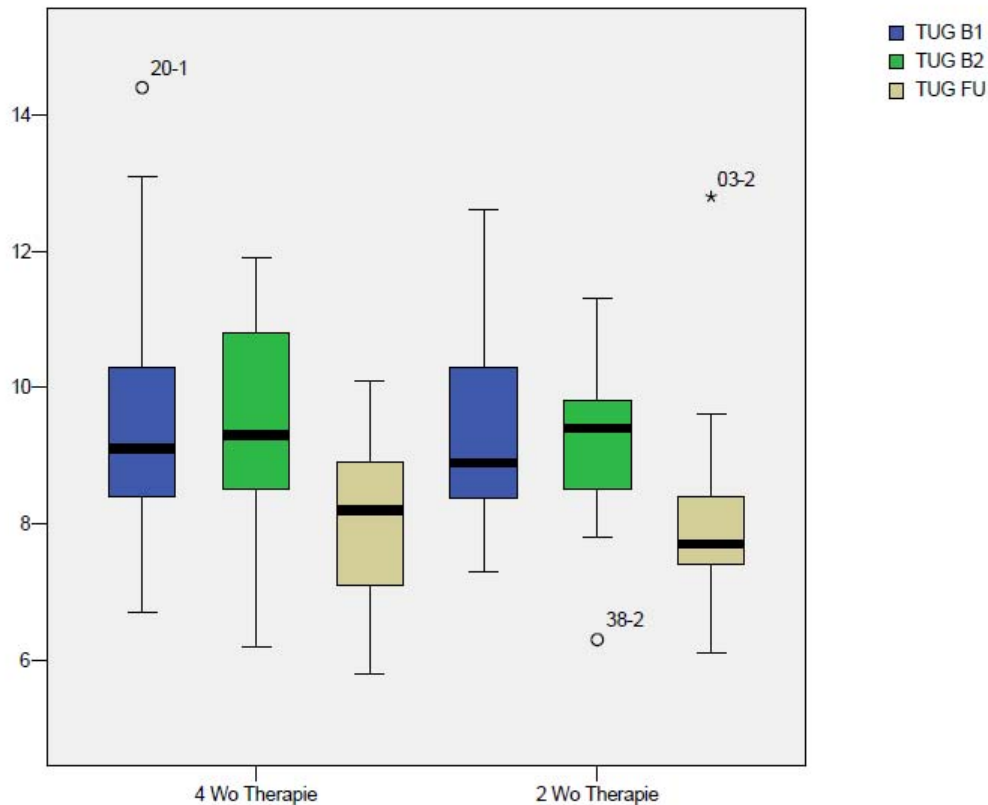


Abb. 8: Timed Up and Go in Sekunden. Baseline 1 (blau, vier Wochen vor Therapie), Baseline 2 (grün, unmittelbar vor Therapie) und Follow up (beige, 12 Wochen nach Therapie). Aufgezeichnet sind Mittelwert, 25. und 75. Perzentile und Range.

3.2.1.4. Zeit in Sekunden für 10 Meter Gehstrecke

Nach Therapie benötigten die Probanden beider Therapiegruppen weniger Zeit, um eine Gehstrecke von 10 m zurückzulegen. In der Gruppe mit kompakt durchgeführter Therapie wurde die statistische Signifikanz (p 0,06) knapp verfehlt (Tab. 9).

Gruppe	Anzahl	Baseline 2 Mittelw./ Stndtabw.	FU Mittelw./ Stndtabw.	Änderung abs./ in %	95% KI	p
4 Wo	17	7,3 (1,4)	5,8 (1,0)	-1,5 (-20%)	-2,1 / -0,8	< 0,001
2 Wo	17	7,6 (2,8)	6,1 (0,8)	-1,5 (-20%)	-3,1 / 0,1	0,06

Tab. 9: Benötigte Zeit in Sekunden für eine Gehstrecke von 10 Meter

Zeit in Sekunden

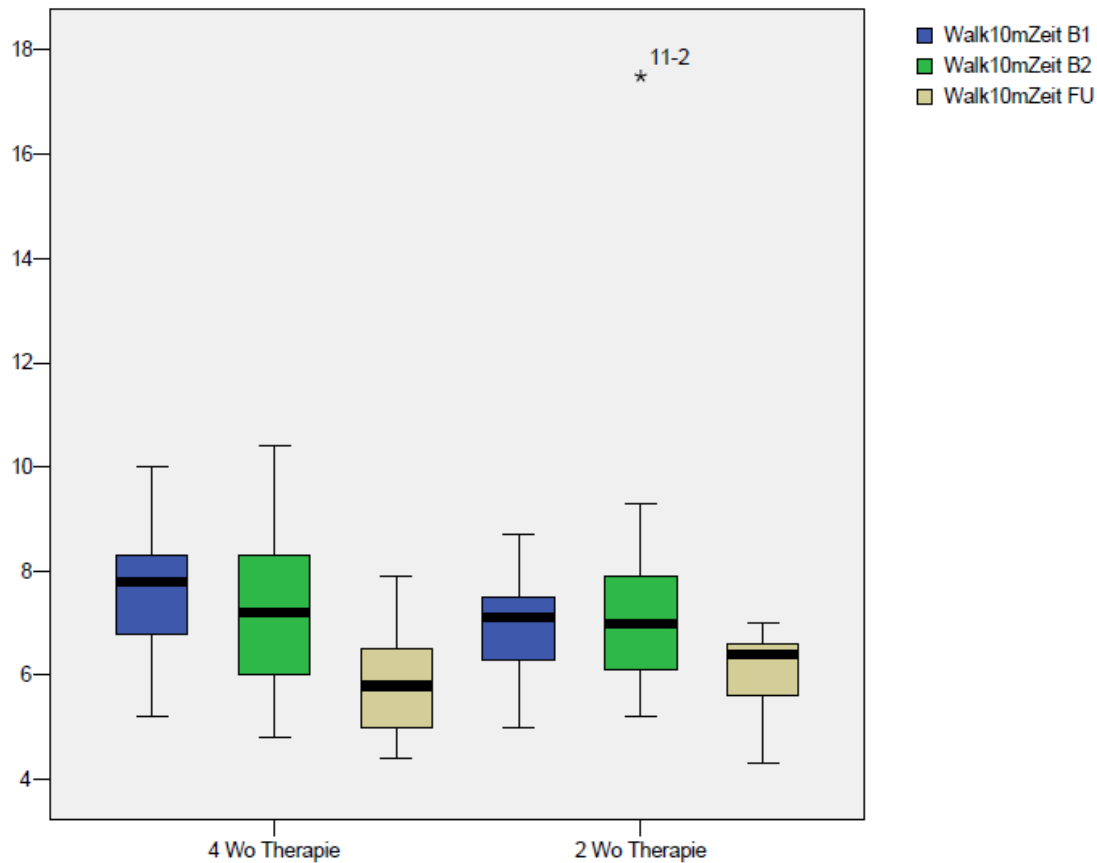


Abb. 9: Zeit für eine Gehstrecke von 10 m. Baseline 1 (blau, vier Wochen vor Therapie), Baseline 2 (grün, unmittelbar vor Therapie) und Follow up (beige, 16 Wochen nach Therapie). Aufgezeichnet sind Mittelwert, 25. und 75. Perzentile und Range.

3.2.1.5. Schrittzahl für 10 Meter Gehstrecke

Die Schrittzahl, um eine Strecke von 10 m zurückzulegen, hatte sich in beiden Therapiegruppen relevant verringert (Tab. 10). Allerdings waren die Daten nicht symmetrisch verteilt (siehe auch Abb. 10).

Gruppe	Anzahl	Baseline 2 Mittelw./ Stndtabw.	FU Mittelw./ Stndtabw.	Änderung abs./ in %	95% KI	p
4 Wo	17	13,4 (2,1)	10,9 (1,5)	-2,4 (-18%)	-3,6 / -1,2	< 0,001
2 Wo	17	13,5 (2,6)	11,8 (1,9)	-1,65 (-12%)	-2,8 / -0,5	0,008

Tab. 10: Anzahl der Schritte für eine Gehstrecke von 10 m

Zahl der Schritte

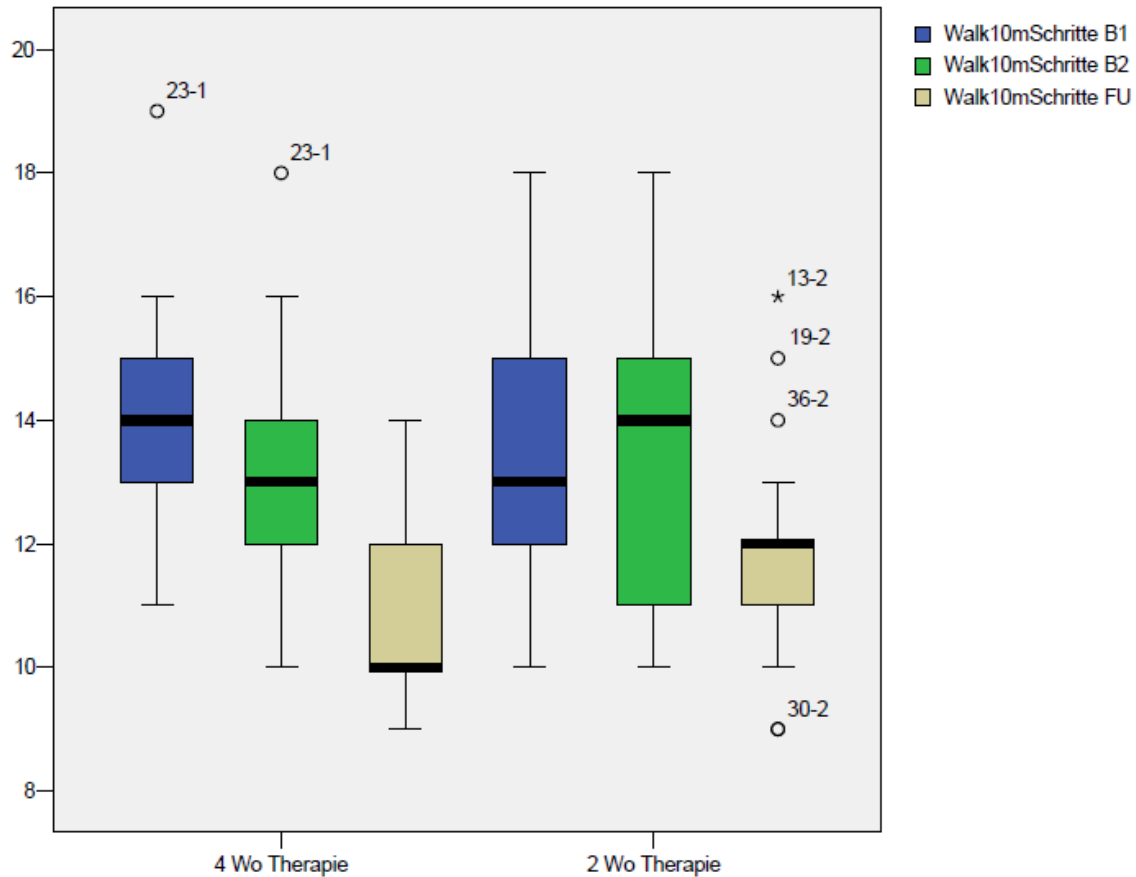


Abb. 10: Zahl der Schritte, um 10 Meter zurückzulegen. Baseline 1 (blau, vier Wochen vor Therapie), Baseline 2 (grün, unmittelbar vor Therapie) und Follow up (beige, 12 Wochen nach Therapie). Aufgezeichnet sind Mittelwert, 25. und 75. Perzentile und Range.

3.2.1.6. Gehstrecke in 6 Minuten

Die Gehstrecke, die innerhalb von 6 Minuten in selbst gewähltem Tempo zurückgelegt wurde, nahm in beiden Therapiegruppen zu, verfehlte jedoch bei zweiwöchiger Behandlung die statistische Signifikanz (Tab. 11).

Gruppe	Anzahl	Baseline 2 Mittelw./ Stndtabw.	FU Mittelw./ Stndtabw.	Änderung abs./ in %	95% KI	p
4 Wo	17	488 (80)	545 (89)	+57,5 (+12%)	31/ 84	< 0,001
2 Wo	17	522 (78)	552 (119)	+28,38 (+4%)	-4/ 68	0,081

Tab. 11: Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten

Gehstrecke in Meter

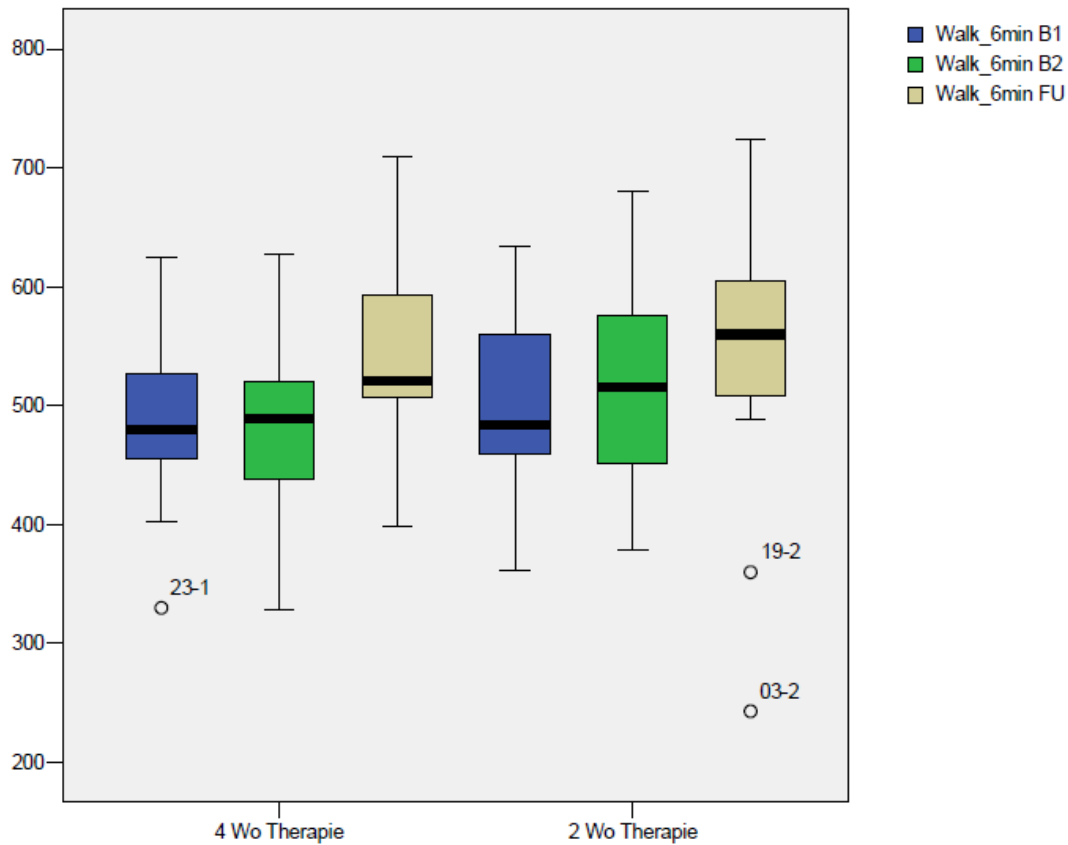


Abb 11: Innerhalb von 6 Min. zurückgelegte Strecke in Metern. Baseline 1 (blau, vier Wochen vor Therapie), Baseline 2 (grün, unmittelbar vor Therapie) und Follow up (beige, 12 Wochen nach Therapie). Aufgezeichnet sind Mittelwert, 25. und 75. Perzentile und Range.

3.2.1.7. Schrittlänge in cm

Die Schrittlänge auf einer Gehstrecke von 20m wurde mit einem Ganganalysegerät der Fa. Hasomed erfasst. Technikbedingt konnten 4 Analysen nicht durchgeführt werden (Tab. 12).

Gruppe	Anzahl	Baseline 2 Mittelw./ Stndtabw.	FU Mittelw./ Stndtabw.	Änderung abs./ in %	95% KI	p
4 Wo	15	140,8 (16,1)	155,0 (20,8)	+14,0 (+10%)	6,5 / 21,9	0,001
2 Wo	14	140,9 (16,5)	151,1 (13,6)	+7,3 (+5%)	2,3 / 18,2	0,015

Tab. 12: Schrittlänge, während eine Strecke von 20 Metern zurückgelegt wurde

3.2.1.8. Box and Block Test (Summe aus rechter Hand und linker Hand)

Beim Box and Block Test wurde die Zahl der beförderten Holzklötze für die rechte und die

linke Hand als Test für die Handmotorik getrennt erhoben und ein Summenscore gebildet (Tab. 13).

Gruppe	Anzahl	Baseline 2 Mittelw./ Stndtabw.	FU Mittelw./ Stndtabw.	Änderung abs./ in %	95% KI	p
4 Wo	17	101,9 (13,3)	110,8 (14,6)	8,8 (+8,7 %)	6,5 /21,9	< 0,001
2 Wo	16	97,7 (13,4)	108,6 (11,3)	10,9 (+11,2%)	2,3 /18,2	< 0,001

Tab. 13: Summe der innerhalb von 1 Minute beförderten Klötze

Anzahl der Klötze

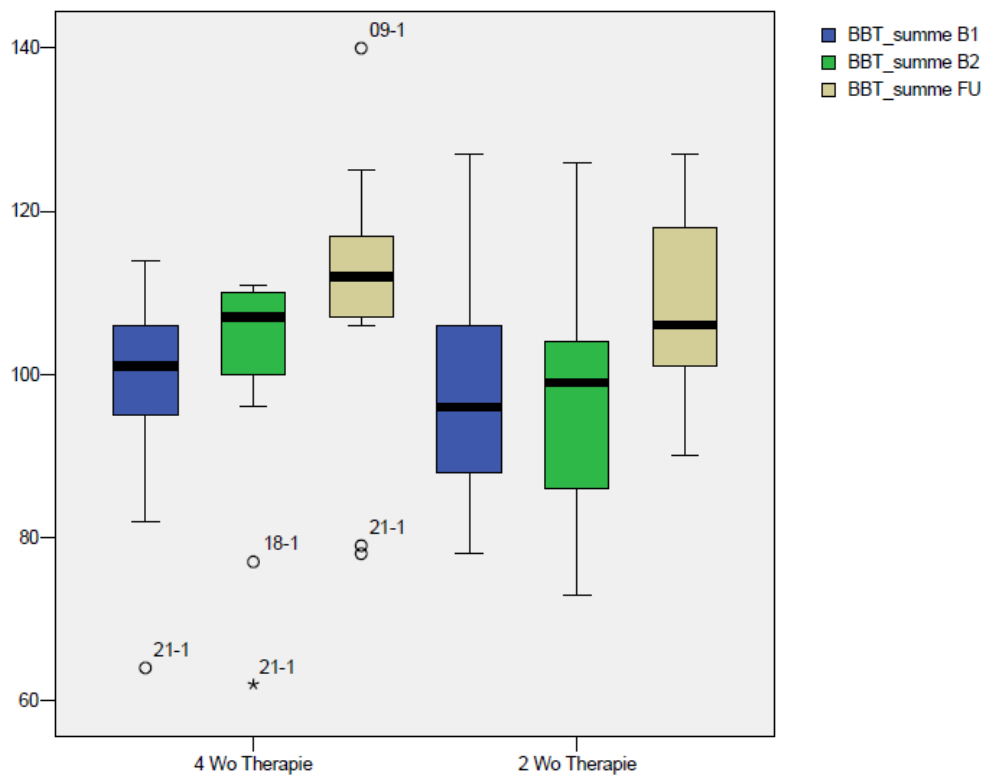


Abb. 12: Summe der beförderten Klötze. Baseline 1 (blau, vier Wochen vor Therapie), Baseline 2 (grün, unmittelbar vor Therapie) und Follow up (beige, 12 Wochen nach Therapie).

Zusammenfassung der Ergebnisse der motorischen Tests

Zusammenfassend besserten sich in beiden Therapiegruppen nach der Behandlung zu beiden Messzeitpunkten der Mittelwert aller motorischer Parameter. Dabei war die Besserung bei 4-wöchiger Behandlung stets statistisch signifikant, bei 2-wöchiger Behandlung wurde in den Untertests „Zeit, um 10 m zu gehen“ und „zurückgelegte Strecke innerhalb von 6 min.“ die statistische Signifikanz knapp verfehlt.

3.2.2. Ergebnis der Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen

3.2.2.1. Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ 39)

Der durchschnittliche Summenscore des PDQ 39 (ein Fragebogen zur Lebensqualität) hatte sich in der Gruppe, die vier Wochen Therapie erhielt, in der Nachuntersuchung im Vergleich zu Baseline 2 um 3,7 Punkte verringert (=verbessert), in der Gruppe mit 2-wöchiger Therapie um 1,5 Punkte. Es bestand kein ordinales Skalenniveau, weswegen eine Berechnung mit dem Mann-Whitney Test durchgeführt wurde. Es konnte trotz numerischer Besserung kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tab. 14).

Gruppe	Anzahl	Baseline 2 Mittelw./ Stndtabw.	FU Mittelw./ Stndtabw.	Änderung abs./ in %	95% KI	p
4 Wo	17	35,53 (16,13)	31,82 (15,88)	-3,71/-10,44%	-10,13 / 2,72	0,239
2 Wo	16	29,31 (13,29)	27,81 (19,41)	-1,5 / -5,12%	-7,57/ 4,57	0,606

Tab. 14: Zahl der Punkte im PDQ 39

Punktzahl

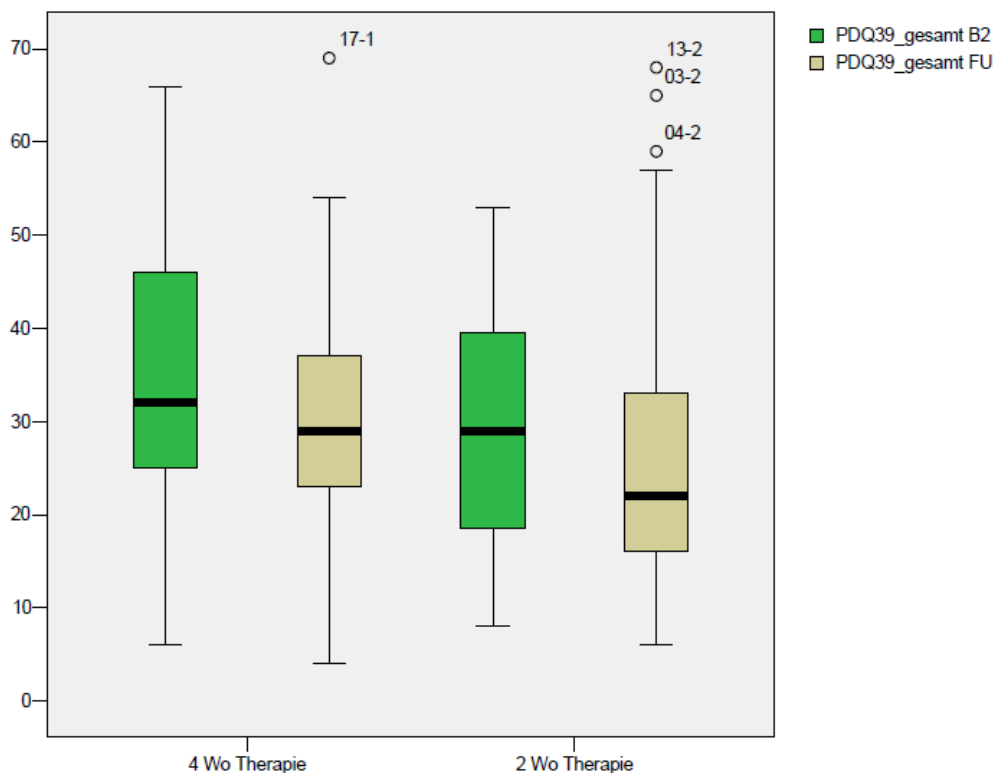


Abb. 13: PDQ 39. Baseline 2 (grün, unmittelbar vor Therapie) und Follow up (beige, 16 Wochen nach Therapie). Aufgezeichnet sind Mittelwert, 25. und 75. Perzentile und Range.

3.2.2.2. Clinical Global Impression of Change (CGI-C)

Tab. 15 zeigt die Veränderung des CGI-C (Veränderung des globalen klinischen Befindens) nach Selbsteinschätzung der Patienten sowie die Fremdeinschätzung der Untersucherin bei der Abschlussuntersuchung im Vergleich zu Baseline 2 (unmittelbar vor Beginn der Therapie). Insgesamt vier Mal (einmal in der klassischen und drei Mal in der kompakten Gruppe) konnte die Ärztin die Veränderung gegenüber Baseline 2 nicht beurteilen, weil die Untersuchungen von unterschiedlichen Ärztinnen durchgeführt wurden.

Gruppe	Einschätzung des Patatienten	Einschätzung der Ärztin
4 Wo	Minimale Verschlechterung: 1 = 5,9% Keine Veränderung: 1 = 5,9% Minimale Verbesserung: 3 = 17,6% Deutliche Verbesserung: 7 = 41,2% Sehr deutl. Verbesserung: 5 = 29,4%	Keine Veränderung: 1=6,3% Minimale Verbesserung: 4 = 25,0% Deutliche Verbesserung: 10= 62,5% Sehr deutl. Verbesserung: 1 = 6,3%
2 Wo	Keine Veränderung: 6 = 35,3% Minimale Verbesserung: 8 = 47,1% Deutliche Verbesserung: 3 = 17,6%	Keine Veränderung: 1 = 7,1 % Minimale Verbesserung: 9 = 64,3% Deutliche Verbesserung: 4 = 28,6%

Tab. 15: Veränderung des globalen klinischen Befindens (CGI-C)

Während in der Gruppe, die 16 Stunden Einzeltherapie im Zeitraum von vier Wochen erhalten hatte 70,6 % der Patienten eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung angaben, waren dies in der Gruppe mit zweiwöchiger Therapie nur 17,6 % (Abb. 14).

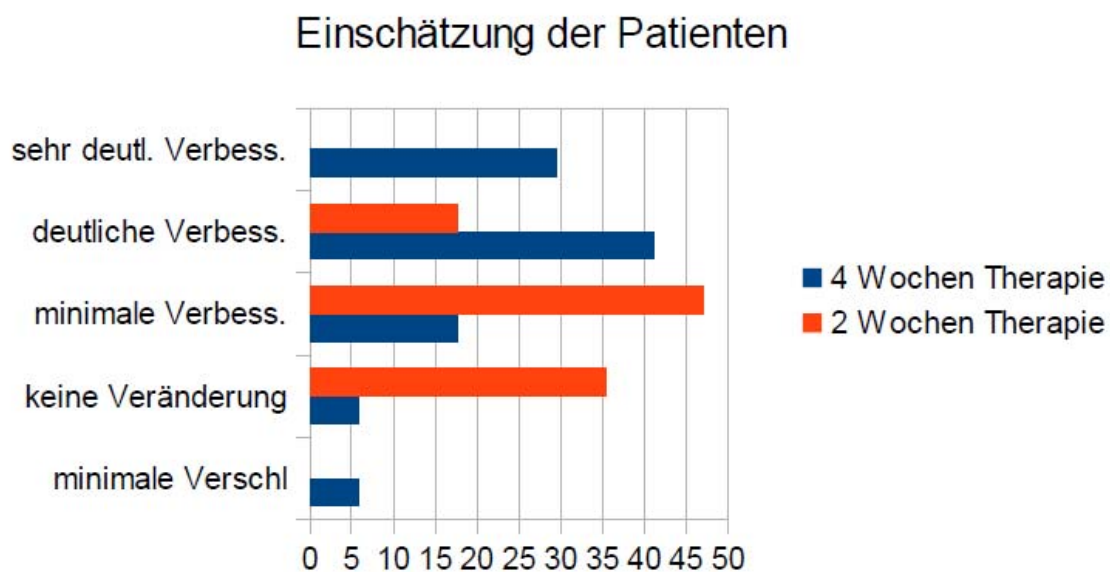


Abb. 14: Veränderung des CGI-C nach Selbsteinschätzung in Prozent der Probanden

Dies bedeutet eine statistisch signifikante Besserung des globalen klinischen Befindens nach Selbsteinschätzung der Patienten für die Gruppe mit 4 Wochen Therapie im Vergleich zu der mit 2 Wochen Therapie (Fisher's Exact Test, $p=0,05$). Die Einschätzung der Ärztin weist in die gleiche Richtung, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,09$).

3.3. Ergebnisse in den kognitiven Tests

Die kognitiven Tests in der 2. Berliner BIG-Studie setzten sich aus verschiedenen Untertests zu Wachheit und Aufmerksamkeit zusammen (Erläuterung siehe 2.4.9). Traten bei einem Untertest jeweils mehr als zehn Fehler auf, so wurde dieser für den jeweiligen Probanden nicht gewertet.

Zusammenfassend ergibt sich ein Trend zu verringerten Reaktionszeiten sowohl in den Tests zur Alertness als auch zur einfachen und geteilten Aufmerksamkeit nur in der Gruppe, welche die vierwöchige Form der Therapie erhielt. Nur im Untertest einfache visuelle Aufmerksamkeit wurde in dieser Gruppe statistische Signifikanz erreicht ($p=0,0062$). In der zweiwöchigen Therapiegruppe wurden geringe oder inkonsistente Veränderungen der Reaktionszeiten festgestellt.

3.3.1. Alertness (Wachheit)

In der Gruppe mit 4-wöchiger Therapie wurden in den beiden ersten Visiten (vor BIG-Behandlung) in den Tests zur Wachheit etwa gleichbleibende Latenzen bis zur Reaktion gemessen, nach BIG-Therapie zeigten sich zahlenmäßig verminderte Reaktionszeiten ohne statistische Signifikanz. In der Gruppe mit 2-wöchiger Therapie trat keine wesentliche Änderung unmittelbar vor Therapie im Vergleich zu nach Therapie auf (siehe Tab. 16).

Gruppe		Baseline 2	Visite 3
		Zeit in ms	Zeit in ms und Diff. zu Baseline 2
4 Wo	ohne Warnton	387,71	353,35 (-34,36)
	mit Warnton	356,53	338,12 (-18,41)
2 Wo	ohne Warnton	338,53	345,31 (+6,78)
	mit Warnton	311,41	314,69 (+3,28)

Tab. 16: Mittlere Reaktionszeit in Millisekunden (ms) jeweils mit und ohne Warnton. In Klammern ist die jeweilige Differenz in Millisekunden zu Baseline 2 angegeben.

3.3.2. Geteilte Aufmerksamkeit

(Tab. 17).

Gruppe		Baseline 2 Zeit in ms	Visite 3 Zeit in ms und Diff. zu Baseline 2
4 Wo	GA einzeln, visuell	943,65	891,06 (-52,59)
	GA einzeln, auditiv	578,94	541,53 (-37,41)
	GA kombiniert, visuell	884,76	853,94 (-30,82)
	GA kombiniert, auditiv	627,75	624,00 (-3,75)
2 Wo	GA einzeln, visuell	846,06	787,88 (-58,18)
	GA einzeln, auditiv	556,94	571,4 (+14,46)
	GA kombiniert, visuell	803,88	809,07 (+5,19)
	GA kombiniert, auditiv	607,71	600,71 (+7)

Tab. 17: Mittlere Latenzen in Millisekunden in der geteilten Aufmerksamkeit (=GA) einzeln und kombiniert, visuell und auditiv. In Klammern jeweils die Differenz in ms zu Baseline 2.

Zeit in ms

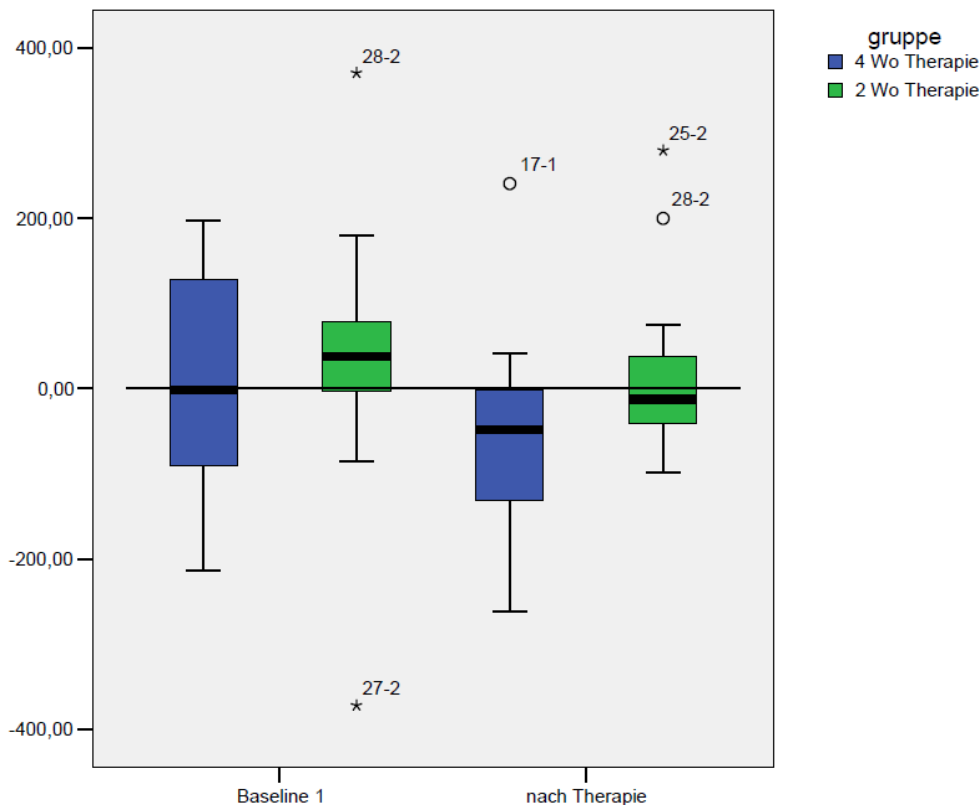


Abb.15: Nur im Untertest einfache visuelle Aufmerksamkeit wurde in der Gruppe mit Standard-Therapie, nicht jedoch bei verkürztem Schema, eine signifikante Besserung im Vergleich zu Baseline 2 erreicht. Aufgezeichnet sind Mittelwert, 25. und 75. Perzentile und Range.

4. Diskussion

4.1. BIG-Therapie in unterschiedlichen "Dosierungen"

Bisher wurde noch keine Untersuchung durchgeführt, die den Applikationszeitraum und die Anzahl der Therapiestunden der LSVT-BIG-Therapie variiert. Durch die 2. Berliner BIG-Studie sollte untersucht werden, ob die als wirksam erwiesene Standard-BIG-Therapie einer kompakteren Form überlegen ist.

Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist, dass eine hochsignifikante langfristige Besserung in UPDRS III, Timed Up and Go, Schrittzahl für eine 10 m Gehstrecke, Schrittlänge bei selbstgewählter Geschwindigkeit und Handmotorik in beiden Therapiegruppen der Berliner BIG-Studie auftrat und damit die Wirksamkeit der Methode erneut belegt werden konnte. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen bezüglich der motorischen Scores festgestellt. Die Selbstbeurteilung der erzielten Erfolge mithilfe des „Clinical Global Impression of Change“ fiel jedoch bei den Teilnehmern der vierwöchigen Therapie deutlich positiver aus (70,6 % gaben eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung an) als bei denjenigen mit zweiwöchiger Therapie (17,6 % gaben eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung an). Eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Ergebnisse wird im Folgenden vorgenommen.

4.2. Übertragbarkeit der Besserung auf Alltagssituationen

Das Problem vieler Übungsprogramme für die Parkinson-Erkrankung ist, dass zwar eine Steigerung der Geschwindigkeit oder Körperkraft erzielt werden kann, sich diese Erfolge aber nicht in einer höheren Funktionstüchtigkeit im Alltag niederschlagen.

So berichten Shulman et al., dass nach der Intervention die Teilnehmer aller drei Therapiegruppen eine größere Strecke im 6 Minuten Gehstest zurücklegten. Dies hatte jedoch keine Auswirkung auf das im Alltag gemessene Laufen oder die Leistungsfähigkeit zur Folge (Shulman 2013).

In der BIG-Therapie wird während etwa der Hälfte der Behandlungszeit eingeübt, großräumige Bewegungen in Alltagshandlungen des Patienten umzusetzen. Im Laufe des Trainings gehört zur BIG-Therapie eine steigende Komplexität der Übungen dazu. Ziel ist es, dass auch bei hinzutreten von schwierigeren Bewegungsabfolgen weiterhin großamplitudige Bewegungen durchgeführt werden. Die Patienten werden ermuntert, das Gelernte regelmäßig bei alltäglichen Verrichtungen einzusetzen und so zu automatisieren.

Morris et al. (Morris 1996) belegten in ihrer Untersuchung, dass sowohl durch visuelle Hilfen als auch durch mentale Fokussierung die Schrittlänge von an M. Parkinson Erkrankten gesteigert werden kann. Dieser Effekt hielt in der Nachuntersuchung an. Die Schrittlänge verminderte sich in dieser Studie jedoch wieder zum Ausgangswert, wenn die Probanden durch andere Aufgaben abgelenkt waren und nicht mehr bewusst auf die Schrittlänge achteten. Es war weder in der Untersuchungsgruppe mit visuellen Hilfen noch mit mentaler Fokussierung eine Automatisierung eingetreten.

Es ist vorstellbar, dass erst durch die vierwöchige BIG-Behandlung auch eine automatisierte Umsetzung des in der Therapie Erlernten in Alltagshandlungen erfolgt. Diejenigen, die in der 2. Berliner BIG-Studie die kompaktere Therapie erhalten hatten, konnten das Geübte zwar in der Testsituation anwenden, während der alltäglichen Handlungen waren diese Strategien jedoch möglicherweise noch nicht verfügbar. Dies würde erklären, warum in der 2. Berliner BIG-Studie eine größere Patientenzufriedenheit (Gemessen am „Clinical Global Impression of Change“) in der Gruppe der vierwöchigen im Vergleich zur zweiwöchigen Therapie eingetreten war. Eine zusätzliche Beeinflussung der Zufriedenheit durch die längere Zuwendung eines Therapeuten lässt sich nicht ausschließen.

4.3. Der Vorteil von restaurativen Strategien (wie z.B. LSVT-BIG) gegenüber kompensatorischen Ansätzen

In dem **restaurativen Ansatz**, der durch die BIG-Therapie verfolgt wird, geht man davon aus, dass insbesondere in den frühen Stadien der Parkinson-Erkrankung die Möglichkeit, neue motorische Fähigkeiten zu erlernen, noch vorhanden ist und hierdurch neuroplastische Prozesse in Gang gesetzt werden. Diese "Aktivitäts-abhängige Plastizität" erfolgt sowohl nach mentaler als auch nach körperlicher Betätigung, wobei unterschiedliche Anpassungsprozesse je nach Intensität, Spezifität, Schwierigkeitsgrad und Komplexität der Anforderungen eintreten (Petzinger 2010). Konzept der BIG-Therapie ist es, durch allmählich sich steigernde Schwierigkeit und Komplexität bei hoher Intensität fortschreitend neuroplastische Prozesse in Gang zu halten. Dies wird durch Untersuchungen von Liotti et al. gestützt, die mittels PET-Untersuchungen nachwiesen, dass sich durch die Therapie mit LSVT®-LOUD nicht nur die Hypophonie von Parkinson-Patienten besserte, sondern parallel hierzu eine normalisierte Aktivierung der Hirnareale eintrat (Liotti 2003). Man geht davon aus, dass durch den „Wiederaufbau“ von am normalen Sprechen beteiligten Bahnen und Hirnarealen weniger Ressourcen zur Stimmproduktion aufgewendet werden müssen.

Neben restaurativen Strategien werden in der Parkinson-Therapie auch **kompensatorische Ansätze** verfolgt, bei denen zur Kompensation einer verloren gegangenen Fähigkeit externe Hilfsreize (cues) oder eine andere Fähigkeit eingesetzt werden.

Morris et al. (2009) führten eine Vergleichsstudie eines kompensatorischen mit einem restaurativen Ansatz mit 28 Parkinson-Patienten durch, in der sie insbesondere motorische Parameter bestimmten. Beim "strategy training" erlernte eine Gruppe kognitive Strategien zu verwenden wie zum Beispiel ihre Aufmerksamkeit auf die Bewegung zu fokussieren und auf externe Hinweisreize (cues) zu reagieren um Gehen, Herumdrehen oder Aufstehen vom Stuhl zu verbessern und Hindernisse zu überwinden. Die andere Studiengruppe führte "musculoskeletal exercises", bestehend aus Kraft- und Ausdauertraining sowie Übungen zur Gelenkbeweglichkeit, Muskeldehnung und Steigerung der aeroben Kapazität durch. Es wurden Werte für UPDRS, 10 Meter gehen, 2 Minuten gehen, "Timed Up and Go" (TUG), Balance und den Parkinson Disease Questionnaire (PDQ39) jeweils vor Trainingsbeginn, nach einem 2wöchigen stationären Aufenthalt und in einer Nachuntersuchung nach 3 Monaten erhoben. Ergebnis der Untersuchung war, dass sich die Gruppe, die den kompensatorischen Ansatz mit Hinweisreizen genutzt hatte, in den motorischen Parametern deutlicher gebessert hatte als diejenigen, die ein restauratives Training erhalten hatten. Die mittels PDQ 39 gemessene Lebensqualität war jedoch in der Gruppe des restaurativen Ansatzes höher. Eine mögliche Erklärung ist, dass durch Hinweisreize eine schnelle Überwindung von Blockaden zu erreichen ist (Mak 2008), dies aber viel Aufmerksamkeit erfordert. Auch scheinen sich cues „abzunutzen“ und bei Gewöhnung nicht mehr zu wirken. Dagegen sind beim restaurativen Ansatz die gemessenen motorischen Veränderungen zwar weniger ausgeprägt, bleiben jedoch längerfristig nachweisbar und sind mit weniger kognitiver Anstrengung verbunden. Vermutlich führt es im Alltag zu größerer Zufriedenheit, wenn sich Menschen auf die täglichen Erfordernisse konzentrieren können und sich das Denken nicht allein um Schrittgröße und Bewegungsabläufe dreht.

4.4. Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und kognitiven Funktionen

Die LSVT®-BIG-Therapie hat einen restaurativen Ansatz, sie geht also davon aus, dass durch die Physiotherapie plastische Prozesse im Gehirn angeregt werden und entsprechend der Anforderungen ein Umbau stattfindet. Dies führt dazu, dass sich auch kognitive Fähigkeiten durch die Therapie verbessern können.

Durch Reaktionstests, die vor und nach einer zwei- bzw. vierwöchigen Intervention durchgeführt wurden, sollte in der zweiten Berliner BIG-Studie überprüft werden, ob es durch die BIG-Therapie zu Verbesserungen in Computer-gestützten Tests kommt und ob diese für

die beiden Therapiegruppen unterschiedlich ausfallen. Eine ähnliche Testung im Rahmen der ersten Berliner BIG-Studie hatte Hinweise darauf gegeben, dass in den beiden Interventionsgruppen (nordic walking und BIG-Therapie jeweils 16 Trainings-Stunden) nicht jedoch in der Kontroll-Gruppe (Hausübungsprogramm) eine verkürzte Reaktionszeit gemessen wurde (Ebersbach 2012).

Zusammenfassend zeigte sich in der zweiten Berliner BIG-Studie nur für die Gruppe mit vierwöchiger Therapie eine numerische Besserung in allen Untertests, die jedoch nur bei der einfachen visuellen Aufmerksamkeit statistische Signifikanz erreichte. Die Veränderungen der Reaktionszeiten in der Gruppe mit zweiwöchiger Therapie waren gering und inkonsistent. Entsprechend früherer Studien und der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist es wahrscheinlich, dass durch eine längerfristige BIG-Therapie auch eine verbesserte Kognition erreicht werden kann, dies muss jedoch in weiteren Studien belegt werden.

Die Ergebnisse stehen in Einklang mit zahlreichen epidemiologischen Erhebungen sowie Interventionsstudien welche belegen, dass körperlich aktivere Menschen eine geringere Wahrscheinlichkeit aufweisen, dement zu werden und es durch körperliches Training zu einer Zunahme von kognitiven Funktionen und dem Hirnvolumen kommt (Draganski 2004, Voelcker-Rehage 2010, Rovio 2010, Marks 2007, Colcombe 2006, Metaanalyse durch Angevaren et al. 2008). Es bestehen jedoch widersprüchliche Ergebnisse, ob es sich dabei um eine Dosis-Wirkungs-Beziehung handelt, d.h. Demenz umso wahrscheinlicher verhindert wird, je mehr Sport getrieben wird, oder ob ein gewisses Maß an Bewegung eine schützende Wirkung hat, die durch Aktivitätszunahme nicht weiter gesteigert werden kann (Miller 2012, Heyn 2004, Lautenschlager 2008, van Gelder 2004, Weuve 2004, Larson 2006, Laurin 2001, Vercambe 2011, Voss 2010, Ruscheweyh 2011, Buchmann 2012).

Dass auch bei Menschen, die bereits an IPS erkrankt sind, durch körperliche Betätigung oder kognitives Training Teilbereiche des Gedächtnisses gebessert werden können, zeigt eine zunehmende Zahl an Untersuchungen (Edwards 2013, Filippin 2010, Ridgel 2011, Sinforiani 2004, Tanaka 2009, Cruise 2011, París 2011, Sammer 2006).

Nach einer Studie von Reuter et al. an Parkinson-Patienten hatten diejenigen, die zusätzlich zum kognitiven Training auch ein Transfer-Training und ein Geschicklichkeits- und Ausdauertraining erhalten hatten, in der kognitiven Testung am besten abgeschnitten. Am meisten Vergnügen hatte den Patienten laut Befragung die sportliche Betätigung gemacht. Dies unterstreicht, dass zur Steigerung kognitiver Fähigkeiten eine Kombination von Therapien mit unterschiedlichem Schwerpunkt zu bevorzugen ist (Reuter 2012). Auch soziale

und kulturelle Aktivitäten zeigten positive Auswirkungen auf das Gedächtnis (James 2011, Karp 2006). Eine Schwierigkeit bei der Durchführung von Studien zur Wirkung einzelner Aspekte (Bewegung, soziale Kontakte, kognitives Training) ist, dass alle Komponenten im Leben untrennbar miteinander verbunden sind und sich die Effekte kaum voneinander trennen lassen.

4.5. Limitierungen der Studie

In der vorliegenden Untersuchung konnten zwei Therapiegruppen von je 17 Patienten miteinander verglichen werden. Die recht geringe Teilnehmerzahl ist eine Limitierung der Studie. Für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse spricht jedoch, dass die Ergebnisse der Standard-Therapiegruppe gut mit denen übereinstimmen, die in der 1. Berliner BIG-Studie für eine Gruppe mit gleichen Einschlussmerkmalen und gleicher Therapie ermittelt wurden.

Das sportliche Ausgangsniveau der an der Studie Teilnehmenden war sehr hoch. Durchschnittlich betrieben die Probanden beider Therapiegruppen schon vor Beginn der Studie mehr als sieben Stunden Sport pro Woche. Ein ceiling-Effekt (wenig Spielraum, die Leistungen durch weitere sportliche Aktivitäten zu steigern) ist aufgrund des hohen sportlichen Ausgangsniveaus bei dieser Studie zu erwarten. Corcos et al. (Corcos 2013) vermieden diesen Effekt, indem das Betreiben von Sport ein Ausschlusskriterium darstellte. Durch derart eng gefasste Einschlusskriterien kann die messbare Wirkung von sportlicher Betätigung erhöht werden, gleichzeitig wird jedoch eine Studienpopulation hergestellt, die nicht der allgemeinen Bevölkerung entspricht.

4.6. Sicherheit der Methode

Zwei der ausgeschlossenen Patienten erlitten während des Studienzeitraumes eine Exazerbation vorbestehender degenerativer Erkrankungen des Knochen- und Gelenksystems, so dass vorübergehend nur noch eine eingeschränkte sportliche Betätigung möglich war (ein Proband während des Therapiezeitraumes, ein zweiter zwischen Visite drei und follow-up). Ob dies direkt auf die Therapie zurückzuführen ist, lässt sich schwer sagen, da einerseits ähnliche Beschwerden bei beiden Teilnehmern schon vor Studieneintritt aufgetreten waren, andererseits eine intensive physische Aktivität Schmerzen bei degenerativen Erkrankungen verstärken kann. Teilnehmer einer BIG-Therapie sollten idealerweise keine muskuloskelettalen Erkrankungen aufweisen.

Während des gesamten Therapiezeitraumes traten keine Unfälle auf. Die Sicherheit der Methode kann als hoch eingeschätzt werden.

4.7. Compliance der Probanden

Trotz eines recht hohen Aufwandes für die Patienten (weite Fahrtwege zur Therapiestätte, teilweise Unterkunft im Hotel, keine Kostenübernahme des Studienzentrums für Aufwendungen), waren die Probanden hoch motiviert. Es wurden in beiden Therapiegruppen alle Übungs-Termine wahrgenommen, eine Wiederholung der einzelnen Übungsinhalte zu Hause ("Hausaufgabe") wurde laut schriftlicher Aufzeichnungen der Patienten regelmäßig durchgeführt. Es kam lediglich bei einem Studienteilnehmer aufgrund einer Infektionserkrankung zum Ausfall der Visite 3. Die extrem hohe Compliance der Probanden spricht dafür, dass die Erwartungen, die die Patienten an die Therapie stellten, erfüllt wurden.

4.8. LSVT-BIG bei Therapie mit Tiefer Hirnstimulation (THS)

Zwei der Studienteilnehmer waren mit Tiefer Hirnstimulation behandelt, je eine Person in der Standard-, die andere in der zweiwöchigen Therapiegruppe. Der eine Patient besserte sich im UPDRS relevant um 6 Punkte, in den übrigen Messwerten wurden nur geringe oder inkonsistente Veränderungen festgestellt. Die mittels PDQ39 gemessene Lebensqualität hatte sich bei ihm im Verlauf der Studienteilnahme verschlechtert. Bei dem anderen Patienten traten weder im UPDRS III noch den übrigen Messwerten größere oder bleibende Verbesserungen auf. Die Einschätzung des globalen klinischen Befindens (CGI-C) beider Patienten zeigte 12 Wochen nach Therapie keine Besserung im Vergleich zu Baseline 2. Ob die BIG-Therapie für Patienten, die mit THS behandelt werden, grundsätzlich geeignet ist, lässt sich bei so kleiner Fallzahl nicht sagen. Die beiden in diese Studie eingeschlossenen Probanden mit THS profitierten nicht eindeutig von der Therapie. In der Literatur werden inkonsistente Effekte der LSVT-LOUD-Therapie bei Sprechstörungen von Patienten, die mit Tiefer Hirnstimulation behandelt werden, berichtet (Tripoliti 2011). Über die Wirksamkeit von LSVT-BIG bei Parkinson-Patienten mit Tiefer Hirnstimulation ist wenig bekannt.

5. Zusammenfassung

Im Verlauf der Parkinson-Erkrankung treten zunehmend motorische und nicht-motorische Symptome auf, die sich durch Medikamente allein nicht ausreichend bessern lassen. Zudem zählen Medikamentennebenwirkungen zu den größten Beeinträchtigungen, unter denen die

Patienten leiden. Aktivierende Therapien haben daher einen hohen Stellenwert in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine vierwöchige Behandlung mit BIG-Therapie, welche in der bisher als wirksam erwiesenen Form mit insgesamt 16 Stunden Einzeltherapie angeboten wurde (Standard-BIG), einer zweiwöchigen kompakten BIG-Therapie mit 10 Stunden Behandlung überlegen ist.

Bei der BIG-Therapie handelt es sich um ein Training, bei dem in physiotherapeutisch angeleiteter Einzeltherapie sehr intensiv repetitiv großamplitudige Bewegungen eingeübt werden. Die Grundlagen sind dem "Lee Silverman Voice Treatment" entnommen, einem in klinischen Studien wiederholt als wirksam erwiesenen Verfahren, bei dem während einer auf vier Wochen begrenzten Therapie die hypophone Stimme bzw. die hypokinetischen Bewegungsmuster durch bewusste Durchführung in großer Lautstärke bzw. großer Amplitude wieder "rekalibriert" werden sollen.

Die vorliegende zweite Berliner BIG-Studie schlossen insgesamt 34 Parkinson-Patienten, die prospektiv randomisiert einer Behandlungsgruppe von 10 Stunden Einzeltherapie innerhalb von zwei Wochen oder 16 Stunden Einzeltherapie innerhalb von vier Wochen zugewiesen wurden, ab. Der primäre Studienendpunkt – der motorische Teil des Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) zwölf Wochen nach Therapieabschluss - wurde von einem für Therapiegruppe und Messzeitpunkt verblindeten Rater mittels aufgezeichneter Videos bewertet. Zu zwei Zeitpunkten vor Therapiebeginn sowie unmittelbar nach Therapieabschluss und zwölf Wochen später wurden neben dem UPDRS III als sekundäre Studienendpunkte die Gehstrecke in 6 min., die Schrittgröße bei einer in selbst gewähltem Tempo absolvierten Gehstrecke von 20 m, Schrittzahl und Geschwindigkeit für eine Gehstrecke von 10 m, der Box and Blocks Test zur Messung der Handmotorik und Timed Up and Go (TUG) gemessen. Außerdem wurden die Studienteilnehmer jeweils vor und nach Therapie zu ihrer Lebensqualität (anhand des aus 39 Fragen bestehenden Parkinson-Disease- Questionnaire, PDQ39) und der Änderung des globalen klinischen Befindens (Clinical Global Impression of Change, CGI-C) befragt. Computergestützte Reaktionstests vor und unmittelbar nach der Therapie sollten Veränderungen der Kognition feststellen.

Die zweifaktorielle ANOVA des primären Endpunktes UPDRS III ($p < 0,001$) zeigt, dass ein signifikanter Visiteneffekt vorliegt, sich also die motorischen Scores nach Therapie vom Ausgangswert vor Therapie unterscheiden und ein für die einzelnen Patienten spürbares Ausmaß erreichen. Die Wirksamkeit der Methode konnte in der Untersuchung eindeutig belegt werden. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen bezüglich der Motorik

war jedoch gering. Die Hypothese der Studie, dass die vierwöchige Standard Therapie einer kompakten Form in zwei Wochen überlegen ist, konnte somit anhand der motorischen Messwerte nicht gezeigt werden.

Jedoch gaben in der Selbsteinschätzung mittels CGI-C (Veränderung des globalen klinischen Befindens) die Patienten, die die Standard-BIG-Therapie absolviert hatten zu 70,6 % eine deutliche oder sehr deutliche Besserung an, während die Patienten mit zweiwöchiger Therapie nur zu 17,6 % eine so ausgeprägte Besserung bekundeten ($p < 0,005$, Fisher's exact test). Eine mögliche Deutung der Ergebnisse ist, dass in der Gruppe mit längerer Therapie eine unbewusste Veränderung der Bewegungen in den Alltagsaktivitäten erreicht und hierdurch die Zufriedenheit gesteigert werden konnte. Die Gruppe mit kürzerer Therapiedauer war möglicherweise zwar in der Testsituation in der Lage, das Gelernte anzuwenden, nicht jedoch in den Alltagssituationen. Daher war in dieser Gruppe die Zufriedenheit mit den Therapieerfolgen geringer. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zusätzlich durch die längere Zuwendung durch den Therapeuten eine größere Zufriedenheit in der Gruppe mit Standard-Therapie erreicht wurde.

Die Entwicklung einer Parkinson-Demenz hat enorme Auswirkungen für Patienten und Angehörige, denn sie geht häufig mit Halluzinationen, schlechterer Medikamenten-Verträglichkeit, Stürzen, einer verminderten Lebensqualität für Betroffene und Pflegende und schließlich Einweisung in ein Pflegeheim einher. Es ist daher von höchster Relevanz, Therapien zu entwickeln, die kognitive Beeinträchtigungen so lange wie möglich aufhalten oder mindern können. Die Auswirkungen der in unserer Studie durchgeführten BIG-Therapie auf die kognitiven Tests waren in der Gruppe mit zweiwöchigem Training gering ausgeprägt und inkonsistent. In der Gruppe, die die vierwöchige BIG-Therapie erhielt, zeigte sich ein Trend zur Besserung der Reaktionszeiten, es wurde jedoch nur in einem einzigen Untertest (einfache visuelle Aufmerksamkeit) statistische Signifikanz erreicht. Dies deutet auf eine positive Wirkung von sportlicher Betätigung auf die Kognition hin. Weitere Studien über einen längeren Zeitraum sind notwendig, um dies zu belegen.

Literatur

Aarsland D, Bronnick K, Alves G, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 928-930.

Aarsland D, Bronnick K, Larsen J P, et al. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009; 72: 1121-1126.

Aarsland D, Larsen J P, Karlsen K, et al. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregivers distress. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999; 14: 866-74.

Aarsland D, Larsen J P, Tandberg E, et al. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am geriatr Soc*. 2000; 48: 938-942.

Aarsland D, Perry R, Brown A, et al. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005; 58: 773-776.

Aarts E, Roelofs A, Franke B, et al. Striatal dopamine mediates the interface between motivational and cognitive control in humans: evidence from genetic imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1943-1951.

Ahlskog J E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011; 77: 288-294.

Alcalay R N, Gu Y, Mejia-Santana H, et al. The Association between Mediterranean Diet Adherence and Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2012; 27: 771-774.

Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 65: 1436-1441.

Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar H J, et al. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD005381.

Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med*. 2010; 3: 24 (open access article).

Ávila A, Cardona X, Martín-Baranera M, et al. Impulsive and compulsive behaviours in Parkinson's disease: a one-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 2011; 310: 197-201.

Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24: 1641-1649.

Bastiaens J, Dorfman B J, Christos P J, et al. Prospective Cohort Study of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2013; 28: 327-333.

Baudrexel S, Klein J C, Deichmann R, et al. Innovative MRT-Verfahren bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. *Nervenarzt* 2010; 81: 1180-1188.

Behnke S, Schröder U, Berg D. Transcranial Sonography in the Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *International review of Neurobiology* 2010; 90: 93-106.

Berg D, Behnke S, Walter U. Application of Transcranial Sonography in Extraparamidal Disorders: Updated Recommendations. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 12-19.

- Berg D, Steinberger J D, Olanow C W, et al. Milestones in magnetic resonance imaging and transcranial sonography of movement disorders. *Mov Disord* 2011; 26: 979-992.
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.* 1973; 20: 415-455.
- Berry A L, Foltynie T. Gene therapy: a viable therapeutic strategy for Parkinson's disease? *J Neurol* 2011; 258: 179-188.
- Beyer M K, Bronnick K S, Hwang K S, et al. Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 23-28.
- Bliwise D L, Trotti L M, Wilson A G, et al. Daytime Alertness in Parkinson's Disease: Potentially Dose-Dependent, Divergent Effects by Drug Class. *Mov Disord* 2012; 27: 1118-1124.
- Blonder L X, Slevin J T. Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2011; 24: 201-217.
- Boelmans K, Bodamer N C, Suchorska B. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum differentiates corticobasal syndrome from Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16: 498-502.
- Boelmans K, Hols B, Hackius M et al. Brain iron deposition fingerprints in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2012; 27: 421-427.
- Bouwman A E P, Vlaar A M M, Sculijes K, et al. Transcranial Sonography for the Discrimination of Idiopathic Parkinson's Disease from the Atypical Parkinsonian Syndromes. *Int rev Neurobiol* 2010; 90: 121-146.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24: 197-211.
- Braak H, Del Tredici K. Pathophysiologie des sporadischen Morbus Parkinson. *Fortschr Neurol Psychiat* 2010; 78 (Suppl 1): S2-S4.
- Braak H, Rüb U, Steur J, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1404-1410.
- Buchmann A S, Boyle P A, Yu L, et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology.* 2012; 78: 1323-1329.
- Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 225-233.
- Cano de la Cuerda R, Pérez de la Heredia M, Miangolarra-Page J C, et al. Is there muscular weakness in Parkinson's disease? *Am J Phys Med Rehabil.* 2010; 89: 70-76.
- Caslake R, Taylor K, Scott N, et al. Age-, gender-, and socioeconomic status-specific incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in North East Scotland: The PINE study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 515-521.
- Ceballos-Baumann A, Ebersbach G. Neuropsychiatrische Störungen bei der Parkinson-Erkrankung. *Nervenheilkunde* 2012; 31: 915-921.

- Chen H, Zhang S M, Schwarzschild M A, et al. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64: 664-669.
- Cheng H C, Ulane C M, Burke R E. Clinical Progression in Parkinson Disease and the Neurobiology of Axons. *Ann Neurol* 2010; 67: 715-725.
- Cho Z H, Oh S H, Kim J M, et al. Direct visualisation of Parkinson's disease by in vivo human brain imaging using 7.0 T magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 2011; 26: 713-718.
- Cnyrim C D, Kupsch A, Ebersbach G, Hoffmann K T. Diffusion Tensor Imaging in Idiopathic Parkinson's Disease and Multisystem Atrophy (Parkinsonian Type). *Neurodegener Dis*. 2013; May Epub ahead of print.
- Colcombe S J, Erickson K I, Scalf P E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1166-1170.
- Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan S S, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain* 2011; 134: 1493-1505.
- Cools R, Barker R A, Sahakian B J, et al. Enhanced or Impaired Cognitive Function in Parkinson's Disease as a Function of Dopaminergic Medication and Task Demands. *Cereb Cortex* 2001; 11: 1136-1143.
- Corcus D M, Robichaud J A, David F J, et al. A Two-Year Randomized Controlled Trial of Progressive Resistance Exercise for Parkinson's Disease. *Move Disord* 2013; doi: 10.1002/mds.25380. ahead of print.
- Cruise K E, Bucks R S, Loftus A M, et al. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 13-19.
- Demirici M, Grill S, Mc Shane L, et al. A Mismatch Between Kinesthetic and Visual Perception in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 781-788.
- 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.
- Diamond S, Markham C H, Hoehn MM, et al. Effect of age of onset on progression and mortality in Parkinson's disease. *Neurology*. 1989; 39: 1187-90.
- Diener H C, Weimar C (Hrsg.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5. Aufl. 2012 Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Djamshidian A, Cardoso F, Grosset D, et al. Pathological Gambling in Parkinson's Disease – A Review of the Literature. *Movement disorders* 2001; 26: 1976-1984.
- Domellöf M E, Elgh E, Forsgren L. The Relation Between Cognition and Motor Dysfunction in Drug-Naive Newly Diagnosed Patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2183-2189.
- Draganski B, Gaser C, Busch V, et al. Changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004; 427: 311-312.
- Draganski B, Kherif f, Klöppel S, et al. Evidence for Segregated and Integrative Connectivity Patterns in the Human Basal Ganglia. *J Neurosci* 2008; 28: 7143-7152.
- Dromey L, Ramig L O, Johnson A B, et al. Phonatory and articulatory changes associated with increased vocal intensity in Parkinson disease: a case study. *J Speech Hear Res* 1995; 38: 751-764.

- Dubois B, Pillon B, Lhermitte F, et al. Cholinergic Deficiency and Frontal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 117-121.
- Durif F, Debilly B, Galitzky M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2004; 62: 381-388.
- Ebersbach A. BIG Training bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung. Dissertation. 2011.
- Ebersbach G. Halluzinationen und Psychose bei der Parkinson-Erkrankung. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 709-716.
- Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, et al. Comparing exercise in Parkinson's disease – the Berlin LSVT ® BIG study. *Mov Disord* 2010; 25: 1902-1908.
- Ebersbach G, Ebersbach A, Kusch M, et al. Improvement of reaction time after physical exercise in Parkinson's disease – Data from the Berlin BIG study. 2012; ahead of print.
- Ebersbach G, Hahn K, Lorrain M et al. Tolcapone improves sleep in patients with advanced Parkinson's disease (PD). *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: e125-128.
- Edwards JD, Hauser R A, O'Connor M L, et al. Randomized trial of cognitive speed of processing training in Parkinson disease. *Neurology* 2013; 81: 1284-1290.
- Ehrt U, Broich K, Larsen J P, et al. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 160-165.
- Ellis T, Cavanaugh J T, Earhart G M, et al. Factors associated with exercise behavior in people with Parkinson disease. *Phys Ther* 2011; 91: 1838-1848.
- Erro R, Picillo M, Vitale C, et al. Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 14-17.
- Evans A, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's Disease: Its Relation to the Dopamine Dysregulation Syndrome. *Mov Disord*. 2004; 19: 397-405.
- Evans A H, Lawrence A D, Potts J, et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1570-1574.
- Factor S A, Friedman J H, Lannon M C, et al. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord*. 2001; 16: 135-139.
- Farley B G, Fox C M, Ramig L O, et al. Intensive Amplitude-specific Therapeutic Approaches for Parkinson's Disease. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2008; 24: 99-114.
- Felix K, Gain K, Pavia E, et al. Upper Extremity Motor Learning among Individuals with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Evaluating Movement Time in Simple Tasks. *Parkinsons Dis* 2012; 2012: 589152.
- Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2011; 77: 875-882.
- Fernandez H H, Friedman J H. Punding on L-Dopa. *Mov Disord*. 1999; 14: 836-838.
- Fertl E, Doppelbauer A, Auff, E. Physical activity and sports in patients suffering from Parkinson's disease in comparison with healthy seniors. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 5: 157-161.

Fil A, Cano-de-la-Cueda R, Munoz-Hellín E, Vela L, et al. Pain in Parkinson disease: A review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 285-294.

Filippin N T, da Costa P H, Mattioli R. Effects of treadmill-walking with additional body load on quality of life in subjects with Parkinson's disease. *Rev Bras Fisioter*. 2010 14: 344-350.

Fisher B E, Wu A D, Salem G J, et al. The Effect of Exercise Training in Improving Motor Performance and Corticomotor Excitability in Persons With Early Parkinson's Disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 1221-1229.

Flensburg Damholdt M, Shevlin M, Borghammer P, et al. Clinical heterogeneity in Parkinson's disease revisited: a latent profile analysis. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 311-318.

Flöel A, Ruscheweyh R, Krüger K, et al. Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? *Neuroimage*. 2010; 49: 2756-2763.

Follett K, Weaver F M, Stern M, et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *J Engl J Med* 2010; 362: 2077-2091.

Foltyne T, Brayne C E G, Robbins T W, et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127: 550-560.

Forkmann T, Scherer A, Boecker M, et al. The clinical global impression scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 83 (Epub).

Fox C, Ebersbach G, Raming L, et al. LSVT LOUD and LSVT BIG: Behavioral Treatment Programs for Speech and Body Movement in Parkinson Disease. *Parkinsons Dis*. 2012; 2012: 391946. doi: 10.1155/2012/391946.

Fox S H, Katzenschlager R, Lim S Y, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl 3: S2-S41.

Frank M J, Samanta J, Moustafa A A, et al. Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism. *Science* 2007; 318: 1309-1312.

Freed C R, Greene P E, Breeze R E, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-719.

Gaenslen A, Berg D. Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *International review of Neurobiology* 2010; 90: 81-92.

Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. Milestones in PD genetics. *Movement Disorders* 2011; 26: 1042-1048.

Gelder van B M, Tijhuis M A R, Kalmijn S, et al. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men. *Neurology* 2004; 63: 2316-2321.

Geser F, Wenning GK, Poewe W et al. How to Diagnose Dementia With Lewy Bodies: State of the art. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl.12: S11-S20.

Gibb W R G, Lees A J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 745-752.

Giladi N, Mc Dermott M P, Fahn S, et al. Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712-1721.

- Gilman S, Wenning G K, Low P A, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-676.
- Giovanni G, O'Sullivan J D, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423-428.
- Godau J, Hussl A, Lolekha P, et al. Neuroimaging: Current Role in Detecting Pre-Motor Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2012; 27: 634-643.
- Goetz C G, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; 20: 523-539.
- Gorell J M, Peterson E L, Rybicki B A, et al. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 217: 169-174.
- Gröger A, Chadzynski G, Godau J, et al. Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging in the substantia nigra of healthy controls and patients with Parkinson's disease. *Eur Radiol* 2011; 21: 1962-1969.
- Ha A D, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27(4): 485-491.
- Hahn K, Ebersbach G. Sonographic assessment of urinary retention in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20: 1499-1502.
- Hanganu A, Bedetti C, Jubault T, et al. Mild Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease Is Associated With Increased Cortical Degeneration. *Mov. Disord.* 2013 ahead of print.
- Hariri A R, Brown S M, Williamson D E, et al. Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity. *J Neurosci* 2006; 26: 13213-13217.
- Hauser R A, Auinger P, Parkinson Study Group. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 813-818.
- Hely M A, Morris J G L, Reid W G J, et al. Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: Non-L-Dopa-Responsive Problems Dominate at 15 Years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-199.
- Hely M A, Reid W G J, Adena M A, et al. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The Inevitability of Dementia at 20 Years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-844.
- Herd C P, Tomlinson C L, Deane K H, et al. Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD002814
- Heyn P, Abreu B C, Ottenbacher K J. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1694-1704.
- Hilker R, Benecke R, Deuschl G, et al. Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. *Nervenarzt* 2009; 80: 646-655.
- Hindle J V, Petrelli A, Clare L, et al. Nonpharmacological Enhancement of Cognitive Function in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord* 2013; Feb 20. doi: 10.1002/mds.25377.
- Hoehn M M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967; 17: 427-442.
- Holford N H G, Nutt J G. Modeling Parkinson's disease clinical trials. *Mov Disord* 2011; 26: 569-577.

- Housden C R, O'Sullivan S S, Joyce, E M, et al. Intact Reward Learning but Elevated Delay Discounting in Parkinson's Disease Patients With Impulsive-Compulsive Spectrum Behaviours. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2155-2164.
- James B D, Wilson R S, Barnes L L, et al. Late-life social activity and cognitive decline in old age. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011; 17: 998-1055.
- Janvin CC, Larsen J P, Aarsland D, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.* 2006; 21: 1343-1349.
- Jellinger K A. Neuropathology of Sporadic Parkinson's Disease: Evaluation and Changes of Concepts. *Mov Disord* 2012; 27: 8-30.
- Jost W H, Bergmann L. Klinische Daten zur retardierten Formulierung von Ropinirol. *Fortschr Neurol Psychiat* 2010; 78 (Suppl. 1): S20-S24.
- Jung Kang U, Auinger P. Activity enhances dopaminergic long-duration response in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1146-1149.
- Kalia L V, Brotchie J M, Fox S H. Novel Nondopaminergic Targets for Motor Features of Parkinson's Disease: Review of Recent Trials. *Mov Disord.* 2013; 28: 131-144.
- Kalinderi K, Fidani L, Katsarou Z, et al. Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. *Int J Clin Pract.* 2011; 65: 1289-1294.
- Karp A, Paillard-Borg S, Wang H X, et al. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 21: 65-73.
- Kashihara K, Imamura T. Amantadine may reverse punding in Parkinson's disease -observation in a patient. *Mov Disord* 2008; 23: 129-130.
- Kassubek J, Büttner T, Reichmann H. Stellenwert von MAO-Inhibitoren und NMDA-Antagonisten in der Therapie des Morbus Parkinson. *Fortschr Neurol Psychiat* 2010; 78 (Suppl 1): S34-S36.
- Katzenschlager R, Goerlich K S, van Eimeren T. Repetitive impulsassozierte Verhaltensstörungen beim Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 2012; 83: 1582-1589.
- Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71: 474-480.
- Kehagia A A, Barker R A, Robbins T W. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010a; 9: 1200-1213.
- Kehagia A A, Murray G K, Robbins T W. Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2010b; 20: 199-204.
- Keus S H, Bloem B R, Hendriks E J, et al. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007; 22: 451-460.
- Keus S H, Munneke M, Nijkrake M, et al. Physical Therapy in Parkinson's Disease: Evolution and Future Challenges. *Mov Disord* 2009; 24: 1-14.
- Kleim J A, Hogg T M, VandenBerg P M, et al. Cortical Synaptogenesis and Motor Map Reorganization Occur during Late, But Not Early, Phase of Motor Skill Learning. *J Neurosci* 2004; 24: 628-633.

- Koller W., Kase S. Muscle strength testing in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1986; 25: 130-133.
- Kudlicka A, Clare L, Hindle J V. Executive functions in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2011; 26: 2305-2315.
- Kupsch A, Trottenberg T, Bremen D. Levodopa therapy with entacapone in daily clinical practice: results of a post-marketing surveillance study. *Curr Med Opin*. 2004; 20: 115-120.
- Kurlan R, Rubin A J, Miller C, et al. Duodenal delivery for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observaions. *Ann Neurol* 1986; 20: 262-265.
- Kuroda K, Tatara K, Takatorige T, et al. Effect of physical exercise on mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 55-59.
- Kwakkel G, de Goede C J, van Wegen EE. Impact on physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 3: S478-487.
- Larsen J P, Boas J, Erdal J E, et al. Does selegiline modyfy the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-year study. *Eur J Neurol* 1999; 6: 539-547.
- Larson E B, Wang L, Bowen J D, et al. Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 73-81.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58: 498-504.
- Lautenschlager N T, Cox K L, Flicker L, et al. Effect of Physical Activity on Cognitive Function in older Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA* 2008; 300: 1027-1037.
- Lehéricy S, Sharman M A, Dos Santos C L, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Substancia Nigra in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2012; 27: 822-830.
- Lemke M R, Brecht H M, Koester J, et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 248: 266-270.
- Leonardi M, Raggi A, Pagani M, et al. Relationships between disability, quality of life and prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012; 18: 35-39.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A et al. Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation for Severe Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 1995; 10: 672-674.
- Lin C H, Sullivan K J, Wu A D, et al. Effect of task practice order on motor skill learning in adults with Parkinson disease: a pilot study. *Phys Ther* 2007; 87: 1120-1131.
- Liotti M, Ramig L O, Vogel D, et al. Hypophonia in Parkinson's disease. Neuroal correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*. 2003; 60: 432-440
- Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology* 1996; 47: 1-9.
- Liu R, Guo X, Park Y, et al. Caffeine Intake, Smoking, and Risk of Parkinson Disease in Men and Women. *Am J Epidemiol*. 2012; 175: 1200-1207.
- Longoni G, Agosta F, Kostic V S, et al. MRI Measurements of Brainstem Structures in Patients with Richardson's Syndrome, Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism, and Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2011; 26: 247-255.

- Ma Y, Feigin A, Dhawan V, et al. Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism: a PET study. *Ann Neurol* 2002; 52: 628-634.
- Ma Y, Tang C, Chaly T, et al. Dopamine cell implantation in Parkinson's disease: long-term clinical and (18)F-FDOPA PET outcomes. *J Nucl Med* 2010; 51: 7-15.
- Mak M K Y, Hui-Chan C W Y. Cued Task-Specific Training is Better Than Exercise in Improving Sit-to-Stand in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2008; 23: 501-509.
- Mallien G. Explorative multizentrische Querschnittsstudie zur Diagnostik der Dysarthrie bei Progressiver Supranukleärer Blickparese – PSP. Dissertation 2012.
- Marks B L, Madden D J, Bucur B, et al. Role of aerobic fitness and aging on cerebral white matter integrity. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1097: 171-174
- Mascalchi M, Vella A, Ceravolo R. Movement Disorders: Role of Imaging in Diagnosis. *J Magnetic Resonance Imaging* 2012; 35: 239-256.
- Massey L A, Micallef C, Paviour D C, et al. Conventional Magnetic Resonance Imaging in Confirmed Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 2012; 27: 1754-1762.
- Mattis P J, Tang C C, Ma Y, et al. Network correlates of the cognitive response to levodopa in Parkinson disease. *Neurology* 2011; 77: 858-865.
- 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.
- Menke R A, Scholz J, Miller K L, et al. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative and DTI study. *Neuroimage* 2009; 47: 435-441.
- Menza M, Dobkin R D, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology.* 2009; 72: 886-892.
- Miah I P, Dubbelink K T O, Stoffers D, et al. Early-stage cognitive impairment in Parkinson's disease and the influence of dopamine replacement therapy. *European Journal of Neurology* 2012; 19: 510-516.
- Milber J M, Noorigian J V, Morley J F, et al. Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 79: 2307-2314.
- Miller D I, Taler V, Davidson P S R, et al. Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiology of Aging* 2012; 33: 622.e29-622.e43 (Epub).
- Miller K J, Siddarth P, Gaines J M, et al. The Memory Fitness Programm: Cognitive Effects of a Healthy Aging Intervention. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20: 514-523.
- Montastruc J L, Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, et al. Long-term mortality results of the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 511-514.
- Morley J F, Xie S X, Hurtig H I, et al. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 512-518.
- Morris M E, Ianssek 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, Insek R, Matyas T A, et al. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 1996; 119: 551-568.
- Morris S, Morris M E, Insek R. Reliability of Measurements Obtained With the Timed "Up and Go" Test in People With Parkinson Disease. *Physical Therapy* 2001; 81: 810-818.
- Muslimovic D, Post B, Speelman J D, et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1239-1245.
- Muslimovic D, Post B, Speelman J D, et al. Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 2887-2897.
- Muslimovic D, Post B, Speelman J D, et al. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 2241-2247.
- Naismith S L, Mowszowski L, Diamond K, et al. Improving Memory in Parkinson's Disease: A Healthy Brain Ageing Cognitive Training Program. *Mov Disord* 2013; Apr doi: 10.1002/mds.25457.
- Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson R G, et al: The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 2001; 124: 1438-1449.
- Nebe A, Ebersbach G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24: 1233-1237.
- Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D et al. Chronic Pain in Parkinson's Disease: The Cross-Sectional French DoPaMiP Survey. *Mov Disord*. 2008; 23: 1361-1369.
- Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2006; 129: 2679-2687.
- Nierenberg M J, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006; 21: 524-529.
- van Nimwegen M, Speelman A D, Hofman-van Rossum E J, et al. Physical inactivity in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258: 2214-2221.
- Nussbaum M, Treves T A, Inzelberg R, et al. Survival in Parkinson's disease: the effect of dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 1998; 4: 179-181.
- Obeso J A, Rodríguez-Oroz M C, Benitez-Temino B, et al. Functional Organization of the Basal Ganglia: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2008; 23 (Suppl 3): S548-S559.
- Oertel W H, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide Versus Levodopa Monotherapy in Early Parkinson's Disease Patients: The PELMOPET Study. *Mov Disord* 2006; 21: 343-353.
- Okun M S, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and Mood in Parkinson's Disease in Subthalamic Nucleus versus Globus pallidus Interna Deep Brain Stimulation: The COMPARE Trial. *Ann Neurol* 2009; 65: 586-595.
- Olanow C W. Can we achieve neuroprotection with currently available anti-parkinsonian interventions? *Neurology* 2009; 72 (Suppl 2): S59-S64.
- Palacios N, Xiang G, McCullough M L, et al. Caffeine and Risk of Parkinson's Disease in a Large Cohort of Men and Women. *Mov Disord* 2012; 27: 1276-1282.

- Palhagen S, Heinonen E, Hägglund J, et al. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1200-1206.
- París A P, Saleta H G, de la Cruz Crespo Maraver M, et al. Blind Randomized Controlled Study of the Efficacy of Cognitive Training in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1251-1258.
- Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease: The TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002; 59: 1937-1943.
- Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 563-570.
- Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I, et al. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*. 2008; 115: 399-407.
- Pavese N. PET studies in Parkinson's disease motor and cognitive dysfunction. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012; 18 S1: S96-S99.
- Peeraully T, Young M-H, Chokroverly S, et al. Sleep and Parkinson's Disease: A Review of Case-Control Polysomnography Studies. *Mov Disord* 2012; 27: 1729-1734.
- Pellecchia M T, Barone P, Vicidomini C, et al. Progression of striatal and extrastriatal degeneration in multiple system atrophy: A longitudinal diffusion weighted MR study. *Mov Disord* 2011; 26:1303-1309.
- Pendt L K, Reuter I, Müller H. Motor skill learning, retention, and control deficits in Parkinson's disease. *PloS One* 2011; 6: e21669.
- Péran P, Cherubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain* 2010; 133: 3423-3433.
- Perju-Dumbrava L D, Kovacs G G, Pirker S, et al. Dopamine transporter imaging in autopsy-confirmed Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2012; 27: 65-71.
- Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol*. 1998; 245 (Suppl. 1): S10-S14.
- Petzinger G M, Fisher B E, Mc Ewen S, et al. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 716-726.
- Petzinger G M, Fisher B E, Van Leeuwen J E, et al. Enhancing Neuroplasticity in the Basal Ganglia: The Role of Exercise in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2010; Suppl 1: S141-S145.
- Pierelli F, Adipietro A, Soldati G, et al. Low dosage clozapine effects on L-dopa induced dyskinesias in parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand*. 1998; 97: 295-299.
- Podsialdo D, Richardson S. The timed "Up &Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 142-148.
- Pollak P, Tison F, Rascol O, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 689-695.
- Pondal M, Marras C, Miyasaki J, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 130-135.

- Possin K L, Kang G A, Guo C, et al. Rivastigmine Is Associated With Restoration of Left Frontal Brain Activity in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2013 Jul doi: 10.1002/mds.25575 ahead of print.
- Postuma R B, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying Prodromal Parkinson's Disease: Pre-Motor Disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2012; 27: 617- 626.
- Qin Z, Zhang L, Sun F, et al. Health related quality of life in early Parkinson's disease: Impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15: 767-771.
- Quik M, Perez X A, Bordia T. Nicotine as a Potential Neuroprotective Agent for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2012; 27: 947-957.
- Rahman S, Griffin H J, Quinn N P, et al. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 2008; 23: 1428-1434.
- Ramig L O, Sapir S, Countryman S, et al. Intensive voice treatment (LSVT®) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 493-498.
- Ransmayr G, Wenning GK, Seppi K et al. Demenz mit Lewy Körperchen. *Nervenarzt* 2000; 71: 929-935.
- Rascol O, Lozano A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease Therapeutics. *Mov Disord*. 2011; 26: 1072-1082.
- Ravina B, Camicioli R, Como P G, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 69: 342-347.
- Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature* 2010; 11: 760-772.
- Reichmann H, Schneider C, Löhle M. Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15 S3: S87-S92.
- Reijnders J S, Ehrt U, Weber W E, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-189.
- Respondek G, Decker S, Steinmeyer L. Differentialdiagnosen der Parkinson-Krankheit: aktuelle Konsensuskriterien und Ausblicke. *Fortschr Neurol Psychiat* 2010; 78 (Suppl. 1): S8-S15.
- Reuter I, Ebersbach G. Effektivität von Sport bei M. Parkinson. *Akt Neurol* 2012; 39: 236-247.
- Reuter I, Mehnert S, Leone P et al. Effects of a Flexibility and Relaxation Programme, Walking and Nordic Walking in Parkinson's disease. *J Aging Res* 2011; 2011: 232473. doi: 10.4061/2011/232473.
- Reuter I, Mehnert S, Sammer G, et al. Efficacy of a Multimodal Cognitive Rehabilitation Including Psychomotor and Endurance Training in Parkinson's Disease. *J Aging Res* 2012; doi: 10.1155/2012/235765.
- Ridgel A L, Kim C H, Fickes E J, et al. Changes in executive function after acute bouts of passive cycling in Parkinson's disease. *J Aging Phys Act*. 2011; 19: 87-98.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257: 1073-1082.

- deRijk M C, Breteler M M B, Graveland G A, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45: 2143-2146.
- Rodriguez-Oroz M C, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1128-1139.
- Rolheiser T M, Fulton H G, Good K P, et al. Diffusion tensor imaging and olfactory identification testing in early-stage Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258: 1254-1260.
- Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3: CD006504.
- Rovio S, Spulber G, Nieminen L J, et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiology of Aging* 2010; 31: 1927-1936.
- Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, et al. Physical activity and memory functions: An interventional study. *Neurobiology of Aging* 2011; 32: 1304-1319.
- Sabbagh M N, Adler C H, Lahti T J, et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 295-297.
- Sammer G, Reuter I, Hullmann K, et al. Training of executive functions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 248: 115-119.
- Sánchez-Ferro Á, Benito-Léon J, Louis E D, et al. Rate of Cognitive Decline in Premotor Parkinson's Disease: A Prospective Study (NEDICES). *Mov Disord* 2013; 28: 161-168.
- Schapira A H V, McDermott M P, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 747-755.
- Scherfler C, Schocke M F, Seppi K, et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129 (Pt2): 538-542.
- Schocke M F H, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted imaging differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002; 58: 575-580.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N P. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross sectional study. *The Lancet* 1999; 354: 1771-1775.
- Schrag A, Sampaio C, Counsell N, et al. Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2006; 21: 1200-1207.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26, Suppl 3: S42-80.
- Shannon K M, Bennett J P, Jr., Friedman J H. 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.
- Sharabi Y, Goldstein D S. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011; 310: 123-128.
- Shulman L M, Gruber-Baldini A L, Anerson K E, et al. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol* 2010; 67: 64-70.

Shulman L M, Katzel L I, Ivey F M, et al. Randomized Clinical Trial of 3 Types of Physical Exercise for Patients With Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2013; 70: 183-190.

Sinfiorani E, Banchieri L, Zucchella C, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson´s disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004; Suppl: 387-391.

Sittinronnarit G, Ames D, Bush A I, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31: 173-178.

Soh S E, Morris M E, McGinley J L. Determinants of health-related quality of life in Parkinson´s disease: A systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders* 2011; 17: 1-9.

Spielman J, Ramig L O, Mahler L, et al. Effects of an extended version of the lee silverman voice treatment on voice and speech in Parkinson´s disease. *Am J Speech Lang Pathol* 2007; 16: 95-107.

Speelman A D, van de Warrenburg B P, van Nimwegen M, et al. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol* 2011; 12: 528-534.

Steiner B, Witte V, Flöel A. Lebensstil und Kognition. Was wissen wir über das alternde und neurodegenerativ veränderte Gehirn? *Nervenarzt* 2011; 82: 1566-1577.

Stocchi F, Rascol O, Kiebertz et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68: 18-27.

Stoessel A J, Brooks D J, Eidelberg D. Milestones in Neuroimaging. *Mov Disord* 2011; 26: 968-978.

Storch A, Schneider C, Ebersbach G, et al. Depression beim idiopathischen Parkinson-Syndrom – Teil 2: Therapie und Management. *Fortschr Neurol Psychiat* 2010; 78: 456-467.

Strutt A M, Simpson J, Jankovic J et al. Changes in cognitive-emotional and physiological symptoms of depression following STN-DBS for the treatment of Parkinson´s disease. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1525-1531.

Tanaka K, Quadros A C Jr, Santos R F, et al. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson´s disease. *Brain Cogn* 2009; 69: 435-441.

Tanner C, Ross G W, Jewell S A, et al. Occupation and Risk of Parkinsonism: A Multicenter Case-Control Study. *Arch Neurol* 2009; 66: 1106-1113.

Teune L K, Bartels A L, de Jong B M, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases *Mov Disord* 2010; 25: 2395-2404.

Thomas A, Bonanni L, Gambi F, et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010; 68: 400-404.

Tomlinson C L, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson´s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 8: No. CD002817.

Tredici, K D, Braak H. Lewy Pathology and Neurodegeneration in Premotor Parkinson´s Disease. *Mov Disord* 2012; 27: 597-607.

Tripoliti E, Strong L, Hickey F, et al. Treatment of dysarthria following subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson´s disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2434-2436.

- Uc E Y, McDermott M P, Marder K S, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology*. 2009; 73: 1469-1477.
- Uitti R J. Treatment of Parkinson`s disease: focus on quality of life issues. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012; 18 (Suppl 1): S34-S36.
- Umemura A, Oka Y, Yamamoto K, et al. Complications of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson´s disease. *Neurol Med Chir* 2011; 51: 749-755.
- Vaillancourt D E, Spraker M B, Prodoehl J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72: 1378-1384.
- Vercambre M N, Grodstein F, Manson JA E, et al. Physical Activity and Cognition in Women With Vascular Conditions. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1244-1250.
- Vergani F, Landi A, Pirillo D, et al. Surgical, medical, and hardware adverse events in a series of 141 patients undergoing subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease. *World Neurosurg* 2010; 73: 338-344.
- Visser, M, van Rooden S M, Verbaan D, et al. A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson´s disease. *J Neurol* 2008; 255: 1580-1587.
- Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger U M. Physical and motor fitness are both related to cognition in old age. *Eur J Neurosci*. 2010; 31: 167-176.
- Voges J, Hilker R, Botzel K, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007; 22: 1486-1489.
- Voges J, Koulouskakis A, Sturm V. Deep brain stimulation for Parkinson´s disease. *Acta Neurochir Suppl*. 2007; 97 (Pt2): 171-184.
- Voon V, Pessiglione M, Brezing C, et al. Mechanisms Underlying Dopamine-Mediated Reward Bias in Compulsive Behaviours. *Neuron* 2010; 65: 135-142.
- Voon V, Potenza M N, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviours in Parkinson´s disease. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 484-492.
- Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, et al. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol*. 2011; 11: 117.
- Voss M W, Prakash R S, Erickson K I, et al. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 32. doi: 10.3389/fnagi.2010.00032.
- Vu T C, Nutt J G, Holford N H G. Disease progress and response to treatment as predictors of survival, disability, cognitive impairment and depression in Parkinson´s disease. *BJCP* 2012; 74: 284-295.
- Wakabayashi K, Mori F, Tanji K, et al. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 1-12.
- Wannath-Metz M, Naumann M, Csoti I, et al. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2001; 58: 1076-1079.

- Weintraub D, Koester J, Potenza M N, et al. Impulsive control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589-595.
- Weintraub D, Sohr M, Potenza M N, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol* 2010; 68: 963-968.
- Wenning G K, Colosimo C, Geser F, et al. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 93-103.
- Weuve J, Kang J H, Manson J A E, et al. Physical Activity, Including Walking, and Cognitive Function in Older Women. *JAMA* 2004; 292: 1454-1461.
- Weuve J, Press D Z, Grodstein F, et al. Cumulative Exposure to Lead and Cognition in Persons With Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2013; 28: 176-182.
- Williams-Gray C H, Evans J R, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132: 2958-2969.
- Wills A-M M, Eberly S, Tennis M, et al. Caffeine Consumption and Risk of Dyskinesia in CALM-PD. *Mov Disord* 2013; 28: 380-383.
- Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 341-348.
- Yaffe K, Fiocco A J, Lindquist K, et al. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the health ABC study. *Neurology*. 2009; 72: 2029-2035.
- Yarnall A, Rochester L, Burn D J. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov disord*. 2011; 26: 2496-2503.
- Zaider T I, Heimberg R G, Fresco D M, et al. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol Med*. 2003; 33: 611-622.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39-46.
- Zgaljardic D J, Borod J C, Foldi N S, et al. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16: 193-210.
- Zhu K, van Hilten J J, Putter H, et al. Risk Factors for Hallucinations in Parkinson's Disease: Results From a Large Prospective Study. *Mov Disord* 2013; 28: 755-762.

7.1. Verzeichnis der Tabellen

1. Tab.1: Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit
2. Tab. 2: Radiologische Verfahren und ihre Zielparameter
3. Tab. 3: Hoehn&Yahr-Stadien
4. Tab. 4: Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht der Studienteilnehmer in Jahren
5. Tab. 5: Anzahl der Probanden im jeweiligen Hoehn&Yahr-Stadium
6. Tab. 6: Mittlere Dopa-Äquivalenzdosis (LED) in mg
7. Tab. 7: UPDRS III-Score
8. Tab. 8: TUG in Sekunden
9. Tab. 9: Benötigte Zeit in Sekunden für eine Gehstrecke von 10 Meter
10. Tab. 10: Anzahl der Schritte für eine Gehstrecke von 10 m
11. Tab. 11: Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten
12. Tab. 12: Schrittlänge, während eine Strecke von 20 Metern zurückgelegt wurde
13. Tab. 13: Summe der innerhalb von 1 Minute beförderten Klötze
14. Tab. 14: Zahl der Punkte im PDQ 39
15. Tab. 15: Veränderung des klinischen globalen Befindens
16. Tab. 16: Mittlere Reaktionszeit in Millisekunden jeweils mit und ohne Warnton.
17. Tab. 17: Mittlere Latenzen in Millisekunden in der geteilten Aufmerksamkeit

7.2. Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Prävalenz der IPS nach Altersgruppe

Abb. 2: Braak-Stadien

Abb. 3: Neurotransmitter und ihr Wirkort

Abb. 4: "Basalganglien-3-Schleifen-Modell"

Abb. 5: Box and Block test

Abb. 6: Visite 1-4 mit Angabe des Zeitpunktes

Abb. 7: Summe des UPDRS III

Abb. 8: Timed Up and Go in Sekunden

Abb. 9: Zeit für eine Gehstrecke von 10 m

Abb. 10: Zahl der Schritte, um 10 Meter zurückzulegen

Abb. 11: Innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Strecke in Metern

Abb. 12: Summe der während 1 Minute beförderten Klötze

Abb. 13: PDQ 39

Abb. 14: Veränderung des CGI-C nach Selbsteinschätzung der Patienten

Abb. 15: Einfache visuelle Aufmerksamkeit

7.3. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BIG	Keine Abkürzung, BIG steht für "groß"
CBD	Cortico Basale Degeneration
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
cm	Zentimeter
COMT	CO-Methyltransferase
CT	Computer Tomographie
GABA	Gamma Amino Buttersäure
IPS	Idiopathische Parkinson Erkrankung
LSVT	Lee Silverman Voice Treatment
MAO-B	Monoamin-Oxidase-B
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MSA-C	Multisystematrophie vom zerebellären Typ
MSA-P	Multisystematrophie vom Parkinson-Typ
PDQ39	Parkinson-Disease-Questionnaire
PET	Positronen Emissions Tomographie
PS	Parkinson Syndrom
PSP	Supranukleäre Blickparese
SPECT	Single Photon Emission Comuted Tomographie
Tab.	Tabelle
TUG	Timed Up and Go
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
vs.	versus

7.4. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. G. Ebersbach, der mich bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie jederzeit kompetent unterstützt und alle Versionen der Arbeit zügig korrigiert hat.

Frau Dr. A. Ebersbach hat mit ihren Erfahrungen aus der vorangegangenen BIG-Studie und ihrer Hilfe bei der Untersuchung der Patienten einen großen Beitrag geleistet.

Der Statistikerin Frau B. Wegner danke ich für die fachkundige Beratung und die umfassende Berechnung der Statistiken.

Dem physiotherapeutischen Team der Klinik für Bewegungsstörung in Beelitz-Heilstätten Frau Rach und Frau Sprock, Herr Kaufhold und Herr Trebs sowie der Physiotherapeutin Frau Unger möchte ich für die engagierte Behandlung der BIG-Patienten danken.

Ohne die unermüdliche und sehr zuverlässige Teilnahme der Patientinnen und Patienten an der BIG-Therapie sowie den Vor- und Nachuntersuchungen wäre diese Studie nicht durchführbar gewesen. Vielen Dank für das Engagement.

Meinen Freundinnen und Freunden Antje, Charlie, Ingo, Kristin, Lilly, Lisa und Mex, die mich beim Verfassen der Arbeit unterstützten, gilt mein herzlichster Dank.

Bei der Deutschen Parkinson-Gesellschaft, durch deren großzügige finanzielle Unterstützung die Studie realisiert werden konnte, bedanke ich mich. Die Gesellschaft hat keinen Einfluss auf die Planung, Realisierung und Auswertung der Studie genommen.

7.5. Curriculum vitae

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

7.6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ute Grust, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „BIG-Therapie bei Parkinson-Erkrankung. Ergebnisse einer des 4-Monats follow-up einer kontrollierten Vergleichsstudie zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den

Ute Grust