



Der Effekt von rhythmisch-auditorischer Stimulation auf das Gehen bei Parkinson-Patienten ein systematisches Review

MASTER THESIS ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

„Master of Science MSc“

im Universitätslehrgang Neurorehabilitationsforschung

von

Andreas Philipp Kacsir

Department für Klinische Medizin
und Präventionsmedizin – Zentrum für Klinische Neurowissenschaften

an der Donau-Universität Krems

Betreuerin:

Univ.-Prof. Dr. Michaela Pinter

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Andreas Philipp Kacsir, geboren am 08.06.1981 in Altstätten SG, Schweiz erkläre,

1. dass ich meine Master Thesis selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient habe,

2. dass ich meine Master Thesis bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,

3. dass ich, falls die Arbeit mein Unternehmen betrifft, meinen Arbeitgeber über Titel, Form und Inhalt der Master Thesis unterrichtet und sein Einverständnis eingeholt habe.

Rebstein, den

Unterschrift

Danksagungen

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Univ.-Prof. Dr. Michaela Pinter für die sofortige Zusage zur Betreuung dieser Arbeit und für die aufgewendete Zeit. Vielen Dank für die konstruktive Unterstützung und die wertvollen Anregungen und Vorschläge.

Die Durchführung der Studie erforderte die Mitwirkung eines unabhängigen Untersuchers. Vielen Dank an dich, Tobias Braun, dass du immer Zeit gefunden hast, mich bei dieser Arbeit zu unterstützen.

Vielen Dank an cand. Dr. Ron Cljisen für die wertvollen Tipps und Tricks bei der Erstellung dieser Arbeit. Für die grammatischen Korrekturen möchte ich mich bei Marianne Wüthrich, Daniel Gebert und Markus Baumann herzlich bedanken.

Vielen Dank an meine Familie und meine Freundin, die mich immer unterstützt haben – während des gesamten Studiums und während der Master-Thesen-Zeit.

Vielen Dank an meine Freunde, die es toleriert haben, dass ich während des Verfassens der Master-Thesis sehr wenig Zeit für sie hatte.

Vielen Dank an Euch alle!

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	ii
Danksagungen.....	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	ix
Hintergrund.....	ix
Zielstellungen	ix
Suchstrategie	ix
Selektionskriterien.....	ix
Sammlung und Datenanalyse	ix
Resultate	ix
Schlüsselwörter	x
Abstract.....	xi
Background.....	xi
Objectives	xi
Search strategy.....	xi
Selection criteria	xi
Data collection and analysis.....	xi
Main results.....	xi
Conclusion.....	xii
Keywords.....	xii
1. Hintergrund.....	13
1.1 Epidemiologie	13
1.2 Erkrankung und Symptome.....	13
1.3 Therapiekonzepte	14
1.3.1 Medikamentöse Therapie	15
1.3.2 Operative Behandlungsverfahren	15
1.3.3 Nichtmedikamentöse Therapie	16
1.3.4 Externe Cues	16
1.3.5 Interne Cues.....	16
1.4 Beschreibung der Intervention	17
1.5 Wie die Intervention funktionieren könnte.....	17
1.6 Frequenzen	18
1.7 Langzeitmessungen und Retention	19
1.8 Die Relevanz dieses systematischen Reviews.....	20
1.9 Fragestellung.....	21
2. Methodik.....	22
2.1 Methode.....	22
2.2 Suchstrategie	22
2.3 Interventionsarten.....	23
2.4 Datenanalyse	23
2.5 Kriterien für den Einschluss der Studien.....	23
2.5.1 Studiendesigns.....	23
2.5.2 Partizipanten	23
2.5.3 Interventionsarten.....	23
2.6 Outcome-Messungen	24
2.6.1 Primärer Outcome.....	24
2.6.2 Funktion und Aktivität der unteren Extremität.....	24

2.6.3 Funktionen und Aktivitäten des Gehens und des dynamischen Gleichgewichts	24
2.7 Suchstrategien für die Bestimmung der Studien	25
2.7.1 Studienselektion	25
2.7.1.1 Andere Quellen	25
2.7.2 Management und Extraktion der Daten	25
2.7.3 Bewertung der Risiken von Bias in den inkludierten Studien	25
2.7.4 Messungen des Interventionserfolges	26
2.7.5 Einheit der Analyse	26
2.7.6 Umgang mit fehlenden Daten	26
2.7.7 Bewertung der Heterogenität	26
2.7.8 Bewertung des Reporting Bias	26
2.7.9 Synthese der Daten	27
2.7.10 Subgruppen-Analyse und Untersuchung der Heterogenität	27
3. Resultate	28
3.1 Beschreibung der Studien	28
3.2 Resultate der Suche	28
3.2.1 Flussdiagramm	29
3.3 Inkludierte Studien	29
3.4 PEDro-Werte	29
3.5 Generelle Charakteristiken	30
3.6 Assessments	31
3.6.1 Primärer Outcome	31
3.7 Interventionsdauer	31
3.8 Verwendete Frequenzen	31
3.9 Selbstgewählte Frequenzen	37
3.10 Einzel-Session-Untersuchungen	37
3.11 Interventionsdauer > 1 Woche	40
3.12 Unterschiedliche Frequenzen	42
3.13 Einzel-Session-Untersuchungen	42
3.14 Vergleich mehrerer Frequenzen	43
3.15 Einzel-Session-Untersuchungen	43
3.16 Interventionsdauer > 1 Woche	45
3.17 Charakteristiken der Studien	46
3.18 Studiendesigns	46
3.19 Setting	46
3.20 Assessments	47
3.21 Messinstrument	48
3.22 Follow-Up-Messungen	48
3.23 Charakteristiken der exkludierten Studien	48
3.24 Risk of bias der inkludierten Studien	49
3.24.1 Randomisierung	49
3.24.2 Verborgene Zuteilung	49
3.24.3 Blindierung der Probanden	49
3.24.4 Blindierung der Therapeuten	49
3.24.5 Blindierung der Outcome-Untersucher	49
3.24.6 Inkomplette Daten	50
3.24.7 Andere Quellen potentieller Bias	50
3.25 Sensitivitätsanalyse	51
4. Diskussion	52

4.1 Welche Frequenzen wurden in den Untersuchungen benutzt?	52
4.1.1 Selbst-gewählte Frequenz.....	52
4.1.2 Unterschiedliche Frequenzen.....	54
4.2 Wie lange wurden Follow-Up-Messungen durchgeführt, um die Geh- Verbesserungen und deren Retention zu evaluieren?.....	55
4.2.1 Heterogenität der inkludierten Studien.....	55
4.2.2 Komplette und anwendbare Evidenz.....	56
4.2.3 Qualität der Evidenz	56
4.2.4 Potentielle Bias im Reviewprozess	57
4.2.5 Übereinstimmungen und Abweichungen bezüglich anderer Reviews	57
5. Konklusion.....	58
5.1 Auswirkungen auf die Praxis.....	58
5.2 Auswirkungen für die Forschung.....	60
5.2.1 Studienqualität.....	60
5.2.2 Schweregrad der Erkrankung	61
5.2.3 Kognitive Störungen	61
5.2.4 Richtige Wahl der Outcomes.....	62
5.2.5 Fallzahlen	63
6. Referenzen	64
6.1 Referenzen der inkludierten Studien	64
6.2 Referenzen der exkludierten Studien.....	68
6.3 Ergänzende Referenzen.....	73
7. Appendix I.....	83
7.1 Internetseiten.....	83
7.2 Definitionen Messinstrumente	83
8. Appendix II.....	85
8.1 Charakteristiken der Studien	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA 2009 Flussdiagramm.....	29
Abbildung 2: Zusammenfassung der methodologischen Qualität.....	50
Abbildung 3: Graphische Darstellung der methodologischen Qualität.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frequenzen, Trainingsintensitäten und Ergebnisse.....	32
Tabelle 2: Arias 2010, Spanien.....	86
Tabelle 3: Baker 2007a, England	88
Tabelle 4: Baker 2007b, England.....	89
Tabelle 7: Del Olmo 2003, Spanien	93
Tabelle 9: Elston et al. 2010, England.....	96
Tabelle 10: Hausdorff 2007, Israel.....	98
Tabelle 11: Howe 2003, England	100
Tabelle 13: Kadivar 2011, USA	103
Tabelle 14: Lim 2010, Niederlande.....	105
Tabelle 15: Nieuwboer 2007, Belgien.....	107
Tabelle 16: Nieuwboer 2009, Belgien.....	109
Tabelle 17: Picelli 2010, Italien	111
Tabelle 18: Rochester 2005, England	113
Tabelle 20: Rochester et al. 2010a, England	117
Tabelle 21: Rochester et al. 2010b, Tansania.....	119

Tabelle 22: Rochester 2011, England	121
Tabelle 23: Suteerawattananon 2004, Thailand, USA	123
Tabelle 24: Willems et al. 2006, Belgien.....	124
Tabelle 25: Willems 2007, Belgien.....	126
Tabelle 26: PEDro-Analyse.....	128
Tabelle 27: Charakteristiken der inkludierten Studien	130
Tabelle 28: Frequenz-Analyse.....	138
Tabelle 29: Assessment-Analyse.....	141
Tabelle 30: Charakteristiken der exkludierten Studien.....	148
Tabelle 31: Bewertungsformular.....	149
Tabelle 32: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias	150

Abkürzungsverzeichnis

10 MWT	1o Minute Walking Test
ADL	Aktivitäten des alltäglichen Lebens
AM	ambulatory activity monitoring
BBS	Berg Balance Scale
BMI	Body Mass Index
BWS	Brustwirbelsäule
bpm	beats per minute
CI	Konfidenzintervall
CV	Variabilitätskoeffizient
CVI	cerebro vascular insult
CSI	Carer Strain Index
CINAHL	the CINAHL DATA
DBS	deep brain stimulation
DGI	Dynamic Gait Index
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EADL	Nottingham Extended Activities of Daily Living Index
EMG	Elektromyographie
FAC	Functional Ambulation Categories
FES	Falls Efficacy Scale
FOGQ	Freezing of Gait Questionnaire
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
H&Y stage	Hoehn and Yahr Stadium
KNGF	Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
iPS	ideopathisches Parkinsonsyndrom
MD	mean difference
MDS	Modified Dyskinesia Scale
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System
MMSE	mini mental state examination
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire 39
PEDro	Physiotherapy Evidence Database
PRP	physical Rehabilitation Program
PT	Physiotherapie
RAS	rhythmisch-auditorische Stimulation
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RR	risk ratio
s	Sekunde
SF-36	the Short Form 36 Version 2
SMD	standard mean difference
tHS	tiefe Hirnstimulation
TUG	Timed Up and Go Test
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VAM	Vitaport Activity Monitor
WHO	World Health Organisation

Zusammenfassung

Hintergrund

In den vergangenen Jahren konnten physiologische Untersuchungen aufzeigen, dass rhythmisch-auditorische Stimulationen (RAS) tiefgreifende Wirkungen auf das motorische System haben. Gewährleistet wird dies über verschiedene Pfade im Gehirn und auf Rückenmarksebene. Bis heute wurden viele klinische Studien mit Patienten mit Parkinsonsyndrom (iPS) veröffentlicht, welche die Wirksamkeit von Rhythmus und Musik erforscht haben.

Zielstellungen

Das Ziel des vorliegenden systematischen Reviews war es, die Ergebnisse der RAS in Bezug auf das Gehen bei iPS-Patienten zusammenzufassen, welche in den letzten zehn Jahren mit Placebo oder anderen Therapien verglichen wurden.

Überprüft wurden zudem die applizierten Frequenzen, welche selbst gewählt oder vorgegeben wurden, die Interventionsintervalle, sowie Follow-Up-Messungen zur Darstellung der Langzeiteffekte der Gangverbesserungen.

Suchstrategie

Im Zeitraum vom 05.01.2011 bis 31.12.2011 wurde von zwei unabhängigen Untersuchern ein systematisches Review durchgeführt. In den wissenschaftlichen Datenbanken Medline, Cochrane Movement Disorders Group Specialized Register, the Cochrane Controlled Trials Register, CINAHL, REHABDATA und PEDro wurden die Studien der letzten zehn Jahre gesucht. Waren zwei oder mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) gleichwertig aufgebaut, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Selektionskriterien

In dieses Review wurden nur klinische Studien, RCTs oder quasi-RCTs eingeschlossen.

Sammlung und Datenanalyse

Zwei Untersucher haben unabhängig voneinander die Studien gesucht, die Zusammenfassungen überprüft sowie die methodologische Qualität anhand der PEDro-Skala bewertet. Der Verfasser dieses Reviews extrahierte die Daten aus den Studien.

Resultate

Es wurden 24 von 78 überprüften Studien in dieses Review aufgenommen (16 klinische Studien, sechs moderate kontrollierte Studien und zwei methodologisch-hochwertige RCTs). Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns war kein Datenpooling möglich.

Die Hälfte der Studien verwendeten Einzelsession-Experimente und die restlichen Studien untersuchten RAS während einer oder mehreren Wochen. Nur wenige Studien (34%) untersuchten die Effekte mit Follow-Up-Messungen. Damit kann keine Aussage über die Evidenz der langzeitigen Effekte der RAS gemacht werden. Zudem bleibt es unklar, welche individuellen Frequenzen für den Patienten gewählt werden sollen.

Konklusion

Spatio-temporale Parameter können durch ein Training mit RAS kurzzeitig verbessert werden. Einzelne Follow-Up-Messungen suggerierten, dass die Effekte der RAS nur bei konstantem Training erhalten bleiben. Bei einer zunehmenden kognitiven Verschlechterung kann die RAS zu einer Doppelaufgabe werden und das Sturzrisiko der Patienten erhöhen. Im Weiteren bleibt es unklar, ob die längere Anwendung eines Cues Adaptationsmechanismen hervorruft.

Schlüsselwörter

Parkinson's Disease, auditory, cueing, stimulation, gait;

Abstract

Background

In previous years physiological research has shown that auditory rhythm has a profound effect on the motor system due to different pathways in the brain and spinal level. To this day a large number of clinical studies have researched the effectiveness of rhythm and music in idiopathic Parkinson's Disease (iPD).

Objectives

The aim of this systematic review is to summarize the results of rhythmic auditory stimulation on the basis of walking performance in iPD compared to placebo or other therapies in the last ten years. Furthermore applied frequencies are being evaluated which were either self-paced or predetermined. Also follow-up measurements and the evidence of improvements on walking performance in iPD are being demonstrated.

Search strategy

Two independent researchers were performing a systematic review starting on January the 1st, 2011 until December the 31st, 2011. The studies were searched in the following databases: Medline, Cochrane Movement Disorders Group Specialized Register, the Cochrane Controlled Trials Register, CINAHL, REHABDATA and PEDro. A meta-analysis will be conducted if two or more relevant randomized controlled trials (RCT) with the same outcome parameter exist.

Selection criteria

Only clinical trials and RCTs (or quasi-RCTs) will be included.

Data collection and analysis

Two independent researchers included and assessed the relevant studies and rated the methodological quality with the PEDro scale. The main author extracted data from the included studies. Only a few studies conducted follow-up measurements. Therefore no conclusions are possible about long-term effects of RAS. It is still unclear which frequencies should be applied for individuals.

Main results

24 studies out of 78 assessed studies were included in this systematic review (16 clinical trials, six moderate controlled studies and two high-quality RCTs. Based on different study designs no data pooling was possible. 50% of the studies used single-session-designs and the other studies investigated cueing during one or more weeks.

Conclusion

Spatio-temporal parameters could be improved with RAS in short-term. Only a few studies with follow-up measurements suggest that the effects of RAS are only maintained by constant training. In cognitive decline, RAS could function as a dual task and therefore increase risk of falling. Yet a long-term use of cues is still uncertain even if an adaptation will occur.

Keywords

Parkinson's Disease, auditory, rhythm, stimulation, gait;

1. Hintergrund

1.1 Epidemiologie

Gemäss Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden weltweit vier Millionen Menschen an Parkinson. In Europa liegt die Prävalenz bei 1,6 Fällen je 100 Personen über 65 Jahren. Morbus Parkinson ist somit nach Epilepsie, Gehirngefässerkrankungen und Alzheimer die vierthäufigste Erkrankung des Nervensystems. Mit zunehmender Alterung der Bevölkerung wird sich die Lage noch verschlechtern: In Europa wird es im Jahre 2020 im Vergleich zu 1990 40% mehr Menschen über 75 Jahren geben. Insofern wird die Parkinson-Krankheit zu einer vorrangigen Herausforderung für die Volksgesundheit – insbesondere in Bezug auf eine beträchtliche Erhöhung der Gesundheitskosten (WHO).

1.2 Erkrankung und Symptome

Die Parkinsonerkrankung ist eine progressive neurologische Erkrankung, welche durch die Degeneration von Dopamin produzierenden Zellen in der Substantia nigra verursacht wird (Meara 2000). Klinische Symptome wie Tremor, Rigidität, Bradikinese, Hypokinese und posturale Instabilitäten beeinflussen das Gehen und andere motorische Funktionen (Marsden 1989; Morris 2001). Typischerweise haben Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (iPS) Schwierigkeiten beim Aufrechterhalten von internen rhythmischen Bewegungen wie z.B. beim Gehen (Giladi 2001). Dies führt zu einem abnormalen Gangmuster, welches durch kleinschrittigen Gang, reduzierten Armschwung (Rogers 1996), Freezing-Episoden (Giladi 2001; Rogers 1996; Nieuwboer 2001), Festination, reduzierter Schrittlänge (Morris 2001; Blin 1990), reduzierter Gehgeschwindigkeit, einer höheren Kadenz und erhöhtem Doppelstand gekennzeichnet ist. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass im Vergleich zu der beobachteten Kontrollgruppe bei iPS-Patienten die Gangvariabilität zwei- bis dreimal höher war. Diese Beobachtung korreliert auch mit der Schwere der Erkrankung (Hausdorff 1998). Unregelmässige interne und zeitliche Kontrollen der Schritte führen anlässlich der Generierung von rhythmisch-lokomotiven Aktivitäten zu einer Störung des Bewegungsapparates (Ebersbach 1999). Die Gefahr von Immobilität nimmt unweigerlich zu. Dieser Mangel an Mobilität kann zu Lähmungen führen (Thaut 1996), Auswirkungen auf die physischen und sozialen Funktionen der Patienten haben (Schrag 2000; Reuther 2007)

und infolgedessen die Lebensqualität negativ beeinflussen (Nieuwboer 2007). Jedoch ist die genaue Natur der pathophysiologischen Gehfunktionsstörungen bis heute sehr schwer zu bestimmen (Del Olmo 2005). Die prominenten Symptome bei iPS-Patienten sind die Störungen der automatisch-motorischen Kontrolle. Als Folge daraus entstehen Probleme in vier Schlüsselaktivitäten des Alltags: beim Gehen, beim Gleichgewicht, in der posturalen Kontrolle und dem Transfer (z.B. in und um das Bett gehen, ab- und aufsitzen aus dem Stuhl) (Plant 1999).

Die Resultate einer Meta-Analyse (De Goede 2001) unterstützten die Hypothese, dass iPS-Patienten durch physiotherapeutische Massnahmen im alltäglichen Leben (ATL, ca. 5%),) und beim Gehen, insbesondere bei der Gehgeschwindigkeit (ca. 0,8 m/s oder 0,29 km/h), bei der Schrittlänge (ca. 6 cm) profitierten, dass aber die neurologische Zeichen sich nicht veränderten. Jedoch besteht Unklarheit über die klinische Relevanz dieser Effektgrößen. Die Konklusion von zwei älteren Cochrane-Reviews zeigte, dass eine ungenügende Evidenz besteht, um den Effekt von Physiotherapie zu unterstützen bzw. zu schmälern oder einer Therapieform den Vorzug zu geben (Deane 2001a; Deane 2001b). Eine spezifische physiotherapeutische Massnahme nutzte repetitive visuelle und auditive Rhythmen (Cues). Eine Vielzahl von unkontrollierten Studien suggerieren den Effekt von repetitiven Massnahmen, um das Gehen bei iPS-Patienten zu verbessern. Allerdings weisen diese oft eine schwache methodologische Qualität auf (Lim 2005). Studien haben gezeigt, dass mehrere motorische Aufgaben, einschliesslich des Gehens, verbessert werden können, wenn Cues angeboten werden (Marchese 2000; Rubinstein 2002; Morris 2001).

1.3 Therapiekonzepte

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt in den Richtlinien für die Parkinsonerkrankung, dass die Therapie rechtzeitig, altersgerecht und effizient beginnen sollte. Je nach Alter, Erkrankungsdauer und sozialer Situation können folgende Therapieziele relevant sein:

- Therapie von motorischen, autonomen, kognitiven, kommunikativen sowie psychiatrischen Symptomen der Erkrankung (Impairment)
- Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL)
- Verhindern/Vermindern der Pflegebedürftigkeit
- Erhalt der Selbstständigkeit in Familie und Gesellschaft (soziale Kompetenz)

- Erhalt der Berufsfähigkeit
- Erhalt/Wiedergewinn der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Vermeiden von sekundären, orthopädischen und internistischen Begleiterkrankungen
- Verhindern/Behandlung von motorischen und nicht motorischen Komplikationen
- Vermeiden von dopaminergen Nebenwirkungen

Folgende Therapiemöglichkeiten werden von der DGN (DGN 2008) empfohlen:

1.3.1 Medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Behandlung des IPS stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung (DGN 2008). Aber auch die optimale Medikation kann nicht immer alle motorischen Probleme reduzieren (Siderowf 2003).

Zudem muss die Medikamenteneinnahme im Laufe der Krankheit aufgrund einer Wirkungsschwäche angehoben werden. Als Folge kann die erhöhte Dosis zu starken Nebenwirkungen führen, welche von motorischen Komplikationen bis hin zu psychischen Problemen reichen (Rascol 2001).

1.3.2 Operative Behandlungsverfahren

Die tiefe Hirnstimulation (tHS) hat die funktionelle neurochirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen revolutioniert. Läsionale Verfahren sind zwar lange bekannt, sie können aber in der Regel nur einseitig und hauptsächlich gegen den Tremor eingesetzt werden (DGN 2008). Die Hirnstimulation ist reversibel und kann in unterschiedlicher Intensität erfolgen. Es gibt jedoch sehr wenige Patienten, die Zugang zu dieser innovativen Therapie haben. So liegt ihr Anteil beispielsweise in der Schweiz bei 9,4%, in Frankreich bei 9,8%, in Spanien bei 8,4%, in Deutschland bei 5,2%, in Italien bei 5% und im Vereinigten Königreich bei 4,6% (WHO).

Wegen dieser ungenügenden Verfügbarkeit sowie aufgrund der erwähnten (Neben-) Effekte von Medikation und Neurochirurgie sind andere ergänzende, rehabilitative Massnahmen notwendig.

1.3.3 Nichtmedikamentöse Therapie

Neben diätischen Massnahmen und Logopädie wird von der DGN auch Krankengymnastik empfohlen. Dabei werden insbesondere physikalische Therapie, Laufbandtraining mit oder ohne Gewichtsentlastung, repetitives Training von Stützreaktionen sowie visuelle und akustische Stimulationen empfohlen (DGN 2008). Die Anwendung von Cues oder Stimulationen, welche intern oder extern appliziert werden können, ist in der Rehabilitation weit verbreitet. Die gestörte Ausführung von automatischen und repetitiven Bewegungen ist ein Resultat der fundamentalen Probleme der internen motorischen Kontrolle bei iPS-Patienten. Die oben erwähnten Cues werden genutzt, um die reduzierte oder sogar absente interne Kontrolle zu vervollständigen oder zu ersetzen. Cues sind aus der Umwelt oder vom Patienten selbst generierte Stimulationen, welche die Aufmerksamkeit der Patienten vergrössern und (automatische) Bewegungen fazitätieren. Grundsätzlich lassen sich zwei Arten von Cues definieren (Nieuwboer 2007):

1.3.4 Externe Cues

- Temporal: auditorische Reize, wobei die Patienten die Schrittfrequenz zum Rhythmus synchronisieren.
- Spatial: Lichtstreifen am Boden, wobei die Patienten auf oder über diese Markierungen gehen müssen.

1.3.5 Interne Cues

- Strategien zur Aufmerksamkeitsvergrösserung oder Selbstinstruktionen bei der Ausführung einer Bewegung / von Bewegungssequenzen.

Nicht alle Patienten profitieren von solchen Massnahmen (KNGF Guidelines for physical therapy in patients with Parkinson's disease, 2004). Bewegungen, welche mit einem externen Stimulus durchgeführt werden, benötigen weniger Gehirnaktivität, als intern generierte (Weeks 2001). Diese könnten bei iPS-Patienten mit kognitiven Störungen von Vorteil sein (Rochester 2007). Eine ältere Studie schlussfolgerte, dass Training alleine zu keiner signifikanten Zunahme der Gehgeschwindigkeit führte. In Kombination mit auditorischen Cues konnte der Effekt auf die Gehgeschwindigkeit jedoch verdreifacht und damit eine signifikante Relevanz ($p \leq 0.05$) erreicht werden (Thaut 1996).

1.4 Beschreibung der Intervention

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die rhythmisch-auditorische Stimulation (RAS) spatio-temporale Funktionen beim Gehen von iPS-Patienten verbessern kann (Rubenstein 2002; Lim 2005). Bis heute ist das auditorische Cueing sehr kostengünstig, leicht verfügbar, kompakt und tragbar. Das RAS kann über ein Metronom oder einen digitalen Musikspieler abgespielt und in jeder ambulanten oder stationären Phase der Behandlung der Patienten eingesetzt werden.

Die auditorische Stimulation in rhythmischer Form kann für zyklische Bewegungen, wie für das Gehen, sehr förderlich sein. RAS nimmt Einfluss auf die kinematischen Aspekte des Gehens bei iPS-Patienten (Freedland 2002; McIntosh 1997; Thaut 1996). Eine einmalige Applikation des RAS führte zu einer erhöhten Gehgeschwindigkeit, grösserer Schrittlänge (McIntosh 1997) und höherer Kadenz (Freedland 2002) und verringerte ausserdem die Zeit des Doppelstands (Freedland 2002). Mehrere Wochen des praktischen Übens mit RAS resultierten in einer reduzierten Variabilität beim Gehen (Miller 1996), erhöhter Gehgeschwindigkeit (Thaut 1996), grösserer Schrittlänge (Thaut 1996) und höherer Kadenz während dem Gehen auf einer geraden Strecke (del Olmo 2005). Demgegenüber konnte keine Auswirkung auf die Anzahl der Freezingepisoden festgestellt werden (Cubo 2004). Der Einfluss eines rhythmischen Stimulus wurde hauptsächlich in Einzel-Session-Experimenten in Laboratorien erforscht (Nieuwboer 2009). Resultate zeigten eine kurzzeitige Verbesserung des Ganges und der Ganginitiierung. Aufgrund der Einmaligkeit dieser Experimente konnte jedoch kein Übertragungseffekt auf nicht stimulierten Fähigkeiten und deren Generalisierung in Aktivitäten des alltäglichen Lebens erzielt werden. In einer älteren Untersuchung wurde gezeigt, dass das Gehtraining mit auditiven Cues im Vergleich zu Training ohne Cues oder zu gar keinem Training effektiver war (Thaut 1996).

1.5 Wie die Intervention funktionieren könnte

Untersuchungen zeigten, dass Cueing alternative kortikale Netzwerke (visuell-motorische Netzwerke) stimuliert, welche die Basalganglien umgehen. Das RAS könnte also vermutlich über den prämotorischen Kortex die pallido-kortikalen Netzwerke übergehen, und somit könnte ein externer Rhythmus zum Führen von Bewegungen genutzt werden (Mushiake 1991; Halsband 1993; Hanakawa 1999a; Elsinger 2003). Für Patienten mit iPS wirkt das RAS wie ein Schrittgeber. Es generiert einen externen

Rhythmus, welcher die defizitären Funktionen der internen Rhythmen der Basalganglien verbessert (McIntosh 1997; Brotchie 1991; Thaut 2003; Jantzen 2005; Zelaznik 2005; Nagy 2006). Weitere Studien schlagen vor, dass Cueing die simultane intermuskuläre Koordination des Cerebellums synchronisiert, welche für ein normales Gehen erforderlich ist (Cerasa 2006; Chuma 2006). Es bestehen Hinweise, dass die motorische Präsentation von Rhythmus vielleicht im Netzwerk des Kleinhirns gespeichert wird. Damit würde dem Kleinhirn die Rolle für das zeitliche Durchführen einer Bewegung übertragen (Ramnani 2001). Die Forschung konnte ebenfalls Effekte auf spinaler Ebene nachweisen. Es gibt Nachweise, dass RAS die Erregbarkeit spinaler motorischer Neuronen steigert, und retikulospinale Bahnen die Reaktionszeit der Motorik auf einen bestimmten Reiz reduzieren (Suteerawattananon 2004).

1.6 Frequenzen

Bis heute werden in den Studien unterschiedliche Frequenzen untersucht. Es ist unklar, bei welcher Frequenz der Patient am meisten von der Intervention profitiert. Wurde die Frequenz auf 100% oder 110% der gewohnten Gehgeschwindigkeit gesetzt, konnte die Dauer des Doppelstands reduziert und die Schrittlänge vergrößert werden (Freedland 2002; Howe 2003; Willems 2006). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Verbesserung in der Gehgeschwindigkeit und Schrittlänge frequenz-abhängig sind (Freedland 2002, Howe 2003; Willems 2006). Die Studie von Picelli 2010 untersuchte bei acht iPS-Patienten den Effekt von auditorischen Cues unter vier Konditionen: bei normalem Gehen, sowie bei 90%, 100% und 110% der Kadenz des normalen Gehens. Die spatio-temporalen, kinematischen und kinetischen Parameter wurden anhand einer dreidimensionalen Bewegungsanalyse (VICON) und einer Kraftmessplatte (Kistler) erhoben. Die Messungen ergaben, dass nur die Frequenz von 110% zu signifikanten Verbesserungen in der Schrittlänge ($p=0.014$), der Kadenz ($p=0.002$), bei der durchschnittlichen Gehgeschwindigkeit ($p=0.002$) sowie beim Einzel- ($p=0.01$) und Doppelstand ($p=0.003$) geführt hat. Die Autoren betonten die Notwendigkeit, die geeignete individuelle Frequenz für den Patienten in der Rehabilitation zu finden. Wenn externe auditorische Cues mit der richtigen Frequenz angewendet würden, könnten diese bestimmte interne temporale Mechanismen stimulieren. Diese müssen jedoch weiter erforscht werden (Sutereewanananon 2004).

1.7 Langzeitmessungen und Retention

Neue Therapieformen werden in die Rehabilitation eingeführt und mit randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) untermauert. Jedoch fehlen bei vielen Studien Langzeitmessungen und somit der Einfluss des motorischen Lernens. Der Erwerb von motorischen Fähigkeiten, Automatismen und Retention sind Merkmale des motorischen Lernens. Das Erlernen einer motorischen Geschicklichkeit wird in zwei Phasen unterteilt: Die Geschicklichkeit wird in kurzer Zeit erworben (einige Stunden) und dann langfristig nach mehreren Wochen Praxis im Arbeitsspeicher konsolidiert (Retention) (Karni 1995). Während der frühen Phase ist eine hohe Aufmerksamkeit erforderlich, welche mit der Wiederholung in der Praxis reduziert werden kann. So ist der Mensch fähig, das Erlernte mit der Zeit automatisch und mit relativ wenig Aufmerksamkeit auszuführen. Shumway-Cook und Woolacott definieren motorisches Lernen als „die Summe von Prozessen, die durch Übung oder Erfahrung zu relativ stabilen neuronalen Veränderungen und als Folge davon zu geschickten motorischen Handlungen auch unter wechselnden Kontextbedingungen führt (Shumway-Cook u. Woolacott, 2007).“

Die motorische Erholung resultiert aus Selbst-Reorganisationsprozessen und aus Lernen bzw. Wiedererlernen durch Übung und Wiederholung (Mulder u. Hochstenbach, 2001). Der Lernerfolg hängt dabei von den Anforderungen und der strukturellen Gestaltung des angebotenen Therapie- bzw. Lernprogramms ab (Carr u. Shepherd, 2003). Die schnelle Phase des Lernens, wobei Fähigkeiten erworben werden, ist bei iPS-Patienten eingeschränkt. Ausserdem ist die Retention von Fähigkeiten beim iPS im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollgruppen weniger effizient, was den Transfer von Kompetenzen in späteren Stadien des Gedächtnisses erschwert (Doyon 1998; Wu 2008; Wilkinson 2007; Muslimovic 2007). Die Studie von Verschueren 1997 beleuchtete einen wichtigen Punkt in Bezug auf die Auswertung von Trainingsmethoden. Einige Studien untersuchen die Wirkung von RAS mit Cues, andere ohne Cues. Bei denjenigen Studien, wobei die Wirkung ohne Cues untersucht wurde, konnte ein Transfer der Fähigkeiten gemessen werden.

Auch die KNGF-Richtlinien betonen, dass viele Einzel-Session-Untersuchungen durchgeführt werden, um die Effekte des RAS zu erforschen. In diesen kurzen Interventionsphasen können sich jedoch nur geringe Adaptation und Trainingseffekte einstellen.

Im Weiteren ist es bis heute schwierig zu verstehen, ob und wie lange die Effekte des RAS ohne externen Cues bestehen bleiben. Diese andauernden Effekte könnten beispielsweise durch Veränderungen von neuronalen temporalen Netzwerken beeinflusst

werden. Diese neuralen Veränderungen müssen in zukünftigen Studien mit Follow-Up-Messungen genauer untersucht werden.

1.8 Die Relevanz dieses systematischen Reviews

In der Rehabilitation von iPS-Patienten werden vermehrt Cueing-Strategien eingesetzt, obwohl die Datenlage auf methodologisch moderaten Studien basiert. Die KNGF-Richtlinien empfehlen die Benutzung der Cueing-Strategien nur bei wenigen iPS-Patienten mit bestimmten Schweregraden der Erkrankung. Lim 2005 führte ein systematisches Review durch, um die Evidenzlage der Effekte von externen rhythmischen Cues auf das Gehen bei Patienten mit iPS zu untersuchen. Um in das Review eingeschlossen zu werden, mussten die Studien externe rhythmische Cues (auditorisch, visuell oder taktil) evaluiert haben und in der Zeit von 1998 bis 2005 publiziert worden sein. Die Autoren haben die einzelnen Cueing-Strategien bewusst für die Analyse unterteilt. Von insgesamt 24 Studien erforschten 14 Studien – davon zwei RCTs (Thaut 1996; Ellis 2005) und zwölf prä-experimentelle Studien (Cubo 2004, Ebersbach 1999; Enzensberger 1997; Freedland 2002; Howe 2003; McCoy 2002; McIntosh 1994; McIntosh 1997; Morris 1994; Nieuwboer 2004; Suteerawattananon 2004, Zijlstra 1998) – die Effekte des auditorischen Cueings (Musik, Metronome) auf das Gehen bei iPS-Patienten. Beide RCTs wiesen eine methodologisch hohe Qualität auf. Nur drei der prä-experimentellen Studien waren von genügender methodologischer Qualität (Freedland 2002; Howe 2003; McIntosh 1997). Die Autoren konnten eine hohe Evidenz der Effekte mit auditorischen Cues auf die Gehgeschwindigkeit in iPS aufzeigen. Es konnte kein Nachweis für die Verbesserung der Schrittlänge und der Kadenz gefunden werden. Die Autoren betonten, dass, obwohl externe rhythmische Cues oft in der Rehabilitation von iPS-Patienten eingesetzt werden, nur zwei RCTs gefunden werden konnten. Obwohl viele Studien signifikante Verbesserungen im Gehen identifizieren konnten, kann kein Erfolg garantiert werden, da viele dieser Studien schlechte methodologische Qualitäten aufwiesen und kein Datenpooling möglich war.

Viele dieser Studien wurden unter Laborbedingungen durchgeführt und konzentrierten sich auf unmittelbare Effekte. Diese Messungen sind schwierig zu generalisieren. Es ist bekannt, dass iPS-Patienten Mühe haben, gelernte Fähigkeiten im klinischen Alltag umzusetzen (Nieuwboer 2001). Inwiefern sich diese Verbesserungen in der Gehgeschwindigkeit auch im Alltag widerspiegeln, bleibt bis heute unklar. Die Autoren schlussfolgerten, dass ihre Studie Limitationen aufwies. Zum einen konnten nicht alle

Datenbanken und Sprachen berücksichtigt werden. Zum anderen waren die Angaben über die Instruktion der Cueing-Strategien oftmals unklar. Weitere Studien müssten ATL-bezogene Messinstrumente wie die Häufigkeit von Stürzen, das Freezing und die allgemein wahrgenommene Lebensqualität einsetzen. In früheren Studien wurde eine Vielzahl von unterschiedlichen Messinstrumenten gewählt, so dass ein Vergleich und eine allgemeine Aussage über die Wirkung von Cueing-Strategien unmöglich sind (Rubinstein 2002).

In einer multi-zentrischen RCT, der RESCUE-Untersuchung, haben von 153 iPS-Patienten 68% das auditorische Cueing und 32% das somato-sensorische Cueing bevorzugt. Kein Patient jedoch hat das visuelle Cueing vor einer anderen Cueing-Möglichkeit gewählt (Nieuwboer 2007).

Aufgrund dieser Tatsachen werden in der vorliegenden Arbeit nur die auditorischen Cues sowie deren Effekte auf das Gehen bei iPS-Patienten untersucht. Die anderen Cueing-Modalitäten werden bewusst ausser Acht gelassen. Im klinischen Alltag in der Physiotherapie ist es aufgrund der unterschiedlichen Datenlage schwierig zu entscheiden, welche Frequenzen verwendet und wie lange ein solches Cueing-Verfahren durchgeführt werden soll. Bis heute fehlen methodologisch hochwertige Studien, welche die Cueing-Effekte über einen längeren Zeitraum beobachten, um festzustellen, ob Adaptation oder Langzeiteffekte auftreten.

1.9 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden systematischen Reviews ist, die Ergebnisse der letzten Jahre in Bezug auf rhythmisch- auditorische Stimulation beim Gehen bei iPS-Patienten zusammenzufassen und den Vergleich mit Placebobehandlungen oder einer anderen Therapie aufzuzeigen.

Es stellen sich folgende Fragen:

- a) Welche Frequenzen wurden bei den Untersuchungen eingesetzt (vom Patienten selbst gewählt oder vorgegeben)?
- b) Wie lange wurden Follow-Up-Messungen durchgeführt, um die Geh-verbesserungen und deren Retention zu evaluieren?

2. Methodik

2.1 Methode

Dieses systematische Review wurde im Zeitraum vom 05.01.2011 bis 31.12.2011 durchgeführt. Die Studien wurden von zwei unterschiedlichen Untersuchern in den wissenschaftlichen Datenbanken Medline, Cochrane Movement Disorders Group Specialized Register, the Cochrane Controlled Trials Register, REHABDATA and PEDro gesucht. Folgende Schlüsselwörter wurden dabei verwendet: Parkinson's Disease, Parkinsonism, auditory, external, cueing, cued, rhythm, rhythmic, metronome, stimulation, gait, walking; die Schlüsselwörter wurden mit den boleanischen Funktionen AND und OR verbunden.

2.2 Suchstrategie

1. Parkinsonism OR Parkinson's Disease
2. auditory OR external OR cueing OR cue*
3. rhythm OR rhythmic
4. walking OR gait
5. metronome OR stimulation
6. 1 AND 2 AND (3 OR 4 OR 5 OR 6)

Falls eine Studie nicht gefunden werden konnte, wurden die Autoren angeschrieben. Die Referenzlisten wurden ferner manuell überprüft, um weitere Studien inkludieren zu können. Studien wurden akzeptiert, wenn sie

- (1) die Effekte von externen rhythmisch-auditorischen Reizen auf das Gehen von iPS-Patienten untersuchten;
- (2) beinhalteten, dass eine Intervention benutzt wurde, um das Gehen zu verbessern;
- (3) in einem Peer Journal publiziert wurden;
- (4) in den letzten 10 Jahren publiziert wurden;
- (5) einem der folgenden Studiendesigns entsprachen: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review;
- (6) auf Englisch oder Deutsch publiziert wurden;
- (7) iPS-Patienten im Alter von 50-80 Jahren inkludierten.

Fallbeispiele und Studienprotokolle wurden ausgeschlossen;

2.3 Interventionsarten

In dieses Review wurden nur Studien miteinbezogen, welche die rhythmisch-auditorische Stimulation untersuchten und die Verbesserung des Gehens untersucht haben. Insbesondere wurden keine Studien berücksichtigt, die interne, visuelle oder somato-sensible Reize bzw. eine Kombination davon überprüften.

2.4 Datenanalyse

Es wurde eine qualitative und quantitative Analyse jeder Studie durchgeführt. Wenn RCTs gefunden wurden, und sie sich bezüglich der Intervention, den demographischen Daten der Patienten und den Outcome-Parametern glichen, wurde ein statistisches Pooling durchgeführt. Falls die Studien bezüglich der erwähnten Eigenschaften zu heterogen waren, wurden sie Best-Evidence-entsprechend synthetisiert. Das Studiendesign und die methodologische Qualität wurden anhand der PEDro-Skala bewertet [Tabelle 25].

2.5 Kriterien für den Einschluss der Studien

2.5.1 Studiendesigns

In dieses Review wurden nur klinische Studien, RCTs oder quasi-RCTs (Zuteilung anhand Geburtsdatum) eingeschlossen. Es wurde nach Studien gesucht, welche das RAS mit einer anderen oder gar keiner Intervention verglichen haben. Es wurden zudem Studien eingeschlossen, deren Interventions-Intensität und -Dauer eine einmalige Behandlungssession überstiegen.

2.5.2 Partizipanten

Die Studienpopulation wies die Diagnose „idiopathisches Parkinsonsyndrom“ (WHO) auf und war im Durchschnitt 50-80 Jahre alt. Patienten mit einem sekundären Parkinsonsyndrom oder einem Parkinson Plus-Syndrom wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

2.5.3 Interventionsarten

Es wurden Studien eingeschlossen, welche das RAS-Training mit folgender Definition benutzt haben: *“Cueing kann als das Benutzen von externen zeitlichen oder räumlichen Stimulationen definiert werden, um eine Bewegung zu initiieren oder konstant zu halten.”* (Nieuwboer 2007). Studien, welche RAS anhand eines portablen Metronoms oder einer

anderen Form verwendeten, wurden ebenfalls eingeschlossen. Die Kontrollgruppen erhielten entweder eine alternative Intervention oder gar keine Intervention. Studien, welche externe rhythmische Reize in einer musikalischen Form benutzten, wurden ausgeschlossen.

2.6 Outcome-Messungen

2.6.1 Primärer Outcome

Da die verwendeten Outcome-Parameter eine grosse Spannweite aufwiesen, wurden die Effekte der Intervention bezüglich zwei primären Outcome-Parametern untersucht:

2.6.2 Funktion und Aktivität der unteren Extremität

Beinfunktion und Aktivität:

- Gehgeschwindigkeit (Meter/Sekunde)
- Kadenz (Schritte/Sekunde)
- Schrittlänge (Meter)
- Zeit für Drehungen (Sekunden)
- Zeit des Doppelstands (Sekunden oder Variabilitätskoeffizienten (CV))
- Elektromyogramm-Ableitungen (EMG)
- Kraftmessplatte
- VICON
- GAITRite
- Vitaport Activity Monitor (VAM)

2.6.3 Funktionen und Aktivitäten des Gehens und des dynamischen Gleichgewichts

- Beinfunktion und Aktivität:
 - Assessments wie Gehtestungen, Gehgeschwindigkeit, Community Walk Test, Functional Ambulation Categories (FAC), Timed Up and Go Test (TUG), Tinetti, Dynamic Gait Index (DGI) wurden inkludiert.
- Statisches Gleichgewicht: Berg Balance Scale (BBS).

2.7 Suchstrategien für die Bestimmung der Studien

2.7.1 Studienselektion

Beide Untersucher trafen sich im November 2011 zum ersten Mal, um die bisher gefundenen Studien zu vergleichen. Bei gegenseitiger Einigkeit wurden die Studien eingeschlossen. Im Januar 2012 fand ein weiteres Treffen statt, um die Inklusion der Studien abzuschliessen. Die Studien wurden durch beide Autoren des vorliegenden Reviews anhand ihres Titels und ihres Abstracts überprüft und mittels der PEDro-Skala auf ihre Qualität bewertet. Der Erstautor extrahierte danach alle Studiendaten.

2.7.1.1 Andere Quellen

Um weitere , möglicherweise erst neu erschienene Studien einschliessen zu können, haben die Autoren des vorliegenden Reviews

- a) fortlaufend Studien unter „searched the following ongoing trials registers“ gesucht:
Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com), National Institute of Health Clinical Trials Database
- b) alle Referenzenlisten der inkludierten Studien manuell durchsucht.

2.7.2 Management und Extraktion der Daten

Der Erstautor extrahierte mittels einem vorgefertigten Bewertungsformular [Tabelle 30] die Daten aus den Studien. Darin wurden die wichtigsten Angaben über das Studiendesign, Setting der Intervention, Inklusions- und Exklusionskriterien, Studienpopulation, Interventionsdetails, Outcome-Messungen und Resultate, sowie die methodologische Qualität und das Vorhandensein von verschiedenen Bias in den Studien festgehalten [Tabelle 32 „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias“]. Bei fehlenden Daten wurden die Autoren der jeweiligen Studien angeschrieben.

2.7.3 Bewertung der Risiken von Bias in den inkludierten Studien

Das „The Cochrane Collaboration’s risk of bias tool“ wurde benutzt, um die methodologische Qualität der inkludierten Studien zu bewerten [Tabelle 25 und 31]. Dieses Instrument beinhaltet die Bewertung der Randomisierung, verborgenen Zuteilung, Blindi-

erung der Probanden, Therapeuten und Untersucher und die Bewertung von fehlenden Daten (z.B. Drop-outs). Die einzelnen Bereiche wurden in „niedriges Risiko“ und „hohes Risiko“ unterteilt. Bei Unklarheiten wurden die Autoren der jeweiligen Studien angeschrieben, um das Risiko des Bias abschliessend bewerten zu können.

2.7.4 Messungen des Interventionserfolges

Die Outcome-Messungen der inkludierten Studien wurden anhand der erstellten Bereiche (Funktion und Aktivität der unteren Extremität, Funktionen und Aktivitäten des Gehens und des statischen und dynamischen Gleichgewichts) extrahiert. Für dichotome Resultate werden Risk Ratios (RR) mit einem CI von 95%, bei durchschnittlichen Mittelwerten (mean differences, MD) oder standardisierten durchschnittlichen Mittelwerten (SMD) solche für kontinuierliche Outcomes, berechnet. Falls eine zu grosse Heterogenität der Studien vorlag, wurde eine deskriptive Analyse der Studien durchgeführt.

2.7.5 Einheit der Analyse

Der individuelle Patient diente als Einheit der Randomisierung bei den inkludierten Studien. Es wurden keine Cluster-Randomisierungen bewertet.

2.7.6 Umgang mit fehlenden Daten

Um an fehlende Daten ergänzen zu können, wurden die Autoren der jeweiligen Studie angeschrieben. Falls es möglich war, wurde eine Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt, um alle Patienten zu analysieren.

2.7.7 Bewertung der Heterogenität

Konnten die Resultate gepoolt werden, wurde eine Gesamtschätzung des Interventionseffekts an einem „Fixed-Effects-Model“ des primären Outcomes erstellt.

2.7.8 Bewertung des Reporting Bias

Die Suche im „Clinical-trials-register“ führte zu einer Reduktion des Publication Bias. Des Weiteren wurden Funnel Plots jeder Analyse erstellt. Die Interpretation könnte allerdings durch eine kleine Anzahl an Studien und Fallzahlen limitiert sein.

2.7.9 Synthese der Daten

Falls die Heterogenität der Studien gering ausfiel, wurde ein Pooling der Daten geplant. Das Fixed-Effects-Modell mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95% wurde mit der Software „ReviewManagers 5.0“ bestimmt (Revman 2008). Für die Sensitivitäts-Analyse wurde das Random-Effects-Modell benutzt. Wenn eine Meta-Analyse aufgrund einer ungenügenden oder unakzeptablen Heterogenität nicht durchführbar war, wurden die einzelnen Resultate in Tabellen dargestellt.

2.7.10 Subgruppen-Analyse und Untersuchung der Heterogenität

Subgruppen-Analysen sollten die unterschiedlichen Effekte der Studien in Relation zum Alter, zum Schweregrad der Erkrankung, zur Dauer seit der Diagnose, zur Frequenz der Interventionen (Anzahl an Sessions in der Woche), zur Intensität der Intervention (Totale Stunden der Intervention) aufzeigen. Die Analysen lieferten zudem Hinweise, ob Follow-Up-Messungen, verwendete Frequenzen, unterschiedliche primäre und sekundäre Outcomes für einen erzielten Effekt verantwortlich sein könnten.

3. Resultate

3.1 Beschreibung der Studien

Siehe: Charakteristiken der inkludierten Studien [nach Studienidentität (ID) geordnet, Tabellen 2-25]

Siehe: Charakteristiken der exkludierten Studien [Tabelle 30]

3.2 Resultate der Suche

Die ausgedehnte Suche konnte insgesamt 928 Studien identifizieren. Davon wurden 754 Studienduplikate ausgeschlossen. Von den verbleibenden 174 Studien wurden die Abstracts geprüft, wonach weitere 122 exkludiert wurden. Schlussendlich blieben 52 Studien, deren Analyse des Volltextes zum Ausschluss von 28 weiteren Studien führte [s. Abb.1: Flussdiagramm]. Insgesamt erfüllten 24 Studien die Ein- und Ausschlusskriterien. Diese wurden nachfolgend analysiert und beschrieben.

3.2.1 Flussdiagramm

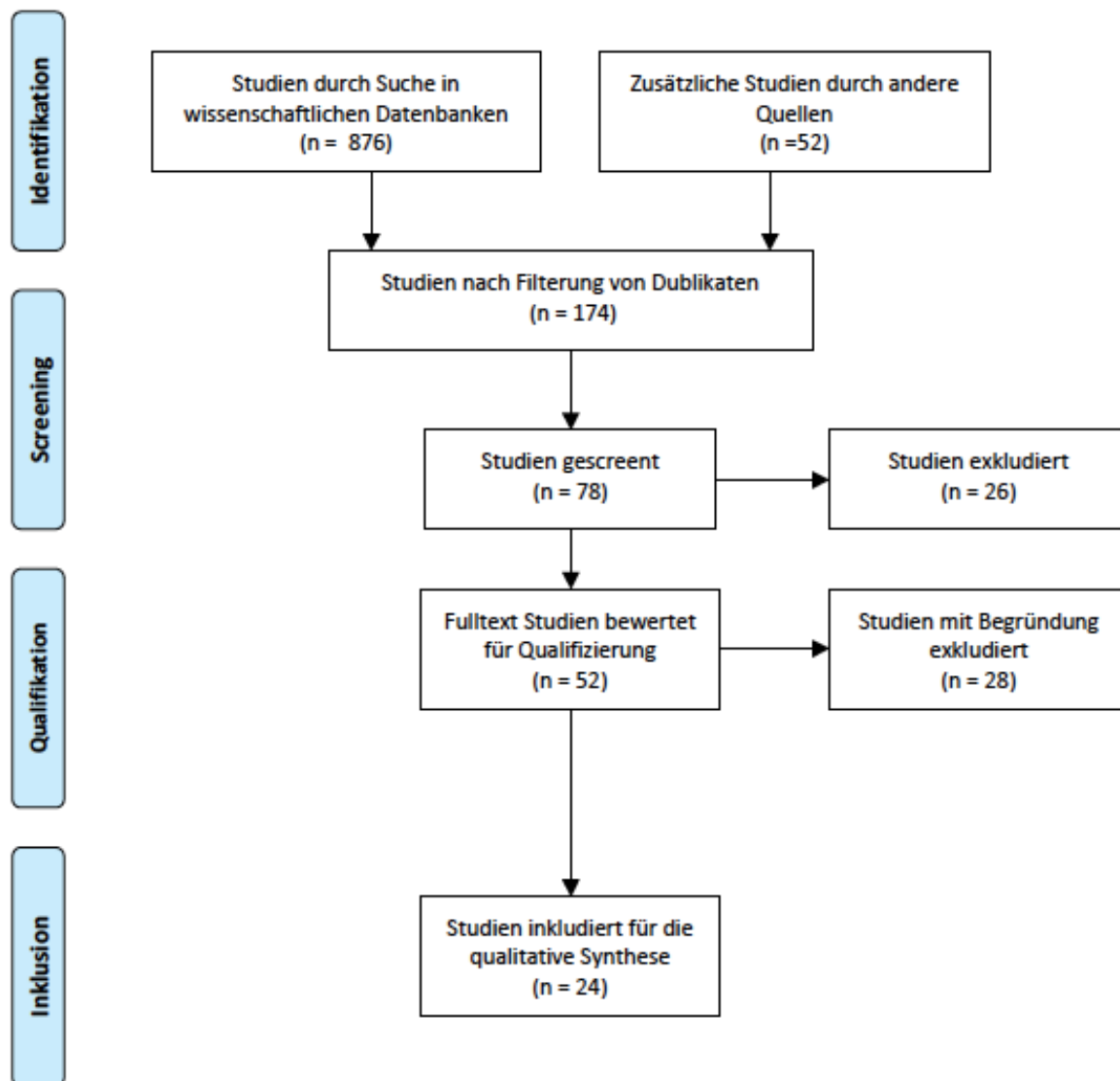


Abbildung 1: PRISMA 2009 Flussdiagramm

3.3 Inkludierte Studien

Detaillierte Angaben zu den inkludierten Studien sind in den Tabellen 2 bis 25 „Charakteristiken der inkludierten Studien“ zu finden.

3.4 PEDro-Werte

Der Mittelwert der qualitativen Beurteilung (PEDro-Skala) der inkludierten Studien betrug 5.58 [4-9]. Zwei Studien erreichten einen Wert von 4 (Cubo 2004; Kadivar 2011), 14 Studien einen Wert von 5 (Baker 2007a; Baker 2007b; Bryant 2009b; Del Olmo 2005; Hausdorff 2003; Howe 2003; Jiang 2006; Picelli 2010; Rochester 2005; Rochester 2010b; Rochester 2011; Willems 2006; Willems 2007), vier Studien erzielten einen Wert

von 6 (Del Olmo 2003; Nieuwboer 2009; Rochester 2007; Rochester 2010a), zwei Studien einen Wert von 7 (Arias 2010; Elston 2010) und zwei Studien gar einen Wert von 9 (Lim 2010; Nieuwboer 2007) PEDro-Punkten. Eine genaue Übersicht bietet die Tabelle 26 „Pedro-Analyse“.

3.5 Generelle Charakteristiken

Eine detaillierte Übersicht ist in Tabelle 27 „Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe“ zu finden. Alle Studien wurden in Englisch publiziert und untersuchten Männer und Frauen. In zwei Studien wurde die geschlechtsspezifische Verteilung jedoch nicht angegeben (Willems 2006; Willems 2007). Die Studien wurden im Zeitraum von 2003 bis 2011 publiziert. Neun Studien wiesen eine Stichprobe von weniger als 25 iPS-Patienten auf (Bryant 2009b; Cubo 2004; Del Olmo 2003; Howe 2003; Jiang 2006; Kadiivar 2011; Picelli 2010; Suteerawattananon 2004; Rochester 2010b), neun Studien inkludierten zwischen 26 und 50 iPS-Patienten (Arias 2010; Baker 2007a; Baker 2007b; Del Olmo 2005; Elston 2010; Rochester 2005; Rochester 2011; Willems 2006; Willems 2007) und sechs Studien untersuchten mehr als 50 iPS-Patienten (Hausdorff 2007b; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2007; Rochester 2010a).

In sechs Studien fehlten die Angaben über die Dauer seit der Erkrankung (Arias 2010; Del Olmo 2003; Del Olmo 2005; Elston 2010; Howe 2003, Rochester 2010b). Nur neun Studien ermittelten die Körpergrösse, sechs Studien erfassten zusätzlich das Körpergewicht der Patienten. Das Hoehn & Yahr-Stadium (H&Y) wurde von 18 Studien als Baselinemessung benutzt, und die Werte des „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale total oder motor scale“ (UPDRS) wurden bei 18 Studien evaluiert. Der Mini-Mental State Examination (MMSE) wurde bei zwölf Studien bewertet, die Einteilung in Freezer und Non-Freezer wurde bei sechs Studien durchgeführt. Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie medikamentös stabil waren, mehrere Meter frei gehen konnten und keinerlei Erfahrungen mit jeglicher Art von rhythmisch-auditorischer Stimulation aufzuweisen hatten. Es wurden vorwiegend Patienten ausgeschlossen, die an anderen schweren neurologischen oder orthopädischen Krankheiten litten (Modified Dyskinesia Scale, MDS>2), welche das Gehen beeinflussen könnten. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, welche an anderen schweren Erkrankungen (zum Beispiel kardiale oder pulmonale Erkrankungen) litten, welche die Teilnahme an den Studien verhinderten. Schliesslich wurden Patienten mit Seh- oder Hörstörungen ausgeschlossen, kognitive Störungen (MMSE<24) wurden ebenfalls oft als Ausschlusskriterium genannt.

3.6 Assessments

3.6.1 Primärer Outcome

Funktion und Aktivität der unteren Extremität

- Beinfunktion und Aktivität:
 - Assessments wie Gehtestungen, Gehgeschwindigkeit, Community Walk Test, Functional Ambulation Categories (FAC), Timed Up and Go Test (TUG), Tinetti, Dynamic Gait Index (DGI) wurden inkludiert.
- Statisches Gleichgewicht: Berg Balance Scale (BBS).

3.7 Interventionsdauer

Vorwiegend konnten zwei unterschiedliche Arten von Intervention identifiziert werden: Einzel-Sessionen und ein- oder mehrwöchige Interventionen. In 15 Studien wurden die Patienten an ein oder zwei Tagen mit der rhythmisch-auditorischen Stimulation getestet (Arias 2010; Baker 2007a; Baker 2007b; Del Olmo 2003; Hausdorff 2007b; Howe 2003; Jiang 2006; Nieuwboer 2009; Picelli 2010; Rochester 2005; Rochester 2007; Rochester 2011; Suteerawattananon 2004; Willems 2006; Willems 2007). In zwei Studien dauerte die Intervention eine Woche (Bryant 2009b; Cubo 2004), in vier Studien drei Wochen (Lim 2010; Nieuwboer 2007; Rochester 2010a; Rochester 2010b), in zwei Studien vier Wochen (Del Olmo 2005; Elston 2010) und in einer Studie sechs Wochen (Kadivar 2011).

3.8 Verwendete Frequenzen

Eine detaillierte Übersicht bietet die Tabelle 1 „Frequenzen, Intensität und Outcome“ und für eine spezifischere Übersicht dienen die Tabellen 28 „Frequenz-Analyse“ und 29 „Assessment-Analyse.“ In zwölf Studien konnten die Patienten die Frequenz der rhythmisch-auditorischen Stimulation selbst wählen (Cubo 2004; Elston 2010; Jiang 2006; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2005; Rochester 2007; Rochester 2010a; Rochester 2010b; Rochester 2011; Willems 2007). In einer Studie wurde die Frequenz von 100 Klicks pro Minute verwendet (Del Olmo 2003), in zwei Studien entsprach die Frequenz 90% der normalen Kadenz (Baker 2007a; Baker 2007b), in zwei weiteren Studien wurde die Frequenz von 125% der gewohnten Kadenz benutzt (Bryant 2b; Suteerawattananon 2004) und in letztlich sieben Studien wurden mehrere un-

terschiedlichen Frequenzen untersucht (normale Kadenz und 110%, Arias 2010; 60, 90, 120, 150bpm, Del Olmo 2005; 100% und 110%, Hausdorff 2007b; 85, 92,5, 107,5 und 115% Howe 2003; 110 und 120% Kadivar 2011; 90, 100 und 110%, Picelli 2010; 80, 90, 100, 110 und 120%, Willems 2006).

Tabelle 1: Frequenzen, Trainingsintensitäten und Ergebnisse

Autor/Jahr	n	FrqC	x Intervention	Ergebnisse
Arias 2010	PD+ FOG (n=10) PD- FOG (n=9) KG (n=10)	Sg und 110%	Zwei Durchgänge (Dauer unbekannt)	Die Präsenz von RAS (10% höher als die gewohnte Kadenz) reduzierte signifikant die Freezing-Attacken der Patienten mit Freezing (p=0.014) und die durchschnittliche Dauer der Freezing-Episoden (p=0.017).
Baker 2007a	IG (n=14) KG (n=12)	90%	Zehn Versuche (Strecke=8 Meter)	RAS hatte keinen Effekt auf die Gehgeschwindigkeit (p=1.00), CV der Schrittzeit (p=1.00) und der Zeit des Doppelstands (p=0.98) im Single-Task, sowie im Dualtask (p=1.00)/ p=0.32/ p=0.313).
Baker 2007b	IG (n=15) KG (n=12)	90%	Zehn Versuche (Strecke=8 Meter)	Es konnte keine Verbesserung im Gehen durch RAS alleine beobachtet werden.
Bryant 2009b	IG (n=21)	125%	5*30 Minuten	Durch Benützung eines Metronoms Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (79.57 (18.13) cm/s vs. 94.02 (22.61) cm/s, p≤0.0005), Kadenz (102.88 (11.34) Schritte/min vs. 109.22 (10.23) Schritte/min, p=0.036) und Schrittlänge (94.33 (21.31) cm vs. 103.5 (22.65) cm, p=0.012). Nach einer Woche war die bevorzugte Gehgeschwindigkeit schneller als die initiale Gehgeschwindigkeit (79.57 (18.13) vs. 95.20 (22.23) cm/s, p≤0.0005). Die Schrittlänge war signifikant grösser (94.33 (21.31) vs. 107.67 (20.01) cm, p=0.001). Die Zeit des Doppelstands nahm von 21.73 (5.23) zu 18.94 (3.59)%, p=0.016, ab. Wenig Effekt auf die Kadenz, die Patienten wählten grössere Schritte (6% vs. 9%).
Cubo 2004	IG (n=12)	Sg	1 Woche (genaue Dauer unbekannt)	Das Gehen mit Metronom verlangsamte die Gehgeschwindigkeit signifikant (p≤0.0005) und hatte keinen Einfluss auf die Freezing-Episoden.
Del Olmo 2003	IG (n=6) KG (n=5)	100bp m	Ungenauere Beschreibung der Interventionsdauer. Es wurde nicht angegeben, wie viele Male der Proband die Teststrecke von 8,5m absolvieren musste.	Der Intervall zwischen den EMG-Antworten nahm mit der Stimulation ab (20% TA; 38% G). Die Kurve der EMG-Aktivierung im EMG-Pattern (32% TA, und 29% G) und die Dauer jedes EMG-Ausschlages reduzierte sich (23% TA and 20% G).
Del Olmo	IG	60, 90,	1h/Tag, fünf Mal in	Nach Beendigung des PRP haben die Inter-

2005	(n=15 iPS) KG (n=15 gesunde)	120, 150bpm	der Woche, während vier Wochen (20 Sessions=20 Stunden).	valle zwischen zwei konsekutiven Schritten (CV) in der gewohnten Kadenz signifikant abgenommen (Gehen: $t=2.950$, $p=0.011$).
Elston 2010	IG (erste Gruppe, n=21) KG (zweite Gruppe, n=21)	Sg	Gebrauch eines Metronoms im häuslichen Umfeld für vier Wochen.	Die Ergebnisse der Messungen (prim- und sekundärer Outcome) waren statistisch nicht signifikant, obwohl positive Effekte in sechs Bereichen des „SF-36 Version 2“ und in acht Bereichen des „PDQ-39“, beobachtet werden konnten. Jedoch war nur eine durchschnittliche Differenz klinisch wichtig: Der emotionelle Bereich des „SF-36 Version 2“ (Durchschnittliche Differenz von 3.77, 95% (CI), -2.68 zu 10.22). Der 10MWT wurde vier Mal erhoben, es konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (2cm/s, $p=0.0585$)
Hausdorff 2007b	IG (n=29) KG (n=26)	100% und 110%	Sechs unterschiedliche Konditionen auf einer 100m Gehstrecke.	Bei den iPS-Patienten verbesserte RAS bei 100% der gewohnten Kadenz die Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Schwungphase ($p\leq 0.02$), hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Schritt- und Schwung-Variabilität. Mit RAS bei 110%, wurden Reduktionen der Variabilität beobachtet ($p\leq 0.03$), welche zwei und 15 Minuten nach der Intervention noch anhielten.
Howe 2003	IG (n=11)	85, 92.5, 107.5 und 115%	15 Mal neun Meter lange Strecke laufen, wobei die ersten drei Durchgänge ohne Stimulation erfolgten (Berechnung der Baseline - Frequenz) und danach zufällig zwölf Mal einen Cue der spezifischen Frequenz dargeboten wurde.	Die Resultate zeigen auf, dass sich die Patienten nur bei einer Frequenz von 107.5 und 115% die durchschnittliche Geschwindigkeit und Kadenz signifikant ($p=0.001$) verbessern konnten.
Jiang 2006	Freezer (n=7) Non-Freezer (n=7)	Sg	Zehn Durchgänge (keine Angaben wie lange ein Durchgang dauerte).	Es konnte nur bei den visuell-dargebotenen Cues ein signifikanter Effekt bei der Initiierung des Ganges nachgewiesen werden ($p=0.005$).
Kadivar 2011	IG (n=8) KG (n=8)	110 und 120%	Spezielles Training mit synchronen multidimensionalen Schrittfolgen, drei Mal pro Woche, (45-60 min/Session) während sechs Wochen (364.5 Minuten).	Die RAS-Gruppe konnte nach sechs Wochen die Werte im DGI signifikant verbessern sowie in weiteren sekundären Outcomes. Die Verbesserungen im DGI, Tinetti, FOGQ und Elemente des Gangs und Gleichgewichts im UPDRS konnten im Gegensatz zu der Kontrollgruppe bis vier Wochen nach der Intervention konstant gehalten werden.
Lim 2010	Frühe IG (n=76)	Sg	Sessions: drei Wochen, neun Mal 30 Minuten.	Es konnten signifikante Ergebnisse in der dynamischen Aktivität ($b=4.46$; $p\leq 0.01$), statischen Aktivität ($b=-3.34$; $p=0.01$), im

	Späte IG (n=77)			Gehen (b=4.23; p≤0.01), Gehen>5s (b=2.63; p≤0.05), und Gehen >10s (b=2.90; p≤0.01) beobachtet werden, jedoch nahmen die Behandlungseffekte nach der Interventionsperiode wieder ab.
Nieuwboer 2007	Frühe IG (n=76) Späte IG (n=77)	Sg	Drei-wöchige Periode eines im häuslichen Umfeld durchgeführten Cueing-Trainings (frühe Gruppe (271.8 min) und späte Gruppe (270.4 min).	Der primäre Outcome-Parameter (Elemente des UPDRS, posturale Kontrolle und Gang); verbesserte sich lediglich um 4.2%. Die sekundären Outcome-Parameter (Gehgeschwindigkeit (5cm/s, p=0.005) und Schrittlänge (4cm, p≤0.001) verbesserten sich signifikant, und es konnten keine signifikanten Veränderungen in der Schrittfrequenz beobachtet werden (p=0.08). Es konnten signifikante Resultate im Einbein- und Tandemstand (p=0.003) und bei den Freezing-Episoden (p=0.007) gemessen werden. Die Effekte der Intervention nahmen nach sechs Wochen ohne Intervention drastisch ab.
Nieuwboer 2009	Gruppe total (n=133) Freezer (n=68) Non-Freezer (n=65)	Sg	Funktionelles Drehen (180° Drehung) mit oder ohne Cue. Der Test wurde sieben Mal wiederholt unter folgenden Konditionen: Baseline—kein Cue (B1); zwei Cueing Durchgänge (auditorisch, visuell und somato-sensibel); zwei Cueing Durchgänge auditorisch, visuell und somato-sensibel); zwei Baseline—kein Cue (B2)	Das auditorische Cueing liess die Patienten signifikant schneller drehen (p≤0.01). Im Follow-Up konnte eine Retention des Gelernten aufgezeigt werden.
Picelli 2010	IG (n=8)	90, 100 und 110%	Zwölf Gehstests unter vier Bedingungen.	Folgende spatio-temporale Parameter zeigten signifikante Veränderungen: Schrittlänge (X=12.020; df=3; p=0.003); Schrittzeit (X=23.178; df=3; p=0.000); Kadenz (X=26.203; df=3; p=0.000); durchschnittliche Gehgeschwindigkeit (X=14.096; df=3; p=0.003); Dauer des Einzelstands (X=23.684; df=3; p=0.000); Dauer des Doppelstands (X=14.464; df=3; p=0.002); Ratio zwischen Dauer von Einzel- und Doppelstands (X=21.340; df=3; p=0.000). Das ROM in der sagittalen Achse des Fussgelenkes zeigte signifikante Veränderungen während dem Gehen (X=12.110; df=3; p=0.007). Die Patienten konnten die Kadenz den vorgegebenen auditorischen Reizen anpassen. Die Pull-off-Phasen der Hüfte haben sich durch das auditorische Cueing vergrößert (X=14.261; df=3; p=0.003).
Rochester 2005	IG (n=20)	Selbst gewählt	Die Gehstrecke wurde sechs Mal in der fol-	Durch den Einsatz der Cues konnte nur eine signifikante Zunahme (p=0.018, 19%) in der

	KG (n=10)	t	genden Reihenfolge durchgeführt: Baseline, kein Cue (B1); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell) und Baseline, kein Cue (B2).	Schrittlänge beobachtet werden.
Rochester 2007	IG (n=153)	Selbst gewählt	Acht Durchgänge wurden mit folgenden Cueing-Modalitäten in dieser Reihenfolge durchgeführt: Baseline – kein Cue (B1); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); Baseline – kein Cue (B2).	Im Vergleich der drei Modalitäten (auditorisch, visuell und somato-sensibel) waren die auditorischen Reize am effektivsten (p=0.001).
Rochester 2010a	Frühe IG (n=76) Späte IG (n=77)	Sg	Neun Mal 30 Minuten Einzel- und Doppelaufgaben-Training, in drei Wochen, sechs Wochen Follow-Up. Einzelaufgabe: sechs Meter Gehen und Drehen Doppelaufgabe: sechs Meter Gehen und ein Tablett tragen, Drehen und Gläser auf Tablett stellen	Während Einzel- und Doppelaufgaben konnten auch ohne Cues die Gehgeschwindigkeit und die Schrittlänge im Follow-Up beibehalten werden. Es konnte keine Verbesserung in der Kadenz beobachtet werden.
Rochester 2010b	IG (n=19)	Sg	Neun Mal 30 Minuten Cueing-Therapie über drei Wochen. Testprotokoll: Einzelaufgabe: sechs Meter Gehen, 180° Drehung, und zurückgehen Doppelaufgabe: sechs Meter Gehen, Tablett mit zwei gefüllten Gläsern aufheben, 180° Drehung, mit dem Tablett zurückgehen.	Die Cueing-Therapie verbesserte deutlich die Gehgeschwindigkeit, Schritt-Amplitude und die Schrittfrequenz in Einzel- (p≤0.001/ p≤0.001/ 0.046) und Doppelaufgaben (p≤0.001/ p≤0.001/ p=0.403). Es gab auch eine signifikante Verbesserung der motorischen Werte (UPDRS III, p=0.004) und Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II, p=0.011).
Rochester 2011	IG (n=50)	Sg	Die Messungen der On und Off-Phasen	Im Gegensatz zu den internen Cues konnten nur auditorische Cue signifikante

			der Patienten wurden im Abstand von 2 Wochen durchgeführt. In der jeweiligen Messung mussten die Patienten 6m unter 7 Konditionen (3 Messungen ohne Cue, und je 2 Cueing-Modalitäten in randomisierter Reihenfolge) gehen	Verbesserung ($p=0.001$) aufzeigen. Beide Cueing-Modalitäten haben die Schrittfrequenz reduziert, wobei die interne Modalität besser war. Bei den Variationskoeffizienten der Schrittzeit CV und im Doppelstand waren die externen Reize signifikant besser ($p=0.001$). Der Effekt von Cueing-Strategien erfolgte unabhängig der Medikationseinnahme.
Suteerwattananon 2004	IG (n=24)	125%	Die Gehstrecke betrug 7.62m und wurde unter den folgenden vier Konditionen dargeboten: Gehen mit visuellen Cues; Gehen mit auditorischen Cues; Gehen mit beiden (visuell und auditorisch) Cues. Die Cueing-Modalitäten wurden den Patienten randomisiert dargeboten.	Die Gehgeschwindigkeit und die Kadenz haben durch die auditorischen Cues ($p\leq 0.0167$) signifikant zugenommen (im Vergleich zum Gehen ohne Cues), jedoch wurde die Schrittlänge nicht beeinflusst. Die Kombination beider Cueing-Modalitäten erbrachte keine Verbesserungen.
Willems 2006	Non-Freezer (n=10) und Freezer KG (n=10)	80, 90, 100, 110 und 120%	Gehen auf einer acht Meter langen Strecke.	Langsamere Cueing-Frequenzen störten die spatio-temporalen Gangparameter bei iPD-Patienten ($p\leq 0.05$), welches als Synchronisations-Fehler bezeichnet wurde. Die Schrittlänge verbesserte sich in der Frequenz von -10% ($p\leq 0.01$). Die Schrittlänge hat bei einer Frequenz von 110% bei Freezer abgenommen ($p\leq 0.05$), hingegen bei Non-Freezer zugenommen.
Willems 2007	Freezer (n=9) Non-Freezer (n=10)	Sg	Test-Protokoll: fünf Meter Gehen, 180° Drehung um Objekt und an den Start zurück. Zwei Konditionen (kein Cue und Cue durch ein Metronom), in drei Wiederholungen.	Die Resultate zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe, dass iPS-Patienten einen grösseren Bogen gehen und kürzere und schmalere Schritte genommen haben. Zudem zeigten die Patienten einen höheren CV der Schrittdauer (6.92%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (4.88%, $p\leq 0.05$). Die Strategie, beim Drehen einen grösseren Bogen zu Gehen, war bei Freezer öfter zu sehen als bei Non-Freezer. Auditorisches Cueing reduzierte signifikant den Variationskoeffizienten der Schrittdauer in iPS (bei Freezer und Non-Freezer) während dem Drehen (von 6.92 zu 6.00%, $p\leq 0.05$).

Legende: 10MWT= 10 Minute Walking Test; B= Baseline; CI= Confidence Intervall; CV= Coefficient of Variability; DGI= Dynamic Gait Index; EMG= Elektromyogramm; FOG= Freezing of Gait; FOGQ= Freezing of Gait Questionnaire; FrqC= Frequenz der Cues; IG= Interventionsgruppe; iPS= idiopathisches Parkinsonsyndrom; KG= Kontrollgruppe; n= Anzahl Probanden; PDQ-39= Parkinson's Disease Questionnaire - 39; PRP= Physical Rehabilitation Program; RAS= rhythmisch-auditorische Stimulation; ROM= Range of Mo-

tion; SF-36= Short-Form-36; Sg= Selbst gewählt; UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale; xIntervention= Häufigkeit der Intervention;

3.9 Selbstgewählte Frequenzen

In zwölf Studien konnten die iPS-Patienten die Frequenz der rhythmisch-auditorischen Stimulation selbst wählen (Cubo 2004; Elston 2010; Jiang 2006; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2005; Rochester 2007; Rochester 2010a; Rochester 2010b; Rochester 2011; Willems 2007). Im Folgenden werden die Studien in Einzel-Session-Untersuchungen und längere Interventionsperioden (>1 Woche) gegliedert.

3.10 Einzel-Session-Untersuchungen

Die Studie von Jiang 2006 untersuchte bei 14 iPS-Patienten den Effekt von auditorischen und visuellen Cues auf die Ganginitiierung. Die Patienten mussten in zehn Durchgängen je eine festgelegte Teststrecke absolvieren. Dabei fehlten jedoch die genauen Angaben über die Dauer der einzelnen Durchgänge. Es konnte nur bei den visuell-angebotenen Cues ein signifikanter Effekt bei der Initiierung des Ganges nachgewiesen werden ($p=0.005$). Die Autoren schlussfolgerten, dass RAS keinen Einfluss auf die ersten zwei Schritte bei der Gang-Initiierung haben, weil bezüglich der Initiierung und dem Aufrechterhalten einer Bewegung motorische Unterschiede bestehen. Die Autoren zeigten auf, dass iPS-Patienten Schwierigkeiten haben, die Synchronisation einer Bewegung mit auditorischen Cues herzustellen. Follow-Up-Messungen wurden nicht durchgeführt. Das Ziel einer belgischen Studie von Nieuwboer 2009 war es, den Effekt von verschiedenen Cueing-Modalitäten (auditorisch, visuell und somato-sensibel) auf das funktionelle Drehen (180° Drehung) mit oder ohne Cues bei Freezern ($n=68$) und Non-Freezern ($n=65$) zu untersuchen. Der Test wurde sieben Mal unter folgenden Konditionen wiederholt:

- (1) Baseline-Messung: kein Cue (B1);
- (2) zwei Cueing Durchgänge (auditorisch, visuell oder somato-sensibel);
- (3) zwei Cueing Durchgänge (auditorisch, visuell oder somato-sensibel);
- (4) zwei Baseline-Messungen: kein Cue (B2);

Die Follow-Up-Messungen wurden drei Wochen nach der Intervention durchgeführt.

Die Resultate zeigten, dass vor allem bei Non-Freezern (aber auch bei Freezern) auditorisches Cueing alleine schnellere Ausführungen der Funktion ermöglicht. Diese Beobachtung wurde mit der erhöhten Aufmerksamkeit beim Drehen und der Doppelaufgabe

(Tablett aufnehmen) erklärt. Das auditorische Cueing liess die Patienten signifikant schneller Drehen ($p \leq 0.01$). Im Follow-Up konnte eine Retention des Gelernten aufgezeigt werden.

Rochester (englische Studie, 2005) erforschte bei 30 iPS-Patienten den Effekt von externen rhythmischen Cues (auditorisch oder visuell) auf das Gehen und auf eine funktionelle Aufgabe (Tablett mit zwei Gläsern tragen). Die Gehstrecke wurde sechs Mal in der folgenden Reihenfolge durchgeführt:

- (1) Baseline, kein Cue (B1)
- (2) zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell);
- (3) zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell);
- (4) Baseline, kein Cue (B2).

Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt. Durch den Einsatz der Cues konnte lediglich bei der Schrittlänge eine signifikante Zunahme um 19% ($p=0.018$) beobachtet werden.

Eine weitere klinische Studie aus England (Rochester 2007) untersuchte bei 153 iPS-Patienten den Grad der Aufmerksamkeit auf externe rhythmische Cues und deren Auswirkungen auf das Gehen. Die Probanden absolvieren acht Durchgänge mit folgenden Cueing-Modalitäten:

- (1) Baseline – kein Cue (B1);
- (2) zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch),
- (3) zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch),
- (4) zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch);
- (5) Baseline – kein Cue (B2).

Die Follow-Up-Daten wurden drei Wochen nach Interventionsende erhoben. Der Vergleich der drei Modalitäten (auditorisch, visuell und somato-sensibel) zeigte, dass die auditorischen Reize am effektivsten ($p=0.001$) waren.

Die Autoren einer weiteren Studie untersuchten den Effekt von zwei verschiedenen Cues (interne und externe) auf die lokomotiven Eigenschaften, respektive deren Reaktion auf die dopaminerge Medikation. Die Messungen der On- und Off-Phasen wurden im Abstand von zwei Wochen bei 50 iPS-Patienten durchgeführt. In der jeweiligen Messung mussten die Patienten sechs Meter unter sieben Konditionen gehen: drei Messungen ohne Cue und je zwei Cueing-Modalitäten in randomisierter Reihenfolge. Es liegen keine Follow-Up-Messungen vor. Im Gegensatz zu den internen Cues konnten nur auditorische Cues signifikante Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit ($p=0.001$) erzielen. Beide Cueing-Modalitäten reduzierten die Schrittfrequenz, wobei die interne Modalität eine grössere Abnahme zeigte. Bei den Variationskoeffizienten der Schrittzeit und im Doppelstand waren die externen Reize signifikant besser ($p\leq 0.001$). Der Effekt der Cueing-Strategien stand in keinem Zusammenhang mit der Medikation (Rochester 2011).

Willems (2007) untersuchte den Effekt von rhythmisch-auditorischen Cues auf das Drehen. Sie teilte ihre Probanden in eine Experimental-Gruppe mit neun iPS-Patienten und in eine Kontrollgruppe ($n=10$) ein. Die Test-Aufgabe bestand darin, einen Gehweg von fünf Metern zurückzulegen, sich am Ende um 180 Grad um ein Objekt zu drehen und dann wieder zurück zum Start zu gehen. Diese Aufgabe wurde unter zwei verschiedenen Umständen (kein Cue und Cue durch ein Metronom) mit jeweils drei Wiederholungen durchgeführt. Es liegen keine Follow-Up-Messungen vor. Die Resultate zeigten, dass iPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen grösseren Bogen gehen und kürzere und schmalere Schritte wählen. Zudem zeigten die iPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen höheren Variationskoeffizienten (CV) der Schrittdauer (6.92%) (4.88%, $p\leq 0.05$). Die Wahl der Strategie, beim Drehen einen grösseren Bogen zu gehen, war bei den iPS-Patienten unter den Freezern öfter zu sehen als bei den Non-Freezern. Auditorisches Cueing reduzierte aber sowohl bei den Freezern wie auch bei den Non-Freezern der Experimentalgruppe den Variationskoeffizienten der Schrittdauer während der Drehung signifikant (von 6.92 zu 6.00%, $p\leq 0.05$) (Willems 2007).

3.11 Interventionsdauer > 1 Woche

Gegenstand der Untersuchung einer spanischen Studie (Cubo 2004) waren die kurzzeitigen motorischen Effekte eines Metronoms auf das Freezing bei zwölf iPS-Patienten (ON-Phase). Die Intervention dauerte eine Woche. Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt. Das Gehen mit Metronom verlangsamte die Gehgeschwindigkeit nach einer Woche signifikant ($p \leq 0.0005$) und zeigte keine Wirkung auf die Freezing-Episoden.

Eine einfach-blindierte randomisierte kontrollierte Crossover-Studie (Elston 2010) mit 21 iPS-Patienten erforschte den Gebrauch eines Metronoms im häuslichen Umfeld für vier Wochen. Dabei wurden die Follow-Up-Messungen sechs und zehn Wochen nach Interventionsende durchgeführt. Die Ergebnisse der Messungen (primärer und sekundärer Outcome) waren statistisch nicht signifikant, obwohl positive Effekte in sechs Bereichen des SF-36 Version 2 und in acht des PDQ-39 beobachtet werden konnten. Jedoch war nur eine Differenz klinisch wichtig: Der emotionale Bereich des SF-36 Version 2 (durchschnittliche Differenz von 3.77, 95% (CI), -2.68 zu 10.22). Beim 10MWT konnten auch nach vierfacher Durchführung keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (2cm/s, $p=0.0585$). Die Verwendung eines Metronoms führte in dieser Studie nicht zum Anstieg des Sturzrisikos. Die Autoren bemühten sich, ein kostengünstiges tragbares elektronisches Metronom zu verwenden, welches bei Menschen mit mittelschwerer bis schwerer Parkinsonkrankheit unter anderem zur Verbesserung der Mobilität führte. Des Weiteren erhöhten sich die ATL-Aktivitäten und die sozialen Funktionen. Als Folge davon wurden die alltäglichen Bereiche positiv beeinflusst. Wie lange die erzielten Effekte bestehen bleiben, ist unklar. Bei einigen Patienten mussten Änderungen der Medikation veranlasst werden, was die interne und externe Validität der Studie schmälerte.

Die einfach-blindierte randomisierte Crossover-Studie von Lim 2010 ging der Frage nach, wie sich ein Cueing-Training auf die physikalische Aktivität (statische und dynamische Aktivitäten) im häuslichen Umfeld von 153 iPS-Patienten auswirkt. Das Training dauerte drei Wochen (neunmal 30 Minuten) und wurde mit Follow-Up-Messungen nach neun Wochen für die erste Gruppe und sechs Wochen für die zweite Gruppe ergänzt. Es konnten signifikante Ergebnisse in der dynamischen ($b=4.46$; $p \leq 0.01$) und in der statischen Aktivität ($b=-3.34$; $p \leq 0.01$), beim Gehen ($b=4.23$; $p \leq 0.01$), beim Gehen >5s ($b=2.63$; $p \leq 0.05$), und beim Gehen >10s ($b=2.90$; $p \leq 0.01$) beobachtet werden. Die erzielten Effekte nahmen nach der Interventionsperiode jedoch wieder signifikant ab.

In einer weiteren multizentrischen Crossover-Studie (RESCUE) absolvierten 153 iPS-Patienten während drei Wochen ein Cueing-Training im häuslichen Umfeld. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert (frühe Gruppe 271.8 min / späte Gruppe 270.4 min). Die Follow-Up-Messungen wurden sechs Wochen nach Interventionsende erhoben. Nach dreiwöchiger Intervention hatte sich der primäre Outcome-Parameter (UPDRS) lediglich um 4.2% verbessert. Die sekundären Outcome-Parameter (Gehgeschwindigkeit (5cm/s, $p=0.005$) und die Schrittlänge (4cm, $p\leq 0.001$)) verbesserten sich signifikant, wohingegen keine signifikanten Veränderungen in der Schrittfrequenz beobachtet werden konnten ($p=0.08$). Ebenfalls signifikante Resultate ergaben sich beim Einbein- und Tandemstand ($p=0.003$) und bei den Freezing-Episoden ($p=0.007$) (Nieuwboer 2007).

Bei der Studie von Rochester 2010a handelt es sich um eine Subanalyse der RESCUE-Studie. Dabei wurde untersucht, wie sich das motorische Lernen bei rhythmisch-auditorischen Stimulationen verhält. Die Trainingsperiode entsprach neunmal 30 Minuten und das dreiwöchige Training bestand aus Einzel- und Doppelaufgaben (sechs Meter Gehen und Drehen, respektive Gehen und ein Tablett tragen bzw. Drehen und Gläser auf ein Tablett stellen). Die Follow-Up-Messungen wurden sechs Wochen nach der Intervention erhoben. Während den Einzel- und Doppelaufgaben konnten die Gehgeschwindigkeit und die Schrittlänge im Follow-Up auch ohne Cues beibehalten werden. Es wurde keine Verbesserung in der Kadenz festgestellt. Schlussendlich liegen aber keine signifikanten Resultate vor.

In einer klinischen Studie (Rochester 2010b) wurde bei 19 iPS-Patienten im Norden von Tansania der Effekt eines dreiwöchigen Cueing-Trainings und Einzel- und Doppelaufgaben untersucht. Die Patienten wurden dabei nicht medikamentös behandelt. Die einzelnen Trainingseinheiten fanden während neunmal 30 Minuten im häuslichen Umfeld (Metronom im komfortablen Rhythmus) statt und wurden von einem geschulten Therapeuten überwacht. Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt. Die Cueing-Therapie verbesserte sowohl die Gehgeschwindigkeit, als auch die Schrittamplitude und die Schrittfrequenz bei Einzel- ($p\leq 0.001$ / $p\leq 0.001$ / 0.046) und Doppelaufgaben ($p\leq 0.001$ / $p\leq 0.001$ / $p=0.403$).

3.12 Unterschiedliche Frequenzen

3.13 Einzel-Session-Untersuchungen

Eine klinische Studie aus Spanien (del Olmo 2003) untersuchte anhand von EMG-Ableitungen die Auswirkung des rhythmischen Trainings (100 bpm) bei iPS-Patienten. Die Beschreibung der Interventionsdauer ist sehr ungenau. Es wurde nicht angegeben, wie häufig die Probanden die Teststrecke von achteinhalb Metern absolvieren mussten. Zudem wurden keine Follow-Up-Resultate erhoben. Der Intervall zwischen den EMG-Antworten nahm mit der Stimulation ab (20% TA; 38% G). Die Kurve der Aktivierung im EMG-Pattern (32% TA und 29% G) und die Dauer jedes EMG-Ausschlages reduzierten sich (23% TA and 20% G).

Die Autoren einer klinischen Studie aus Belgien (Baker 2007a) untersuchten den Effekt von RAS (90%) auf die Variabilität während des Gehens bei iPS-Patienten mit Einzel- und Doppelaufgaben. Die Probanden mussten eine Gehstrecke von acht Metern in zehn Versuchen absolvieren. Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt. Obwohl keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden, schlussfolgerten die Autoren, dass die Aufmerksamkeit auf das Gehen durch den Einsatz von externen Cues verbessert werden kann.

Mit einem ähnlichen Studiendesign (RAS 90%) untersuchte Baker (2007b) bei iPS-Patienten die Effekte von internen, externen sowie kombinierten Cues auf das Gehen in Einzel- und Doppelaufgaben. Die Gehgeschwindigkeit verbesserte sich sowohl mit internen Cues ($p \leq 0.001$, $p \leq 0.037$) wie auch mit der Kombination von externen und internen Cues ($p \leq 0.013$, $p \leq 0.028$) signifikant im Vergleich zu den Werten ohne Cues. Diese Resultate gelten für Einzel- und Doppelaufgaben gleichermassen. Die Schrittamplitude vergrößerte sich mit internen und kombinierten Cues in Einzel- ($p \leq 0.001$, $p \leq 0.001$) und Doppelaufgaben ($p \leq 0.001$, $p \leq 0.001$) ebenfalls signifikant. Die Schrittfrequenz im Gegenzug reduzierte sich bei Einzel- ($p \leq 0.042$) und Doppelaufgaben ($p \leq 0.001$) mit dem internen Cue signifikant. Die Kombination der Cues bei den Doppelaufgaben führte ebenfalls zu signifikant ($p \leq 0.009$) tieferer Schrittfrequenz. Der rhythmisch-auditorische Cue alleine hatte keinen signifikanten Einfluss auf die einzelnen Gangparameter (Baker 2007b).

Eine amerikanische klinische Studie (Bryant 2009b) evaluierte bei iPS-Patienten die selbstständige Applikation eines rhythmischen Cues (Metronom, 125%) während einer Woche (30 Minuten täglich). Follow-Up-Messungen wurden nicht durchgeführt. Bei der

Untersuchung verbesserten sich durch den Einsatz des Metronoms die Gehgeschwindigkeit (79.57 (18.13) cm/s vs. 94.02 (22.61) cm/s, $p \leq 0.0005$), die Kadenz (102.88 (11.34) Schritte/min vs. 109.22 (10.23) Schritte/min, $p = 0.036$) und die Schrittlänge (94.33 (21.31) cm vs. 103.5 (22.65) cm, $p = 0.012$). Nach einer Woche war die von den Patienten bevorzugte Gehgeschwindigkeit höher als die initiale Geschwindigkeit (79.57 (18.13) vs. 95.20 (22.23) cm/s, $p \leq 0.0005$). Die Schrittlänge war signifikant grösser (94.33 (21.31) vs. 107.67 (20.01) cm, $p = 0.001$). Die Zeit des Doppelstands (Sek) nahm von 21.73 (5.23%) auf 18.94 (3.59%), ($p = 0.016$) ab. Es konnte kaum einen Effekt auf die Kadenz beobachtet werden, die Patienten wählten lediglich grössere Schritte (6% vs. 9%).

Eine klinische Untersuchung aus Thailand (Suteerawattananon 2004) beschäftigte sich mit dem Effekt von visuellen und auditorischen Cues (125%) auf das Gehen von 24 iPS-Patienten. Die Gehstrecke betrug 7.62 Meter und die Cues wurden unter den folgenden drei Konditionen angeboten: Gehen mit visuellen Cues; Gehen mit auditorischen Cues; Gehen mit Varianten der beiden. Die Cueing-Modalitäten wurden randomisiert angewendet (Latina Square design). Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt. Die Gehgeschwindigkeit und die Kadenz haben im Vergleich zum Gehen ohne Cues durch die auditorischen Cues signifikant ($p \leq 0.0167$) zugenommen. Die Schrittlänge wurde jedoch nicht beeinflusst. Die Kombination beider Cueing-Modalitäten zeigte keine Verbesserung.

3.14 Vergleich mehrerer Frequenzen

3.15 Einzel-Session-Untersuchungen

Arias 2010 untersuchte in seiner klinischen Studie den Effekt von RAS (normale Kadenz und 110%) auf das Gehen von 19 iPS-Patienten mit und ohne Freezing. Die Probanden absolvierten am ersten Tag zwei Durchgänge und am 2. Tag vier Durchgänge. Es wurden keine Follow-Up-Resultate erhoben. Der Einsatz von RAS (110%) reduzierte sowohl die Dauer der Freezing-Attacken der Patienten ($p = 0.014$) wie auch die durchschnittliche Dauer der Freezing-Episoden ($p = 0.017$) signifikant.

Das Ziel einer Untersuchung aus Israel war es, herauszufinden, ob RAS (100% und 110%) die Variabilität des Gehens bei iPS-Patienten beeinflusst. Die Follow-Up-Messungen fanden zwei und 15 Minuten nach der Intervention statt. bei 100% der gewohnten Kadenz verbesserte RAS die Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und

Schwungphase ($p \leq 0.02$) Es hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Schritt- und Schwung-Variabilität. Mit RAS bei 110% wurde eine Reduktion in der Variabilität beobachtet ($p \leq 0,03$), welche auch zwei und 15 Minuten nach der Intervention noch anhielten (Hausdorff 2007b).

Die Studie von Howe 2003 erforschte den Effekt von RAS (85, 92,5, 107,5 und 115%) auf das Gehen von iPS-Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung. Die Patienten mussten 15 Mal eine neun Meter lange Strecke gehen, wobei die ersten drei Durchgänge zur Berechnung der Baselinefrequenz ohne Stimulation erfolgten. Danach wurde zwölf Mal ein zufällig gewählter Cue der spezifischen Frequenz eingesetzt. Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt. Die Resultate zeigten auf, dass die Patienten die Kadenz nur bei einer Frequenz von 107,5% und 115% der durchschnittlichen Geschwindigkeit signifikant ($p=0.001$) verbessern konnten. Diese Resultate bestätigen frühere Studien (Morris 1994; McIntosh 1997), die aufzeigten, dass bei iPS-Patienten höhere Frequenzen die Kadenz beim Gehen vergrößern.

Die klinische Studie von Picelli 2010 (Italien) zeigte bei iPS-Patienten anhand einer dreidimensionalen Bewegungsanalyse die Effekte von RAS (90, 100 und 110%) auf das Gehen auf. Die Probanden mussten zwölf Gehtests unter vier verschiedenen Bedingungen absolvieren. Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt. Folgende spatio-temporalen Parameter zeigten signifikante Veränderungen: Schrittlänge ($X=12.020$; $df=3$; $p=0.003$); Schrittzeit ($X=23.178$; $df=3$; $p=0.000$); Kadenz ($X=26.203$; $df=3$; $p=0.000$); durchschnittliche Gehgeschwindigkeit ($X=14.096$; $df=3$; $p=0.003$); Dauer des Einzelstands ($X=23.684$; $df=3$; $p=0.000$); Dauer des Doppelstands ($X=14.464$; $df=3$; $p=0.002$); Verhältnis der Dauer von Einzel- zu Doppelstand ($X=21.340$; $df=3$; $p=0.000$). Darüberhinaus veränderte sich das Bewegungsausmass (Range of Motion, ROM) des Fussgelenkes in der sagittalen Achse während des Gehens signifikant ($X=12.110$; $df=3$; $p=0.007$). Die Abstoss-Phase der Hüfte verbesserte sich durch das auditorische Cueing ebenfalls signifikant ($X=14.261$; $df=3$; $p=0.003$). Die Patienten konnten die Kadenz den vorgegebenen auditorischen Reizen anpassen.

In einer belgischen Studie wurde bei iPS-Patienten mit und ohne Freezingepisoden der Effekt von RAS (80, 90, 100, 110 und 120%) auf das Gehen erforscht. Die Probanden mussten dabei acht Meter gehen. Es wurden keine Follow-Up-Resultate erhoben. Die Ergebnisse zeigten, dass langsamere Cueing-Frequenzen die spatio-temporalen Gangparameter von iPS-Patienten ($p \leq 0.05$) störten, was als Synchronisationsfehler bezeichnet wurde. Die Schrittlänge alleine verbesserte sich bei der Frequenz von -10%

($p \leq 0.01$). Die Schrittlänge der Freezer reduzierte sich bei einer Frequenz von 110% ($p \leq 0.05$), diejenige der Non-Freezer hingegen nahm zu (Willems 2006).

3.16 Interventionsdauer > 1 Woche

Die Autoren einer weiteren Studie (del Olmo 2005) untersuchten bei iPS-Patienten und einer Kontrollgruppe spatio-temporale und temporale Gangparameter unter Einfluss von unterschiedlichen Cueing-Frequenzen (60, 90, 120, 150%). Im Weiteren untersuchten sie auf die Variabilität beim Gehen unter Einsatz von RAS. Die Probanden trainierten eine Stunde pro Tag, fünfmal in der Woche, während vier Wochen (20 Sessions= 20 Stunden) mit einem spezifischen physikalischen Rehabilitationsprogramm (PRP). Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt. Nach Abschluss des PRP hatten die Intervalle zwischen zwei konsekutiven Schritten (CV) in der gewohnten Kadenz signifikant abgenommen (gait: $t=2.950$, $p=0.011$).

Kadivar 2011 untersuchten in ihrer klinischen Studie den Effekt eines Schrittrainings mit externen und internen Cues (110 und 120%) auf die funktionelle Leistungsfähigkeit von iPS-Patienten. Die Probanden absolvierten während sechs Wochen dreimal wöchentlich (45-60 min/Session, insgesamt 364.5 Minuten) ein spezielles Training mit synchronen multidimensionalen Schrittfolgen. Die Follow-Up-Messungen fanden eine, vier und acht Wochen nach der Intervention statt. Die RAS-Gruppe konnte die Werte im DGI, sowie in weiteren sekundären Outcomes nach sechs Wochen signifikant verbessern. Die Verbesserungen im DGI, Tinetti, Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ) sowie in Elemente des Gangs und Gleichgewichts im UPDRS konnten im Gegensatz zur Kontrollgruppe bis vier Wochen nach der Intervention konstant gehalten werden. Durch diese Intervention konnten die iPS-Patienten die funktionelle Geh- und Gleichgewichtsreaktion verbessern (Kadivar 2011).

Funktionen und Aktivitäten des Gehens und des dynamischen Gleichgewichts

i) Beinfunktion und Aktivität:

In je einer Studie wurde der Body Mass Index (BMI) (Bryant 2009b), respektive der Tinetti Test, der DGI (Kadivar 2011), der Schwab and England Test (Del Olmo 2005) oder der TUG (Hausdorff 2007b) untersucht. Drei evaluierten die Anzahl der Stürze in einem Jahr (Hausdorff 2007b; Nieuwboer 2009; Rochester 2011). Je vier Studien untersuchten den Brixton Test (Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2007; Rochester 2010a), respektive sie erfassten die Hospital Anxiety depression Scale (HADS)

(Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2007; Rochester 2010a). Sechs Studien erfassten den FOGQ (Kadivar 2011; Nieuwboer 2009; Rochester 2007; Willems 2006; Willems 2007). Schlussendlich wurden in sieben Studien die Zusammenhänge mit Levodopa-Medikation beschrieben (Kadivar 2011; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2007; Rochester 2010a; Rochester 2011).

ii) statisches Gleichgewicht:

Einzig Picelli 2010 wählten in ihrer Studie ein Messinstrument zur Evaluation des statischen Gleichgewichts (Berg Balance Scale).

3.17 Charakteristiken der Studien

Acht Studien wurden in England publiziert, (Baker 2007a; Baker 2007b; Elston 2010; Howe 2003; Rochester 2005; Rochester 2007; Rochester 2010a; Rochester 2011), je vier Studien stammen aus Spanien (Arias 2010; Cubo 2004; Del Olmo 2003; Del Olmo 2003), respektive aus Belgien (Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Willems 2006; Willems 2007). Zwei Studien sind aus Italien (Picelli 2010), ebenfalls zwei Studien aus den USA (Bryant 2009; Kadivar 2011) und jeweils eine Studie stammt aus Israel (Hausdorff 2007b), Kanada (Jiang 2006), den Niederlanden (Lim 2010), Thailand (Suteerawattananon 2004) und Tansania (Rochester 2010b).

3.18 Studiendesigns

Die 24 Studien umfassen 17 klinische Untersuchungen (Arias 2010; Baker 2006; Baker 2007b; Bryant 2009b; Del Olmo 2003; Del Olmo 2005; Hausdorff 2007b; Howe 2003; Jiang 2006; Kadivar 2011; Picelli 2010; Rochester 2005; Rochester 2007; Rochester 2010b; Rochester 2011; Suteerawattananon 2004; Willems 2007), eine einfach-blindierte parallele Studie (Cubo 2004), fünf einfach-blindierte randomisierte Crossover-Studien (Elston 2010; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2010a) und eine vergleichende Studie (Willems 2006).

3.19 Setting

14 Studien wurden in einem Forschungslabor (Arias 2010; Baker 2007a; Baker 2007b; Bryant 2009b; Cubo 2004; Del Olmo 2003; Hausdorff 2007b; Jiang 2006; Kadivar 2011;

Picelli 2010; Rochester 2005; Suteerawattanon 2004; Willems 2006; Willems 2007), eine Studie in einer Rehabilitation (del Olmo 2005), acht Studien wurden im häuslichen Umfeld (Elston 2010; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2007; Rochester 2010a; Rochester 2010b; Rochester 2011) und eine Studie in einem physiotherapeutischen Gymnasium (Howe 2003) durchgeführt.

3.20 Assessments

Die Ergebnisse der Assessments und der Messinstrumente sind zur besseren Übersicht in der Tabelle 29 „Assessment-Analyse“ dargestellt. Bei 18 Studien wurde die Gehgeschwindigkeit (Meter pro Sekunde), die Schrittlänge (Meter) und die Kadenz (Schritte in der Minute) sowie die Zeit des Doppelstands als Outcome-Parameter erfasst (Arias 2010; Baker 2007a; Baker 2007b; Bryant 2009b; Del Olmo 2005; Hausdorff 2007b; Howe 2003; Jiang 2006; Nieuwboer 2007; Picelli 2010; Rochester 2005; Rochester 2007; Rochester 2010a; Rochester 2010b; Rochester 2011; Suteerawattanon 2004; Willems 2006; Willems 2007). In einer Studie ist die totale Freezingzeit beschrieben (Cubo 2004). Eine Studie erfasste die Intervalle zwischen EMG-Ausschlägen. Eine weitere evaluierte als primäre Outcome-Parameter sechs Bereiche des „Parkinson’s Disease Questionnaire – 39“ (PDQ-39) und als sekundäre Outcome-Parameter den „the Short Form 36 Version 2“ und den „10 Minute Walking Test“ (10MWT) (Elston 2010). Eine Studie wählte als primären Outcome den Dynamic Gait Index (DGI) und als sekundären Outcome den „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS), den Tinetti Test, den „Timed Up and Go Test“ (TUG) und den „Freezing of Gait Questionnaire“ (FOGQ) (Kadivar 2011). In einer Studie wurde als primärer Outcome der prozentuale Anteil von Gehen, Transfer, Drehen, Treppensteigen sowie anderen dynamischen Aktivitäten der durchschnittlichen Gehperioden (>5, resp. >10 Sek pro Stunde) erfasst. Als sekundärer Outcome wurde der Anteil der statischen Aktivitäten bestimmt. Eine Studie bestimmte als primären Outcome die Elemente des UPDRS (posturale Kontrolle und Gang) und als sekundäre Outcomes den 10MWT (Gehgeschwindigkeit, m/s, Schrittlänge (m), Schrittfrequenz (Schritte/Minute), den Functional Reach, Einbein- und Tandemstand, den FOGQ und den TUG, -Der „Nottingham Extended Activities of Daily Living Index“ (EADL) und die „Falls Efficacy Scale“ (FES) deckten in dieser Studie die Aktivitätsebene ab. Der PDQ und der „Carer Strain Index“ wurden gewählt, um die Partizipation zu bewerten (Nieuwboer 2007). Eine Studie evaluierte schliesslich die Dauer einer Drehung in Sekunden (Nieuwboer 2009).

3.21 Messinstrument

Vier Studien analysierten anhand von Elektroden in den Schuhsohlen verschiedene Parameter (Arias 2010; Del Olmo 2005; Hausdorff 2007b; Rochester 2011). Vier Studien benutzen die GAITRite-Matte (Baker 2007a; Baker 2007b; Bryant 2009b; Howe 2003) zwei verwendeten Videoanalysen und einen Fragebogen (Cubo 2004; Rochester 2010b). Eine Studie machten EMG-Ableitungen des M. Tibialis anterior und des M. Gastrocnemius (Del Olmo 2003). Eine Studie fasste die Resultate des PDQ-39, des „SF-36 Version 2“ und des 10MWT (Elston 2010) zusammen. Zwei Studien benutzten eine Kraftmessplatte (Jiang 2006; Picelli 2010) und in weiteren zwei Studien war ein speziell geschulter Tester involviert (Kadivar 2011; Nieuwboer 2007). Zwei Studien verwendeten den „Vitaport Activity Monitor“ (VAM) (Nieuwboer 2009; Rochester 2005), respektive einen Beschleunigungsmesser (Rochester 2007; Rochester 2010a). Drei Studien setzten das VICON-System (Picelli 2010; Willems 2006; Willems 2007) ein und letztlich wurde in einer Studie eine Stoppuhr als Messinstrument verwendet (Suteerawattananon 2004).

3.22 Follow-Up-Messungen

In 66% der Fälle (16 Studien) wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt (Arias 2010; Baker 2007a; Baker 2007b; Bryant 2009b; Cubo 2004; Del Olmo 2003; Del Olmo 2005; Howe 2003; Jiang 2006; Picelli 2010; Rochester 2005; Rochester 2010b; Rochester 2011; Suteerawattananon 2004; Willems 2006; Willems 2007). In einer Studie wurde zwei und 15 Minuten nach der Intervention (Hausdorff 2007b), respektive nach sechs und zehn Wochen (Elston 2010), in einer weiteren Untersuchung nach jeweils einer, vier und acht Wochen (Kadivar 2011), respektive nach jeweils drei und neun Wochen (Lim 2010) nach Interventionsende Follow-Up-Ergebnisse erhoben. In zwei Studien wurde die Nachhaltigkeit der Effekte nach drei Wochen (Nieuwboer 2009; Rochester 2007) und in weiteren zwei Studien nach sechs Wochen erneut überprüft (Nieuwboer 2007; Rochester 2010a).

3.23 Charakteristiken der exkludierten Studien

Die 28 exkludierten Studien sind in Tabelle 30 „Charakteristiken der exkludierten Studien“ aufgelistet. Zwei Studien untersuchten die Effekte des RAS auf das rhythmische Bewegen der Finger (Del Olmo 2006; Ma 2009), vier verwendeten Musik als RAS

(Brown 2009 ; Brown 2010; De Bruin 2010; Ford 2010). In sieben Studien wurde eine Mischung aus sensorischen und akustischen Reizen untersucht (Frazzitta 2009; Cerasa 2006, visuelles Metronom; Dibble 2004; Espay 2010, visuell-auditorisch; Somasundaran 2008; Bank 2011; Lohnes 2011). Eine Untersuchung beschäftigte sich mit internen, aufmerksamkeitsbezogenen Cues (Somasundaran 2008) und zwei Studien befassten sich mit rhythmischem Zählen (Lehman 2005; Werner 2010). Eine Autorengruppe erforschte die Effekte des RAS bei iPS-Patienten mit kognitiven Störungen (Rochester 2009). Zehn Reviews enthalten Studien, welche zu alt waren und/oder das RAS nicht untersucht haben (Deane 2009; Deane 2009b; Goede 2001; Goodwin 2008; Keus 2007; Kwakkel 2007; Lim 2005; Ransmayr 2011; Rubinstein 2002; Thaut 2009).

3.24 Risk of bias der inkludierten Studien

Siehe Abbildung 2 und 3.

3.24.1 Randomisierung

Eine Randomisierung der Probanden wurde in fünf Studien durchgeführt (Elston 2010; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2010a).

3.24.2 Verborgene Zuteilung

Die Studienzuteilung wurde in vier Studien verborgen durchgeführt (Elston 2010; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009).

3.24.3 Blindierung der Probanden

Die Patienten wurden nur in einer Studie blindiert (Del Olmo 2003).

3.24.4 Blindierung der Therapeuten

In keiner der vorliegenden Untersuchungen wurden die Therapeuten/Untersucher blindiert.

3.24.5 Blindierung der Outcome-Untersucher

In acht der inkludierten Studien wurde der für die Datenanalyse zuständige Untersucher blindiert (Arias 2010; Cubo 2004; Elston 2010; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2007; Rochester 2010b).

3.24.6 Inkomplette Daten

In 20 Studien wurden keine fehlenden Daten beschrieben. In drei Studien sind die Drop-Out-Raten höher als 15% (Cubo 2004; Elston 2010; Kadivar 2011).

3.24.7 Andere Quellen potentieller Bias

Das RESCUE-trial (Nieuwboer 2007) wurde von vier inkludierten Studien als Subanalyse verwendet (Lim 2010; Nieuwboer 2009; Rochester 2007; Rochester 2010a).

	Randomisierung	Verborgene Zuteilung	Blindierung der Probanden	Blindierung der Therapeuten	Blindierung der Outcome-Untersucher	Inkomplette Daten
Arias 2010	-	-	-	-	+	+
Baker 2007a	-	-	-	-	-	+
Baker 2007b	-	-	-	-	-	+
Bryant 2009b	-	-	-	-	-	+
Cubo 2004	-	-	-	-	+	-
Del Olmo 2003	-	-	+	-	-	+
Del Olmo 2005	-	-	-	-	-	+
Elston 2010	+	+	-	-	+	-
Hausdorff 2007b	-	-	-	-	-	+
Howe 2003	-	-	-	-	-	+
Jiang 2006	-	-	-	-	-	+
Kadivar 2011	-	-	-	-	-	-
Lim 2010	+	+	-	-	+	+
Nieuwboer 2007	+	+	-	-	+	+
Nieuwboer 2009	+	+	-	-	+	-
Picelli 2010	-	-	-	-	-	+
Rochester 2005	-	-	-	-	-	+
Rochester 2007	-	-	-	-	+	+
Rochester 2010a	+	-	-	-	-	+
Rochester 2010b	-	-	-	-	+	+
Rochester 2011	-	-	-	-	-	+
Suteerawattananon 2004	-	-	-	-	-	+
Willems 2006	-	-	-	-	-	+
Willems 2007	-	-	-	-	-	+

Abbildung 2: Zusammenfassung der methodologischen Qualität

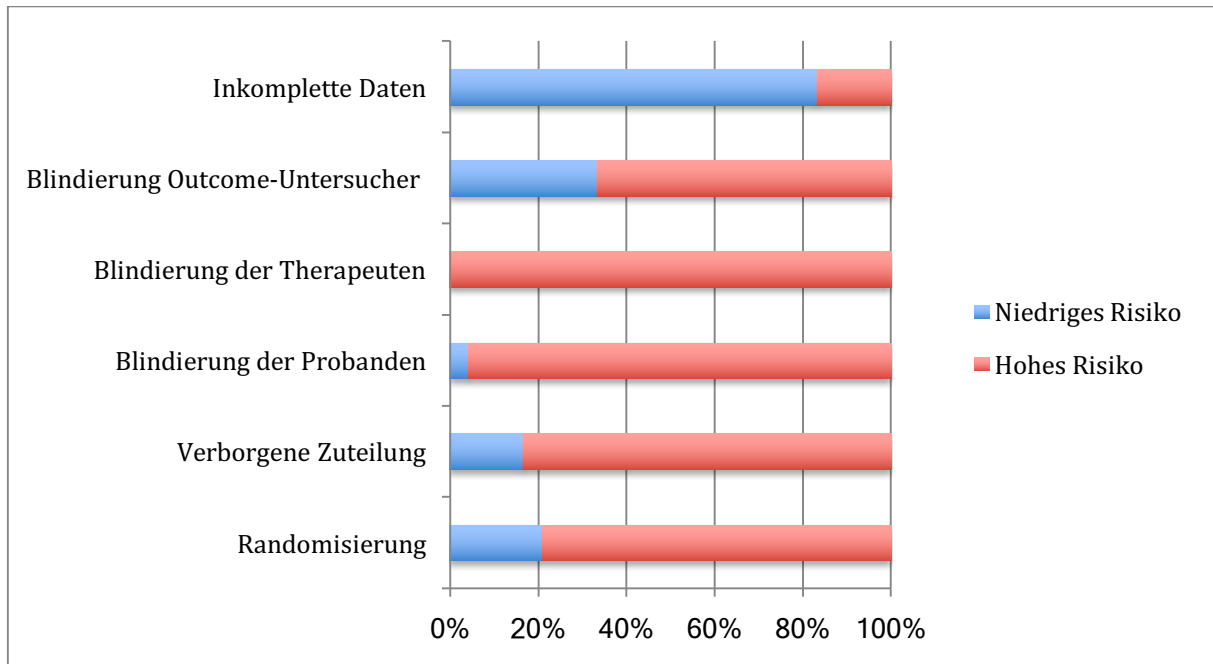


Abbildung 3: Graphische Darstellung der methodologischen Qualität: Bewertungen der methodologischen Qualität, präsentiert in Prozentzahlen der inkludierten Studien

3.25 Sensitivitätsanalyse

Der Autor des vorliegenden Reviews konnte die geplante Sensitivitäts- und Subgruppen-Analyse aufgrund von mangelnder methodologischer Qualität (verborgene Zuteilung, Blindierung der Untersucher, Intention-to-treat-Analysen), der geringen Anzahl an Untersuchungen sowie fehlender Homogenität der Studienmethodik und Studienpopulation nicht durchführen.

4. Diskussion

4.1 Welche Frequenzen wurden in den Untersuchungen benutzt?

Aufgrund der starken methodologischen Unterschiede bezüglich Datenerhebung lassen sich die Studien nur schwer vergleichen. Es lässt sich in Folge dessen nicht ausmachen, inwiefern sich die definierten Frequenzen auf die Patienten auswirkten. In den inkludierten Studien wurden sehr unterschiedliche Frequenzen verwendet. In zwölf Studien konnten die Patienten die Frequenz selbst bestimmen. In den restlichen Studien wurden langsamere, bzw. schnellere Frequenzen eingesetzt. Zudem wurden diese in einmaligen Untersuchungen oder in regelmässigen Intervallen über mehrere Wochen appliziert. Es konnten keine Trends beobachtet werden, da sowohl bei höheren wie auch bei tieferen Frequenzen Vor- und Nachteile beschrieben wurden. Es kann lediglich festgehalten werden, dass ein breites Spektrum an Interventionen gefunden wurden.

4.1.1 Selbst-gewählte Frequenz

In den Einzel-Session-Untersuchungen, in denen die Patienten die Frequenzen selbst wählen konnten, wurden unterschiedliche Effekt-Tendenzen beobachtet. Die Studie von Jiang 2006 konnte bei RAS keinen positiven Einfluss auf die Ganginitiierung beobachten. Nur bei den visuell-dargebotenen Cues konnte ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden ($p=0.005$). RAS hat demzufolge keinen Einfluss auf die ersten zwei Schritte. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass motorische Unterschiede zwischen der Initiierung und dem Aufrechterhalten einer Bewegung bestehen. Die Autoren zeigten auf, dass iPS-Patienten Schwierigkeiten haben, eine Synchronisation ihrer Bewegungen mit auditorischen Cues herzustellen.

In einer weiteren Untersuchung (Nieuwboer 2009) konnten sich iPS-Patienten durch den Einfluss von RAS signifikant schneller drehen ($p\leq 0.01$) und im Follow-Up wurde eine Retention des Gelernten aufgezeigt. In einer weiteren Untersuchung mit RAS (Rochester 2005) und funktionellen Aufgaben konnte durch den Einsatz der Cues nur eine signifikante Zunahme ($p=0.018$, 19%) in der Schrittlänge beobachtet werden. Der Vergleich zwischen drei Cueing-Modalitäten (auditorisch, visuell und somato-sensibel) identifizierte die auditorischen Reize als am effektivsten ($p=0.001$), um Verbesserungen beim Gehen zu erzielen (Rochester 2007). Interne und externe Cueing-Modalitäten reduzierten die Schrittfrequenz, wobei die interne Modalität am wirkungsvollsten war. Bei

den Variationskoeffizienten der Schrittzeit und des Doppelstandes waren die externen Reize signifikant besser ($p \leq 0.001$). Der Effekt von Cueing-Strategien wurde als von der Medikationseinnahme unabhängig beschrieben (Rochester 2011). Die Studie vom Willem 2007 zeigte auf, dass auditorisches Cueing den Variationskoeffizienten der Schrittdauer bei iPS (bei Freezern und Non-Freezern) während einer Drehung signifikant reduzierte (von 6.92 zu 6.00%, $p \leq 0.05$). Bei kurzen Interventionen mit selbstgewählten Frequenzen können keine Aussagen über die Langzeiteffekte, die allfälligen Nebenwirkungen sowie über den Anstieg der Sturzraten gemacht werden.

Bei einer Interventionsdauer von mehr als einer Woche verlangsamte der Einsatz eines Metronoms die Gehgeschwindigkeit nach sieben Tagen Training signifikant ($p \leq 0.0005$) und es zeigte sich kein Einfluss auf die Freezing-Episoden. Nach vier Wochen Training mit einem Metronom konnten keine Verbesserungen der primären und sekundären Outcomes beobachtet werden (Elston 2010). In drei Wochen konnten durch ein im häuslichen Umfeld durchgeführtes Cueing-Training signifikante Ergebnisse in der dynamischen ($b=4.46$; $p \leq 0.01$) sowie in der statischen Aktivität ($b=-3.34$; $p \leq 0.01$), beim Gehen ($b=4.23$; $p \leq 0.01$), beim Gehen $>5s$ ($b=2.63$; $p \leq 0.05$), und beim Gehen $>10s$ ($b=2.90$; $p \leq 0.01$) beobachtet werden. Die erzielten Effekte nahmen jedoch nach der Interventionsperiode wieder signifikant ab (Lim 2010). Nach einer drei-wöchigen Intervention mit drei Cueing-Modalitäten (auditorisch, visuell oder somato-sensibel) verbesserte sich der primäre Outcome-Parameter lediglich um 4.2%. Die sekundären Outcome-Parameter (Gehgeschwindigkeit (5cm/s, $p=0.005$) und Schrittlänge (4cm, $p \leq 0.001$) verbesserten sich signifikant, die Schrittfrequenz blieb statistisch unverändert ($p=0.08$). In einer Subanalyse der RESCUE-Studie konnten während Einzel- und Doppelaufgaben auch ohne Cues die Gehgeschwindigkeit und die Schrittlänge im Follow-Up beibehalten werden. Die Kadenz verbesserte sich dabei nicht (Rochester 2010a). In einer weiteren Untersuchung (Rochester 2010b) führte der Einsatz von RAS zu einer deutlichen Verbesserung der Gehgeschwindigkeit, der Schritt-Amplitude und der Schrittfrequenz während Einzel- ($p \leq 0.001$ / $p \leq 0.001$ / $p=0.046$) und Doppelaufgaben ($p \leq 0.001$ / $p \leq 0.001$ / $p=0.403$). Es ergaben sich zudem signifikante Verbesserungen der motorischen Werte (UPDRS III, $p=0.004$) und der Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II, $p=0.011$).

Wenn die Intervention jeweils länger als eine Woche dauerte, konnten bei selbstgewählten Frequenzen kontroverse Resultate beobachtet werden. Das Cueing zeigte

wenig Einfluss auf Freezing, auf Aktivität und Partizipation. Die temporalen und spatialen Gangparameter jedoch verbesserten sich in geringem Masse.

4.1.2 Unterschiedliche Frequenzen

Die Resultate der Einzelsession-Untersuchungen mit unterschiedlichen Frequenzen verdeutlichten, dass niedrigere Frequenzen die motorischen Eigenschaften eher stören (Willems 2006) und schnellere Frequenzen zu Verbesserungen von temporalen und spatialen Gangparametern (Bryant 2009b; Picelli 2010), zu verkürzten EMG-Antworten (Del Olmo 2003) und zur Reduktion von Freezing-Attacken (Arias 2010) führen. Der Einfluss von RAS auf die Kadenz sowie auf die Schritt- und Schwung-Variabilität bleibt unklar (Howe 2003; Suteerawattananon 2004; Arias 2010). Durch das Fehlen von Langzeitmessungen ist die Aussage über allfällige Nebenwirkungen wie gesteigertes Sturzrisiko und damit verbundene erhöhte Sturzrate unmöglich.

Bei Studien mit einer Interventionsdauer von mehr als einer Woche nahmen mit dem Einsatz von unterschiedlichen Frequenzen (60, 90, 120, 150bpm) die Intervalle zwischen zwei konsekutiven Schritten (CV) in der gewohnten Kadenz signifikant ab (Gehen: $t=2.950$, $p=0.011$) (Del Olmo 2005). Mit einem Training von multidimensionalen Schrittfolgen mit einer Frequenz von 110 und 120% der gewohnten Kadenz konnten funktionelle Geh- und Gleichgewichtsreaktionen verbessert werden (Kadivar 2011).

Durch die unterschiedlichen Studiendesigns und die daraus entstehende Heterogenität ist es schwierig zu deuten, welche Frequenzen für den individuellen Patienten geeignet sind, um Verbesserungen im Gehen erzielen zu können. In 50% der inkludierten Studien konnte die Frequenz des RAS vom Patienten selbst gewählt werden (Cubo 2004; Elston 2010; Jiang 2006; Lim 2010; Nieuwboer 2007; Nieuwboer 2009; Rochester 2005; Rochester 2007; Rochester 2010a; Rochester 2010b; Rochester 2011; Willems 2007). Schnellere Rhythmen führten dabei nicht zwangsläufig zu Verbesserungen beim Gehen, langsamere Rhythmen hatten sogar einen negativen Effekt. Für den klinischen Alltag wird die Empfehlung ausgesprochen, die Frequenz für jeden Patienten individuell anzupassen. Dabei ist es überaus wichtig, die Veränderungen über einen längeren Zeitraum zu beobachten.

4.2 Wie lange wurden Follow-Up-Messungen durchgeführt, um die Geh-Verbesserungen und deren Retention zu evaluieren?

In mehr als der Hälfte (66%) der inkludierten Studien wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt, was eine evidente Aussage über die Langzeitwirkung des RAS-Trainings nicht zulässt. Die Studie des RESCUE-trials zeigte, dass die erzielten Effekte nach der Intervention keine sechs Wochen bestehen bleiben: nahezu alle Outcome-Parameter verschlechterten sich wieder signifikant (Nieuwboer 2007). In einer weiteren Studie von Nieuwboer 2008 waren die Parameter zwölf Wochen nach der Intervention mit Cues rückläufig, Thaut 1996 beobachtete nach vier und sechs Wochen im Follow-Up eine abnehmende Leistungskurve. Wiederum andere Autoren haben vier bis sechs Wochen nach der Intervention vernachlässigbare Reduktionen nachgewiesen (Lehman 2005; Marchese 2000). Lim 2005 zeigten, dass sich die erzielten Verbesserungen in der dynamischen Aktivität während des Follow-Ups (nach sechs und neun Wochen) schmälerten. Das lässt darauf schliessen, dass der Effekt des Cueings nachlässt und ein kontinuierliches Training mit permanentem Einsatz von Cues für iPS-Patienten indiziert wäre. Inwieweit sich eine Gewöhnung an das RAS entwickelt, lässt sich aufgrund der Studienlage nicht beantworten.

Es liegt die Evidenz (Level 3) vor, dass eine Interventionsperiode mindestens vier Wochen dauern sollte, um die Limitationen von funktionellen Aktivitäten zu vermindern. Um die physische Kapazität zu verbessern, sind mindestens acht Wochen moderat-frequente Trainingstherapie nötig (Kamsma 1995, Comella 1994; Dam 1996; Patty 1996; Thaut 1996). Aufgrund dieser Aussage können einmalige Sessions das motorische Lernen und die Retention der Verbesserungen nur ungenügend beeinflussen. Diese Schlussfolgerung muss jedoch durch künftige Studien mit längeren Interventionsperioden über mehrere Wochen bestätigt werden. Ob mit einem längeren Einsatz von rhythmisch-auditorischer Stimulation eine Adaptation eintritt, muss ebenfalls untersucht werden.

4.2.1 Heterogenität der inkludierten Studien

Die Heterogenität der inkludierten Studien wird mit dem grossen Spektrum der Studiendesigns und den unterschiedlichen Messungen begründet. Einige Studien waren im Vergleich zu anderen sehr spezifisch beschrieben und auch die (Umwelt-) Bedingungen für die Durchführung waren derart verschieden, dass ein Vergleich nur

schwierig erfolgen kann. Zudem wurden verschiedene Outcomes gemessen, was ein Pooling der Daten und eine Meta-Analyse unmöglich machte.

Ein weiterer Mangel ist darin zu suchen, dass die RESCUE-Studie von vier Autorengruppen als Subanalyse genutzt wurde. In einigen Studien wurden nicht alle Patienten (n=153) analysiert, und es stellt sich die Frage, weshalb die Patienten nicht miteinbezogen wurden. Die Heterogenität der Studien, die unterschiedliche Skalierung der Variablen und die grosse Menge an fehlenden Daten hatten zur Folge, dass viele Berechnungen nicht angestellt werden konnten. So war eine Regressionsanalyse aufgrund der vielen fehlenden Werte nicht möglich.

4.2.2 Komplette und anwendbare Evidenz

Obwohl 24 Studien in das vorliegende Review eingeschlossen wurden, bestehen weiterhin erhebliche Lücken in der Beweiskraft von rhythmisch-auditorischer Stimulation bei iPS-Patienten. Diese fehlende Evidenz ist auf die insgesamt geringe Fallzahl an Studien sowie auf deren mangelhafte methodologische Qualität zurückzuführen. Die untersuchten iPS-Patienten befanden sich in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung, sie hatten teilweise zusätzliche kognitive Störungen (<24 MMSE) und wurden deshalb von der Studie ausgeschlossen. Die Schlussfolgerungen bezüglich des Einsatzes von RAS und die Anwendung desselben für alle iPS-Patienten müssen somit sehr vorsichtig gezogen werden. Das Alter der Patienten variierte zwischen 50 und 80 Jahren, was die Frage aufwirft, inwieweit der Gebrauch des RAS bei einer spezifischen Altersgruppe zu Verbesserungen beim Gehen führt. In keiner der inkludierten Studien wurde über negative Nebeneffekte des RAS berichtet. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für die Ein- und Ausschlusskriterien keine klaren Standards vorliegen. Infolge dessen waren die in den Primärstudien untersuchten Stichproben sehr heterogen und nicht miteinander vergleichbar.

4.2.3 Qualität der Evidenz

Wenngleich eine relativ grosse Anzahl an Studien in dieses Review eingeschlossen wurde, war der Stichprobenumfang gering. Der Risk of Bias in den Studien war oft unklar, was auf eine mangelhafte Protokollierung und Klassifizierung der Daten zurückzuführen ist. Nur fünf Studien haben eine verdeckte Randomisierung durch-

geführt. In keiner der Studien wurden die Patienten blindiert und nur in acht Studien war der für die Datenanalyse zuständige Untersucher blindiert

4.2.4 Potentielle Bias im Reviewprozess

Die Verzerrungsfaktoren im vorliegenden Review konnten minimiert werden, indem die Suche der Studien, das Lesen der Abstracts und die methodologische Bewertung (PEDro-Analyse) von zwei unabhängigen Untersuchern vorgenommen wurde. Der Publication Bias konnte nicht vollumfänglich identifiziert werden, da ein Datenpooling nicht möglich war und somit kein Forest Plot erstellt werden konnte. Bei den im Review berücksichtigten Studien handelt es sich vor allem um Studien, die in einschlägigen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden. Damit sind diese Art Publikationen überrepräsentiert. Die Transkription der Ergebnisse der 24 Einzelstudien wurde allein vom Verfasser vorgenommen. Um die Möglichkeit von Fehlern zu reduzieren, wäre die Extraktion der Daten durch einen zweiten Beurteiler sinnvoll gewesen.

4.2.5 Übereinstimmungen und Abweichungen bezüglich anderer Reviews

Aus einer Best-Evidence-Synthese von 24 Studien, welche bis 2002 publiziert wurden, konnte nur eine methodologisch hochwertige Studie ausfindig gemacht werden. Diese fokussierte sich spezifisch auf die Effekte von RAS (Lim 2005). Somit stimmen die Erkenntnisse der vorliegenden Studie mit Schlussfolgerungen anderer Publikationen überein: Bis heute gibt es nur wenig Aussagekräftiges über das RAS bei iPS-Patienten. Die zur Zeit gültigen Erkenntnisse über die Wirkung von RAS müssen unbedingt durch weitere, hochwertige Studien untermauert werden.

5. Konklusion

5.1 Auswirkungen auf die Praxis

Das vorliegende systematische Review untersuchte als erstes die verwendeten Frequenzen der rhythmisch-auditorischen Stimulation und deren Langzeiteffekte. Obwohl RAS inzwischen in der Rehabilitation von Parkinson-Patienten vermehrt eingesetzt wird, stützen nur wenig hochwertige Studien diese Therapie. Die Frage, wie lange ein solches Cueing-Training durchgeführt und welche Frequenz appliziert werden soll, kann nicht beantwortet werden. Ebenfalls steht zur Diskussion, ob alle iPS-Patienten von diesem Training profitieren. Im klinischen Alltag ist es wichtig, zu erkennen, wie sich die kognitiven Dysfunktionen der Patienten entwickeln. Der Einsatz eines externen Cues wird oft als Doppelaufgabe beschrieben. Diese erhöhte Anforderung durch die Doppelaufgabe könnte das Gehen stören. Die Patienten müssten mehr Ressourcen für die Aufmerksamkeit generieren können (Bond 2000; Rochester 2004). Kognitive Funktionen und das Lösen einer sekundären, doppelten Aufgabe können bestimmte Aspekte des Gehens beeinflussen. Die Beziehung zwischen kognitiven Funktionen und dem Gehen sind jedoch bis heute unklar. Eine Studie untersuchte die kognitiven Funktionen von iPS-Patienten und die Auswirkungen der verschiedenen Arten von Doppelaufgaben auf ihr Gehen (n=30; Altersdurchschnitt 71.8 Jahre, H&Y Stadium 2-3). Der Vergleich erfolgte mit einer alters- und geschlechterangepassten Kontrollgruppe (n=28). Die Doppelaufgabe bestand aus einer Textaufnahme, welche den Patienten über Kopfhörer abgespielt wurde und zu der sie anschliessend Fragen beantworten mussten. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Gehen beider Gruppen unter der Doppelaufgabe verschlechterte. Die Variabilität und die exekutive Funktion waren bei der iPS-Gruppe signifikant schlechter. Darüber hinaus legen die Zusammenhänge zwischen exekutiven Funktionen und Gangvariabilität nahe, dass sich bei Parkinson die Verschlechterung der exekutiven Funktionen während Doppelaufgaben negativ auf das Gehen auswirkt und das Sturzrisiko sogar potentiell erhöhen (Yogev 2005).

Neben spatio-temporalen Verbesserungen wurden auch Verbesserungen in Aktivitäten, wie z.B. einer Drehung beschrieben. Die wichtigste Frage, die sich aus den Ergebnissen der niederländischen Studie von Nieuwboer 2009 ergibt, ist, ob sich durch einen schnelleren Rhythmus und – als Folge davon – durch das schnellere Drehen, klinische Verbesserungen erzielen lassen. Die Verlangsamung von motorischen Bewegungen, die Vernachlässigung von multiplen Aufgabestellungen und Wide-Arc-Drehungen sind gäng-

ige Strategien in der physiotherapeutischen Behandlung von iPS-Patienten (Hong 2009; Morris 2006, Bloem 2006). Nicht-motorische Dysfunktionen wie exekutive Funktionen, Depression, Fatigue (Lim 2005, Bloem 2006; Muslimovic 2005) und die mögliche Verschlechterung als Folge eines Cueing-Trainings müssen in weiteren methodologisch hochwertigen Studien untersucht werden (Rubinstein 2002; Lim 2005; Keus 2007). Die Bewertung des Sturzrisikos, das Freezing und die kognitiven Fähigkeiten müssen als Baseline-Kriterien analysiert werden, um geeignete Patienten für die Intervention zu finden.

Die Erkenntnisse aus den Resultaten können nicht auf alle iPS-Patienten mit kognitiven Störungen und Begleiterkrankungen generalisiert werden. Vor allem in späteren Stadien der Erkrankung können die Stimulationen die kognitiven Ressourcen übersteigen und somit die Sturzgefahr erhöhen (Morris 2000). Zukünftige Studien müssen die Cueing-Effekte über einen längeren Zeitraum evaluieren, um zu bestimmen, ob eine Gewöhnung auftritt und inwieweit das Sturzrisiko durch Cueing erhöht wird. Es wird vermutet, dass die Patienten, wenn Sie das Cueing zu Hause benutzten, viel zu Fuss unterwegs sind. Als möglicher negativer Nebeneffekt könnte sich ein Anstieg von Sturzereignissen durch die erhöhte Aktivität ergeben. Gehen kombiniert mit gleichzeitig gesteigerter Aufmerksamkeit kann als Doppelaufgabe gesehen werden, die einen zusätzlichen Risikofaktor für Stürze impliziert (Yogev 2005). Das Cueing-Training der RESCUE-Untersuchung führte bei keiner der drei Variationen des Cueings (auditorisch, visuell und somatosensorisch) zu zusätzlichen Stürzen. Die vorliegenden Ergebnisse dieser Studie zeigten schlussendlich auch ohne Stimulationen Trainingseffekte, was darauf hindeutet, dass motorisches Lernen stattgefunden haben muss. Die meisten Studien zeigten die Verbesserungen direkt im Anschluss an eine Intervention auf. Über die Verbesserung im Langzeitverlauf ohne Stimulation sagen liegen allerdings nur sehr wenige Aussagen vor. Bei Schlaganfallpatienten wird die Trainingsintensität gegenüber dem Trainingsinhalt stärker berücksichtigt, was sicherlich auch für Parkinsonpatienten von Vorteil wäre (Van Peppen 2004). Es stellt sich nach wie vor die Frage nach der optimalen Dauer und Intensität eines einzelnen Stimulationstrainings sowie nach der Dauer der Trainingsphase insgesamt. Möglicherweise sind die Verbesserung des Gehens und des Gleichgewichts zu subtil, um Veränderungen im ATL bewirken zu können.

Darüber hinaus bedarf es weiterer Untersuchungen bezüglich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses für ein ausgedehntes therapeutisches Cueing-Programm (möglicherweise

mit einem permanenten Cueing-Gerät). Die Autoren der RESCUE-Studie schlussfolgerten, dass als Folge der Effektabnahme das RAS kontinuierlich durchgeführt werden müsste. Obwohl diese Schlussfolgerung plausibel erscheint, kann sich durch den progressiven Verlauf der Erkrankung die Umsetzung schwierig gestalten (Kwakkel 2007). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es zurzeit nicht möglich ist, zu definieren, welches konkret die beste Anwendung, Intensität und Dauer darstellt. Qualitativ hochwertigere Studien sind notwendig, um die vorläufigen Ergebnisse zu präzisieren.

5.2 Auswirkungen für die Forschung

Die Frage, ob bei iPS-Patienten Stürze durch eine Cueing-Strategie vermindert werden können, bleibt offen. Parameter wie die intermuskuläre Koordination, Becken-BWS-Rotation, posturale Unbeweglichkeit oder fehlender Armschwung gelten bei iPS-Patienten als gestört und korrelieren mit Stürzen (Wood 2002; Robinson 2005; Grimbergen 2004). Eben diese Parameter wurden jedoch in den vorliegenden Studien kaum einmal gemessen (Vaugoyeau 2006; Winogrodzka 2005; Bartolic 2005; Van Emmerik 1998).

Es ist nachgewiesen, dass es als Nebenwirkung der Medikation von iPS-Patienten zu schwankender Aufmerksamkeit während der Dauer eines ganzen Tages kommen kann. Daher sollten Tests bei iPS-Patienten über den Tag verteilt werden, um die daraus folgenden Schwankungen der Outcome Messungen bei den einzelnen Testpersonen zu minimieren. Ein RCT mit mehreren Messungen würde präzisere Ergebnisse der Outcome-Parameter ergeben, weshalb dieses Studiendesign für zukünftige Studien in Betracht gezogen werden sollte (Kwakkel 2007). Um den Effekt der rhythmisch-auditorischen Stimulation im Alltag zu untersuchen, wäre z.B. der Einsatz des Vitaport Activity Monitor zu empfehlen. Da die Bewertungen wenig Auskunft über eine Variabilität im Gehen geben und zum anderen der medikamentöse Einfluss auf die Patienten nur schlecht abgeschätzt werden kann, ist der Einsatz des Vitaport Activity Monitor nicht ganz unumstritten. So erfasst dieser weder Schrittlänge noch Variabilität, weshalb die zeitlichen und räumlichen Gangparameter durch andere valide und reliable Mesinstrumente (z.B. GAITRite-Matte) ergänzt werden müssten.

5.2.1 Studienqualität

Die zukünftigen Studien müssten als hochwertige RCTs konzipiert werden, um den Effekt von Cueing-Programmen abschliessend abschätzen zu können. Diese Studien

sollten den CONSORT-Richtlinien folgen, um die methodologische Qualität zu sichern. Diese beinhaltet, dass eine genügend grosse Anzahl Patienten inkludiert wird, damit die statistische Aussagekraft erhöht und die Erstellung einer Meta-Analyse gewährleistet werden kann.

5.2.2 Schweregrad der Erkrankung

Um die Effekte des Cueings im Hoehn-Yahr Stadium 1 oder 4 zu untersuchen, sollten sowohl die Dauer seit Beginn der Erkrankung wie auch die genaue Medikation der Patienten genau beschrieben werden. Diese Daten ermöglichen eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien.

5.2.3 Kognitive Störungen

Zukünftige Studien müssen mehr iPS-Patienten mit kognitiven Störungen einschließen, da iPD mit einer kognitiven Verschlechterung assoziiert wird (Lim 2005). Um die Effekte der rhythmischen und aufmerksamen Cues bzw. deren Kombination in Einzel- und Doppelaufgaben zu vergleichen, inkludierten Baker 2007b 15 iPS-Patienten, welche zwölf Gesunden gegenübergestellt wurden. Die Autoren schlussfolgern, dass rhythmisches Cueing alleine keine signifikanten Änderungen in einem der genannten Parameter herstellt. Aufmerksamkeitsbezogene Cues, wie zum Beispiel Instruktionen bezüglich der Vergrößerung der Schrittlänge, offerieren eine alternative Art des Cueings, da sie sich mehr auf die kognitiven Mechanismen der motorischen Kontrolle beziehen und intern generiert werden (Morris 1996; Behrman 1998; Farley 2005; Lehman 2005; Werner 2003). Cueing-Strategien sollten unter Doppelaufgaben effektiv sein, da die Umwelt der Patienten regelmäßig komplex genug ist und die Patienten zugleich auch in der Realität vielfach eine erhöhte Aufmerksamkeit benötigen (Vergleich: die Straße überqueren; Rochester 2005). Die internen Strategien und die Kombination der Cues resultierten in grossen Verbesserungen bezüglich der Gehgeschwindigkeit (ca. 10%) und Schritt-Amplitude (ca. 15%). Das auditorische Cueing, welches 10% unterhalb der präferierten Frequenz appliziert wurde, verbesserte die Schritt-Amplitude ohne Signifikanz. Die Autoren schlussfolgern, dass die Retention der Effekte dieser aufmerksam-bezogenen Strategie stark von der Schwere der Erkrankung abhängt. Die Studie wird durch eine kleine Fallzahl limitiert. Zudem wurden die Patienten nur in der On-Phase getestet. Zukünftige Studien müssen mehr iPS-Patienten mit kognitiven Störungen einschliessen, da diese

Pathologie mit einer kognitiven Verschlechterung assoziiert wird (Lim 2005). Um die Effekte der rhythmischen und aufmerksamen Cues bzw. deren Kombination in Einzel- und Doppelaufgaben zu vergleichen, schlossen Baker 2007b 15 iPS-Patienten in ihre Untersuchung mit ein. Die Resultate der iPD-Gruppe wurden den Ergebnissen der Kontrollgruppe (zwölf gesunde Probanden) gegenübergestellt. Die Autoren schlussfolgerten aus den Resultaten, dass rhythmisches Cueing alleine keine signifikanten Änderungen eines Parameters bewirken kann. Aufmerksamkeitsbezogene Cues, wie zum Beispiel Instruktionen zur Vergrößerung der Schrittlänge, stellen eine alternative Art des Cueings dar, da diese sich mehr auf die kognitiven Mechanismen der motorischen Kontrolle beziehen und intern generiert werden können (Morris 1996; Behrman 1998; Farley 2005; Lehman 2005; Werner 2003). Cueing-Strategien sollten während Doppelaufgaben effektiv sein, da die Umwelt der Patienten regelmässig komplex genug ist und die Patienten so ein erhöhter Aufmerksamkeitsgrad benötigen (Vergleich: die Strasse überqueren; Rochester 2005). Die internen Strategien und die Kombination der Cues resultierten in grossen Verbesserungen bezüglich der Gehgeschwindigkeit (ca. 10%) und Schritt-Amplitude (ca. 15%). Das auditorische Cueing, welches 10% unterhalb der präferierten Frequenz appliziert wurde, verbesserte die Schritt-Amplitude ohne Signifikanz. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Retention der Effekte dieser Aufmerksamkeits-bezogenen Strategie stark von der Schwere der Erkrankung abhängt. Die Studie wird durch eine kleine Fallzahl limitiert. Zudem wurden die Patienten nur in der On-Phase getestet.

5.2.4 Richtige Wahl der Outcomes

Ein klinischer Test sollte einen Bereich/eine Kategorie der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) erfassen (WHO 2001; Fahn 1987; Fahn 2001). Ein Messinstrument wie die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ist multidimensional und deckt mehrere Bereiche des ICF's ab, was einen Vergleich zwischen verschiedenen Studien schwieriger gestaltet (Kwakkel 2007). Das therapeutische Ziel, Patienten sicherer gehen zu lassen, steht dabei im Konflikt mit dem Ziel, die Gehgeschwindigkeit im TUG zu erhöhen (Kwakkel 2007). Idealerweise sollte der gewählte Outcomeparameter die Veränderungen messen, welche sich aus einer Intervention ergeben. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den untersuchten Studien die unterschiedlichsten Messinstrumente zum Einsatz kamen. Die Autoren nutzten zum

einen Instrumente, die mehr oder weniger gut für die Population der iPS-Patienten validiert waren, zum anderen verwendeten sie innerhalb der einzelnen Assessments unterschiedliche Cut-Off-Werte.

5.2.5 Fallzahlen

Die Autoren von zukünftigen Studien müssen dringend mehr Patienten in ihre Untersuchungen inkludieren und diese verborgen in zwei Gruppen randomisieren, um den Nachweis von Gruppenunterschieden zu ermöglichen. Die Autorengruppe um Elston 2010 schlussfolgerten, dass ungefähr 600 Patienten nötig wären, um eine akzeptable Effektstärke zu erreichen.

6. Referenzen

6.1 Referenzen der inkludierten Studien

Arias 2010

Arias, P., & Cudeiro, J. (2010). Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PLoS One*, 5(3), e9675.

Baker 2007a

Baker, K., Rochester, L., & Nieuwboer, A. (2007). The immediate effect of attentional, auditory, and a combined cue strategy on gait during single and dual tasks in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 88(12), 1593-1600.

Baker 2008 (b)

Baker, K., Rochester, L., & Nieuwboer, A. (2008). The effect of cues on gait variability--reducing the attentional cost of walking in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 14(4), 314-320.

Bryant 2009

Bryant, M. S., Rintala, D. H., Lai, E. C., & Protas, E. J. (2009). An evaluation of self-administration of auditory cueing to improve gait in people with Parkinson's disease. *Clin Rehabil*, 23(12), 1078-1085.

Cubo 2004

Cubo, E., Leurgans, S., & Goetz, C. G. (2004). Short-term and practice effects of metronome pacing in Parkinson's disease patients with gait freezing while in the 'on' state: randomized single blind evaluation. *Parkinsonism Relat Disord*, 10(8), 507-510.

Del Olmo 2003

Del Olmo, M. F., & Cudeiro, J. (2003). A Simple Procedure Using Auditory Stimuli to Improve Movement in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Neurology and Clinical Neurophysiology* 2003:2 (January 25, 2003)

Del Olmo 2005

Del Olmo, M. F., & Cudeiro, J. (2005). Temporal variability of gait in Parkinson disease: effects of a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues. *Parkinsonism Relat Disord*, 11(1), 25-33.

Elston 2010

Elston, J., Honan, W., Powell, R., Gormley, J., & Stein, K. (2010). Do metronomes improve the quality of life in people with Parkinson's disease? A pragmatic, single-blind, randomized cross-over trial. *Clin Rehabil*, 24(6), 523-532.

Hausdorff 2007b

Hausdorff, J. M., Lowenthal, J., Herman, T., Gruendlinger, L., Peretz, C., & Giladi, N. (2007). Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 26(8), 2369-2375.

Howe 2003

Howe, T. E., Lovgreen, B., Cody, F. W., Ashton, V. J., & Oldham, J. A. (2003). Auditory cues can modify the gait of persons with early-stage Parkinson's disease: a method for enhancing parkinsonian walking performance? *Clin Rehabil*, 17(4), 363-367.

Jiang 2006

Jiang, Y., & Norman, K. E. (2006). Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clin Rehabil*, 20(1), 36-45.

Kadivar 2011

Kadivar, Z., Corcos, D. M., Foto, J., & Hondzinski, J. M. (2011). Effect of step training and rhythmic auditory stimulation on functional performance in Parkinson patients. *Neurorehabil Neural Repair*, 25(7), 626-635.

Lim 2010

Lim, I., van Wegen, E., Jones, D., Rochester, L., Nieuwboer, A., Willems, A. M., et al. (2010). Does cueing training improve physical activity in patients with Parkinson's disease? *Neurorehabil Neural Repair*, 24(5), 469-477.

Nieuwboer 2007

Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., van Wegen, E., Willems, A. M., et al. (2007). Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(2), 134-140.

Nieuwboer 2009

Nieuwboer, A., Baker, K., Willems, A. M., Jones, D., Spildooren, J., Lim, I., et al. (2009). The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair*, 23(8), 831-836.

Picelli 2010

Picelli, A., Camin, M., Tinazzi, M., Vangelista, A., Cosentino, A., Fiaschi, A., et al. (2010). Three-dimensional motion analysis of the effects of auditory cueing on gait pattern in

patients with Parkinson's disease: a preliminary investigation. *Neurol Sci*, 31(4), 423-430.

Rochester 2005

Rochester, L., Hetherington, V., Jones, D., Nieuwboer, A., Willems, A. M., Kwakkel, G., et al. (2005). The effect of external rhythmic cues (auditory and visual) on walking during a functional task in homes of people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(5), 999-1006.

Rochester 2007

Rochester, L., Nieuwboer, A., Baker, K., Hetherington, V., Willems, A. M., Chavret, F., et al. (2007). The attentional cost of external rhythmical cues and their impact on gait in Parkinson's disease: effect of cue modality and task complexity. *J Neural Transm*, 114(10), 1243-1248.

Rochester 2010a

Rochester, L., Baker, K., Hetherington, V., Jones, D., Willems, A. M., Kwakkel, G., et al. (2010). Evidence for motor learning in Parkinson's disease: acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Res*, 1319, 103-111.

Rochester 2010b

Rochester, L., Rafferty, D., Dotchin, C., Msuya, O., Minde, V., & Walker, R. W. The effect of cueing therapy on single and dual-task gait in a drug naive population of people with Parkinson's disease in northern Tanzania. *Mov Disord*, 25(7), 906-911.

Rochester 2011

Rochester, L., Baker, K., Nieuwboer, A., & Burn, D. Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: selective responses to internal and external cues. *Mov Disord*, 26(3), 430-435.

Suteerawattananon 2004

Suteerawattananon, M., Morris, G. S., Etnyre, B. R., Jankovic, J., & Protas, E. J. (2004). Effects of visual and auditory cues on gait in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 219(1-2), 63-69.

Willems 2006

Willems, A. M., Nieuwboer, A., Chavret, F., Desloovere, K., Dom, R., Rochester, L., et al. (2006). The use of rhythmic auditory cues to influence gait in patients with Parkinson's disease, the differential effect for freezers and non-freezers, an explorative study. *Disabil Rehabil*, 28(11), 721-728.

Willems 2007

Willems, A. M., Nieuwboer, A., Chavret, F., Desloovere, K., Dom, R., Rochester, L., et al. (2007). Turning in Parkinson's disease patients and controls: the effect of auditory cues. *Mov Disord*, 22(13), 1871-1878.

6.2 Referenzen der exkludierten Studien

Arias 2008

Arias, P., & Cudeiro, J. (2008). Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res*, 186(4), 589-601.

Bank 2011

Bank, P. J., Roerdink, M., & Peper, C. E. Comparing the efficacy of metronome beeps and stepping stones to adjust gait: steps to follow! *Exp Brain Res*, 209(2), 159-169.

Brown 2009b

Brown, L. A., de Bruin, N., Doan, J. B., Suchowersky, O., & Hu, B. (2009). Novel challenges to gait in Parkinson's disease: the effect of concurrent music in single- and dual-task contexts. *Arch Phys Med Rehabil*, 90(9), 1578-1583.

Brown 2010

Brown, L. A., de Bruin, N., Doan, J., Suchowersky, O., & Hu, B. (2010). Obstacle crossing among people with Parkinson disease is influenced by concurrent music. *J Rehabil Res Dev*, 47(3), 225-231.

Cerasa 2006

Cerasa, A., Hagberg, G. E., Peppe, A., Bianciardi, M., Gioia, M. C., Costa, A., et al. (2006). Functional changes in the activity of cerebellum and frontostriatal regions during externally and internally timed movement in Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 71(1-3), 259-269.

Chuma 2007

Chuma, T. (2007). Rehabilitation for patients with Parkinson's disease. *J Neurol* (2007) 254 [Suppl 4]: IV/58-IV/61

De Bruin 2010

de Bruin, N., Doan, J. B., Turnbull, G., Suchowersky, O., Bonfield, S., Hu, B., et al. (2010). Walking with music is a safe and viable tool for gait training in Parkinson's disease: the effect of a 13-week feasibility study on single and dual task walking. *Parkinsons Dis*, 2010, 483530.

Deane 2009

Deane K, Jones DE, Playford ED, Ben-Shlomo Y, Clarke CE. (2009). Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease (Review). *Cochrane*

Deane 2009b

Deane K, Jones DE, Ellis-Hill C, Clarke CE, Playford ED, Ben-Shlomo Y. (2009b). Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques (Review). Cochrane

Del Olmo 2006

del Olmo, M. F., Arias, P., Furio, M. C., Pozo, M. A., & Cudeiro, J. (2006). Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients--a combined motor and [18F]-FDG PET study. *Parkinsonism Relat Disord*, 12(3), 155-164.

Dibble 2004

Dibble, L. E., Nicholson, D. E., Shultz, B., MacWilliams, B. A., Marcus, R. L., & Moncur, C. (2004). Sensory cueing effects on maximal speed gait initiation in persons with Parkinson's disease and healthy elders. *Gait Posture*, 19(3), 215-225.

Dixon 2009

Dixon L, Duncan DC, Johnson P, Kirkby L, O'Connell H, Taylor HJ, Deane K. (2009). Occupational therapy for patients with Parkinson's disease (Review). Cochrane

Espay 2010

Espay, A. J., Baram, Y., Dwivedi, A. K., Shukla, R., Gartner, M., Gaines, L., et al. (2010). At-home training with closed-loop augmented-reality cueing device for improving gait in patients with Parkinson disease. *J Rehabil Res Dev*, 47(6), 573-581.

Ford 2010

Ford, M. P., Malone, L. A., Nyikos, I., Yelisetty, R., & Bickel, C. S. (2010). Gait training with progressive external auditory cueing in persons with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 91(8), 1255-1261.

Frazzitta 2009

Frazzitta, G., Maestri, R., Uccellini, D., Bertotti, G., & Abelli, P. (2009). Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov Disord*, 24(8), 1139-1143.

Goodwin 2008

Goodwin, V. A., Richards, S. H., Taylor, R. S., Taylor, A. H., & Campbell, J. L. (2008). The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 23(5), 631-640.

Hackney 2007

Hackney, M. E., Kantorovich, S., Levin, R., & Earhart, G. M. (2007). Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: a preliminary study. *J Neurol Phys Ther*, 31(4), 173-179.

Hackney 2009

Hackney, M. E., & Earhart, G. M. (2009). Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. *J Rehabil Med*, 41(6), 475-481.

Hackney 2009b

Hackney, M. E., & Earhart, G. M. (2009). Health-related quality of life and alternative forms of exercise in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(9), 644-648.

Hackney 2010

Hackney, M. E., & Earhart, G. M. Effects of dance on gait and balance in Parkinson's disease: a comparison of partnered and nonpartnered dance movement. *Neurorehabil Neural Repair*, 24(4), 384-392.

Jobges 2007a

Jobges, M., Spittler-Schneiders, H., Renner, C. I., & Hummelsheim, H. (2007). Clinical relevance of rehabilitation programs for Parkinson's disease. I: Non-symptom-specific therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord*, 13(4), 195-202.

Jobges 2007b

Jobges, E. M., Spittler-Schneiders, H., Renner, C. I., & Hummelsheim, H. (2007). Clinical relevance of rehabilitation programs for patients with idiopathic Parkinson syndrome. II: Symptom-specific therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord*, 13(4), 203-213.

Jovanov 2009

Jovanov, E., Wang, E., Verhagen, L., Fredrickson, M., & Fratangelo, R. (2009). deFOG--A real time system for detection and unfreezing of gait of Parkinson's patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, 5151-5154.

Keus 2007

Keus, S. H., Bloem, B. R., Hendriks, E. J., Bredero-Cohen, A. B., & Munneke, M. (2007). Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord*, 22(4), 451-460; quiz 600.

Lehman 2005

Lehman, D. A., Toole, T., Lofald, D., & Hirsch, M. A. (2005). Training with verbal instructional cues results in near-term improvement of gait in people with Parkinson disease. *J*

Neurol Phys Ther, 29(1), 2-8.

Lim 2005

Lim, I., van Wegen, E., de Goede, C., Deutekom, M., Nieuwboer, A., Willems, A., et al. (2005). Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil*, 19(7), 695-713.

Lohnes 2011

Lohnes, C. A., & Earhart, G. M. The impact of attentional, auditory, and combined cues on walking during single and cognitive dual tasks in Parkinson disease. *Gait Posture*, 33(3), 478-483.

Ma 2009

Ma, H. I., Hwang, W. J., & Lin, K. C. (2009). The effects of two different auditory stimuli on functional arm movement in persons with Parkinson's disease: a dual-task paradigm. *Clin Rehabil*, 23(3), 229-237.

Morris 2009

Morris, M. E., Iansek, R., & Kirkwood, B. (2009). A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(1), 64-71.

Nieuwboer 2009

Nieuwboer, A., Rochester, L., Muncks, L., & Swinnen, S. P. (2009). Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3, S53-58.

Pelosin 2010

Pelosin, E., Avanzino, L., Bove, M., Stramesi, P., Nieuwboer, A., & Abbruzzese, G. (2010). Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair*, 24(8), 746-752.

Ransmayr 2011

Ransmayr, G. (2011). Physical, occupational, speech and swallowing therapies and physical exercise in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 118(5), 773-781.

Rochester 2009

Rochester, L., Burn, D. J., Woods, G., Godwin, J., & Nieuwboer, A. (2009). Does auditory rhythmical cueing improve gait in people with Parkinson's disease and cognitive impairment? A feasibility study. *Mov Disord*, 24(6), 839-845.

Rubinstein 2002

Rubinstein, T. C., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2002). The power of cueing to circumvent

dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17(6), 1148-1160.

Somasundaran 2008

Somasundaran, S., Vaidya, P. (2008). The importance of external cueing strategies in improving balance and gait in idiopathic Parkinson's disease. *The Indian journal of Occupational Therapy*, Vol. XXXX: No. 1 (April 2008)

Thaut 2009

Thaut, M. H., Abiru, M. (2009). rhythmic auditory stimulation in rehabilitation of movement disorders: a review of current research.

Werner 2010

Werner, W. G., & Gentile, A. M. Improving gait and promoting retention in individuals with Parkinson's disease: a pilot study. *J Neurol*, 257(11), 1841-1847.

6.3 Ergänzende Referenzen

Bartolic 2005

Bartolic, A., Pirtosek, Z., Rozman, J., & Ribaric, S. (2005). Postural stability of Parkinson's disease patients is improved by decreasing rigidity. *Eur J Neurol*, 12(2), 156-159.

Behrman

Behrman, A. L., Teitelbaum, P., & Cauraugh, J. H. (1998). Verbal instructional sets to normalise the temporal and spatial gait variables in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(4), 580-582.

Blin 1990

Blin, O., Ferrandez, A. M., & Serratrice, G. (1990). Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length. *J Neurol Sci*, 98(1), 91-97.

Bloem 2006

Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A., van Dijk, J. G., & Munneke, M. (2006). The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 248(1-2), 196-204.

Bond 2000

Bond, J. M., & Morris, M. (2000). Goal-directed secondary motor tasks: their effects on gait in subjects with Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 81(1), 110-116.

Brotchie 1991

Brotchie, P., Iansek, R., & Horne, M. K. (1991). Motor function of the monkey globus pallidus. 1. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain*, 114 (Pt 4), 1667-1683.

Carr 2003

Carr, J., Shepherd, R. (2003). *Stroke Rehabilitation: Guidelines for Exercise and Training to Optimize Motor Skill*, 1. Auflage. London: Butterworth-Heinemann.

Cerasa 2006

Cerasa, A., Hagberg, G. E., Peppe, A., Bianciardi, M., Gioia, M. C., Costa, A., et al. (2006). Functional changes in the activity of cerebellum and frontostriatal regions during externally and internally timed movement in Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 71(1-3), 259-269.

Chuma 2006

Chuma, T., Faruque Reza, M., Ikoma, K., & Mano, Y. (2006). Motor learning of hands with auditory cue in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 113(2), 175-185.

Comella 1994

Comella, C. L., Stebbins, G. T., Brown-Toms, N., & Goetz, C. G. (1994). Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology*, 44(3 Pt 1), 376-378.

Dam 1996

Dam, M., Tonin, P., Casson, S., Bracco, F., Piron, L., Pizzolato, G., et al. (1996). Effects of conventional and sensory-enhanced physiotherapy on disability of Parkinson's disease patients. *Adv Neurol*, 69, 551-555.

Doyon 1998

Doyon, J., Laforce, R., Jr., Bouchard, G., Gaudreau, D., Roy, J., Poirier, M., et al. (1998). Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuo-motor sequence of movements. *Neuropsychologia*, 36(7), 625-641.

Ebersbach 1999

Ebersbach, G., Heijmenberg, M., Kindermann, L., Trottenberg, T., Wissel, J., & Poewe, W. (1999). Interference of rhythmic constraint on gait in healthy subjects and patients with early Parkinson's disease: evidence for impaired locomotor pattern generation in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 14(4), 619-625.

Ellis 2005

Ellis, T., de Goede, C. J., Feldman, R. G., Wolters, E. C., Kwakkel, G., & Wagenaar, R. C. (2005). Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(4), 626-632.

Elsinger 2003

Elsinger, C. L., Rao, S. M., Zimbelman, J. L., Reynolds, N. C., Blindauer, K. A., & Hoffmann, R. G. (2003). Neural basis for impaired time reproduction in Parkinson's disease: an fMRI study. *J Int Neuropsychol Soc*, 9(7), 1088-1098.

Enzensberger 1997

Enzensberger W, Oberlainer U, Stecker K (1997). Metronome therapy in patients with Parkinson disease. *Nertvenar.t*; 68, 972-77.

Fahn 1987

Fahn, S, Eton, RL. Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's Disease*. 2nd ed. New Jersey: Macmillan Health Care Information; 1987: 153-163.

Fahn 2001

Fahn, S, Elton RL. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden D, Goldstein, Calne DB, editors. *New York: Macmillan*; 2001: 153-163.

Farley 2005

Farley, B. G., & Koshland, G. F. (2005). Training BIG to move faster: the application of the speed-amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 167(3), 462-467.

Freedland 2002

Freedland, R. L., Festa, C., Sealy, M., McBean, A., Elghazaly, P., Capan, A., et al. (2002). The effects of pulsed auditory stimulation on various gait measurements in persons with Parkinson's Disease. *NeuroRehabilitation*, 17(1), 81-87.

Giladi 2001

Giladi, N., Treves, T. A., Simon, E. S., Shabtai, H., Orlov, Y., Kandinov, B., et al. (2001). Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 108(1), 53-61.

Grimbergen 2004

Grimbergen, Y. A., Munneke, M., & Bloem, B. R. (2004). Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 17(4), 405-415.

Halsband 1993

Halsband, U., Ito, N., Tanji, J., & Freund, H. J. (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*, 116 (Pt 1), 243-266.

Hanakawa 1999a

Hanakawa, T., Fukuyama, H., Katsumi, Y., Honda, M., & Shibasaki, H. (1999). Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 45(3), 329-336.

Hausdorff 1998

Hausdorff, J. M., Cudkowicz, M. E., Firtion, R., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1998). Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord*, 13(3), 428-437.

Hong 2009

Hong, M., Perlmutter, J. S., & Earhart, G. M. (2009). A kinematic and electromyographic analysis of turning in people with Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair*, 23(2), 166-176.

Jantzen 2005

Jantzen, K. J., Steinberg, F. L., & Kelso, J. A. (2005). Functional MRI reveals the existence of modality and coordination-dependent timing networks. *Neuroimage*, 25(4), 1031-1042.

Kamsma 1995

Kamsma, Y.P.T, Brouwer, W.H, Lakke J. (1995). Training of compensation and functional independence . *J Neurol Rehabil*, 14(4), 223-31.

Karni 1995

Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545), 155-158.

Keus 2007

Keus, S. H., Bloem, B. R., Hendriks, E. J., Bredero-Cohen, A. B., & Munneke, M. (2007). Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord*, 22(4), 451-460; quiz 600.

Kwakkel 2007

Kwakkel, G., de Goede, C. J., & van Wegen, E. E. (2007). Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*, 13 Suppl 3, S478-487.

Lehman 2005

Lehman, D. A., Toole, T., Lofald, D., & Hirsch, M. A. (2005). Training with verbal instructional cues results in near-term improvement of gait in people with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther*, 29(1), 2-8.

Marchese 2000

Marchese, R., Diverio, M., Zucchi, F., Lentino, C., & Abbruzzese, G. (2000). The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord*, 15(5), 879-883.

Marsden 1989

Marsden, C. D. (1989). Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 4 Suppl 1, S26-37.

McCoy 2002

McCoy RW, Kohl RM, Elliot SM, Joyce AS (2002). The impact of auditory cues on gait control of individuals with parkinsoni's disease. *J Huimain Mov- Stuid*, 42, 229-36.

McIntosh 1994

McIntosh GC. (1994). Stride frequency modulation in Parkinsonian gait using rhythmic auditory stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 229-36.

McIntosh 1997

McIntosh, G. C., Brown, S. H., Rice, R. R., & Thaut, M. H. (1997). Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(1), 22-26.

Meara 2000

Meara J, Bhowmick BK (2000) Parkinson's disease and Parkinsonism in the elderly: introduction. In: Meara J, Koller WC (eds) *Parkinson's disease and Parkinsonism in the elderly*, 1st edn. Cambridge University Press, Cambridge

Miller 1996

Miller, R. A., Thaut, M. H., McIntosh, G. C., & Rice, R. R. (1996). Components of EMG symmetry and variability in parkinsonian and healthy elderly gait. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101(1), 1-7.

Morris 1994

Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A., & Summers, J. J. (1994). The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 117 (Pt 5), 1169-1181.

Morris 1996

Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A., & Summers, J. J. (1996). Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain*, 119 (Pt 2), 551-568.

Morris 2000

Morris, M., Iansek, R., Smithson, F., & Huxham, F. (2000). Postural instability in Parkinson's disease: a comparison with and without a concurrent task. *Gait Posture*, 12(3), 205-216.

Morris 2001

Morris, M. E., Huxham, F., McGinley, J., Dodd, K., & Iansek, R. (2001). The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 16(6), 459-470.

Morris 2006

Morris, M. E. (2006). Locomotor training in people with Parkinson disease. *Phys Ther*, 86(10), 1426-1435.

Mulder 2001

Mulder, T., & Hochstenbach, J. (2001). Adaptability and flexibility of the human motor system: implications for neurological rehabilitation. *Neural Plast*, 8(1-2), 131-140.

Mushiake 1991

Mushiake, H., Inase, M., & Tanji, J. (1991). Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol*, 66(3), 705-718.

Muslimovic 2005

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.

Muslimovic 2007

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2887-2897.

Nagy 2006

Nagy, A., Eordeghe, G., Paroczy, Z., Markus, Z., & Benedek, G. (2006). Multisensory integration in the basal ganglia. *Eur J Neurosci*, 24(3), 917-924.

Nieuwboer 2001

Nieuwboer, A., De Weerdt, W., Dom, R., Truyen, M., Janssens, L., & Kamsma, Y. (2001). The effect of a home physiotherapy program for persons with Parkinson's disease. *J Rehabil Med*, 33(6), 266-272.

Nieuwboer 2001

Nieuwboer, A., Dom, R., De Weerdt, W., Desloovere, K., Fieuws, S., & Broens-Kaucsik, E. (2001). Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 16(6), 1066-1075.

Nieuwboer 2004

Nieuwboer A, Willems A, Chavret F. (2004). Effecten van auditieve cues op het gangpatroon van Parkinson-patienten met en zonder 'freezing'. *Nedc Tijdschr Fysiother* 2004; 114: 88-92.

Patti 1996

Patti F. (1996). Effects of rehabilitation therapy on Parkinsons' disability

Plant 1999 unsicher

Plant R, Jones D, Ashburn A, Lövgren B, Kinnaer E, Handford F. Evaluation of physiotherapy in Parkinson's disease – project update. In: *The science and practise of multidisciplinary care in Parkinson's disease and Parkinsonism*. London: British Geriatric Society; 1999.

Ramnani 2001

Ramnani, N., & Passingham, R. E. (2001). Changes in the human brain during rhythm learning. *J Cogn Neurosci*, 13(7), 952-966.

Rascol 2001

Rascol, O., Ferreira, J. J., Thalamas, C., Galitsky, M., & Montastruc, J. L. (2001). Dopamine agonists. Their role in the management of Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 86, 301-309.

Reuther 2007

Reuther, M., Spottke, E. A., Klotsche, J., Riedel, O., Peter, H., Berger, K., et al. (2007). Assessing health-related quality of life in patients with Parkinson's disease in a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*, 13(2), 108-114.

Robinson 2005

Robinson, K., Dennison, A., Roalf, D., Noorigian, J., Cianci, H., Bunting-Perry, L., et al. (2005). Falling risk factors in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, 20(3), 169-182.

Rochester 2004

Rochester, L., Hetherington, V., Jones, D., Nieuwboer, A., Willems, A. M., Kwakkel, G., et al. (2004). Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Arch Phys Med Rehabil*, 85(10), 1578-1585.

Rogers 1996

Rogers, M. W. (1996). Disorders of posture, balance, and gait in Parkinson's disease. *Clin Geriatr Med*, 12(4), 825-845.

Salarian 2007

Salarian, A., Russmann, H., Vingerhoets, F. J., Burkhard, P. R., & Aminian, K. (2007). Ambulatory monitoring of physical activities in patients with Parkinson's disease. *IEEE Trans Biomed Eng*, 54(12), 2296-2299.

Schrag 2000

Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord*, 15(6), 1112-1118.

Schaafsma 2003

Schaafsma, J. D., Balash, Y., Gurevich, T., Bartels, A. L., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2003). Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 10(4), 391-398.

Shumway-Cook 2007

Shumway-Cook, A., Woollacott, M.H., 2007. Motor Control – Translating Research into Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Siderowf 2003

Siderowf, A., & Stern, M. (2003). Update on Parkinson disease. *Ann Intern Med*, 138(8), 651-658.

strategies for impaired gross motor skills in Parkinson's disease. *Physiother Theory Pract*, 11, 209-29.

Thaut 1996

Thaut, M. H., McIntosh, G. C., Rice, R. R., Miller, R. A., Rathbun, J., & Brault, J. M. (1996). Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord*, 11(2), 193-200.

Thaut 2001

Thaut, M. H., McIntosh, K. W., McIntosh, G. C., & Hoemberg, V. (2001). Auditory rhythmicity enhances movement and speech motor control in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol*, 16(2), 163-172.

Thaut 2003

Thaut, M. H. (2003). Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. *Ann N Y Acad Sci*, 999, 364-373.

Van Emmerik 1998

Van Emmerik, R. E., Wagenaar, R. C., & Van Wegen, E. E. (1998). Interlimb coupling patterns in human locomotion: are we bipeds or quadrupeds? *Ann N Y Acad Sci*, 860, 539-542.

Van Peppen 2004

Van Peppen, R. P., Kwakkel, G., Wood-Dauphinee, S., Hendriks, H. J., Van der Wees, P. J., & Dekker, J. (2004). The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil*, 18(8), 833-862.

Vaugoyeau 2006

Vaugoyeau, M., Viallet, F., Aurenty, R., Assaiante, C., Mesure, S., & Massion, J. (2006). Axial rotation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(7), 815-821.

Verschueren 1997

Verschueren, S. M., Swinnen, S. P., Dom, R., & De Weerd, W. (1997). Interlimb coordination in patients with Parkinson's disease: motor learning deficits and the importance of augmented information feedback. *Exp Brain Res*, 113(3), 497-508. 497-508.

Weeks 2001

Weeks, R. A., Honda, M., Catalan, M. J., & Hallett, M. (2001). Comparison of auditory, somatosensory, and visually instructed and internally generated finger movements: a PET study. *Neuroimage*, 14(1 Pt 1), 219-230.

Werner 2003

Werner W. (2003). Instructional cues and parkinsonian gait: a pilot study. *Neurol Rep*, 27, 8-14.

WHO 2001

WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health - ICF. Geneva; 2001.

WHO 2004

http://www.who.int/mental_health/neurology/neurogy_atlas_review_references.pdf

White 2006

White, D. K., Wagenaar, R. C., & Ellis, T. (2006). Monitoring activity in individuals with Parkinson disease: a validity study. *J Neurol Phys Ther*, 30(1), 12-21.

White 2007

White, D. K., Wagenaar, R. C., Del Olmo, M. E., & Ellis, T. D. (2007). Test-retest reliability of 24 hours of activity monitoring in individuals with Parkinson's disease in home and community. *Neurorehabil Neural Repair*, 21(4), 327-340.

Wilkinson 2007

Wilkinson, L., & Jahanshahi, M. (2007). The striatum and probabilistic implicit sequence learning. *Brain Res*, 1137(1), 117-130.

Winogrodzka 2005

Winogrodzka, A., Wagenaar, R. C., Booij, J., & Wolters, E. C. (2005). Rigidity and bradykinesia reduce interlimb coordination in Parkinsonian gait. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(2), 183-189.

Wood 2002

Wood, B. H., Bilclough, J. A., Bowron, A., & Walker, R. W. (2002). Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(6), 721-725.

Wu 2008

Wu, T., & Hallett, M. (2008). Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(7), 760-766.

Yogev 2005

Yogev, G., Giladi, N., Peretz, C., Springer, S., Simon, E. S., & Hausdorff, J. M. (2005). Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci*, 22(5), 1248-1256.

Zelaznik 2005

Zelaznik, H. N., Spencer, R. M., Ivry, R. B., Baria, A., Bloom, M., Dolansky, L., et al. (2005). Timing variability in circle drawing and tapping: probing the relationship between event and emergent timing. *J Mot Behav*, 37(5), 395-403.

Zijlstra 1998

Zijlstra, W., Rutgers, A. W., & Van Weerden, T. W. (1998). Voluntary and involuntary adaptation of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture*, 7(1), 53-63.

7. Appendix I

7.1 Internetseiten

CINAHL

<http://www.ebscohost.com/biomedical-libraries/the-cinahl-database>

Cochrane Library

<http://www.thecochranelibrary.com>

Current Controlled Trials

www.controlled-trials.com

DGN

www.dgn.org

DGN - Richtlinien für die Parkinsonerkrankung

<http://www.dgn.org/inhalte-kapitel/513-leitlinien-der-dgn-parkinson-syndrome--diagnostik-und-therapie.html>

KNGF Guidelines for physical therapy in patients with Parkinson's disease, 2004

<http://www.appde.eu/EN/pdfs/Dutch%20Parkinson's%20Physiotherapy%20Guidelines.pdf>

MEDLINE

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>

National Institute of Health Clinical Trials Database

<http://www.clinicaltrials.gov>

PEDro

<http://www.pedro.org.au/german/>

RESCUE

<http://hces-online.net/websites/rescue/>

<http://www.rescueproject.org>

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

<http://ohg.cochrane.org/sites/ohg.cochrane.org/files/uploads/Risk%20of%20bias%20assessment%20tool.pdf>

WHO

<http://www.who.int/en/>

7.2 Definitionen Messinstrumente

Ambulatory Activity Monitoring

Der „Vitaport ambulatory activity monitoring“ (VAM) bietet einen objektiven Weg, um die Art und Menge der Aktivitäten im Gehen für mehrere Stunden pro Tag zu bestimmen (Salarian 2007). Somit bietet der VAM eine reale Information über das Verhalten der Patienten am Tag, unabhängig von täglichen Fluktuationen der On- und OFF-Phasen der Patienten. Der VAM ist eine reliable und valide Methode, um die Aktivitäten im Gehen bei iPS-Patienten zu bestimmen (White 2006; White 2007).

VICON

Das Vicon 3D-System ermöglicht eine computerisierte Speicherung und Analyse der Bewegung im dreidimensionalen Raum.

GAITRite

Das GAITRite ist ein computergestütztes Instrument, bestehend aus einem 4,6 m langen elektronischen Gehweg, welcher mit Sensoren ausgestattet und in einem gitterartigen Muster angeordnet ist, um die einzelnen Schritte der Probanden zu identifizieren.

8. Appendix II

Für alle Tabellen in Appendix II werden folgende Abkürzungen verwendet:

10 MWT	1o Minute Walking Test
ADL	Aktivitäten des alltäglichen Lebens
AM	ambulatory activity monitoring
BBS	Berg Balance Scale
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute
CI	Konfidenzintervall
CV	Variabilitätskoeffizient
CSI	Carer Strain Index
DBS	deep brain stimulation
DGI	Dynamic Gait Index
EADL	Nottingham Extended Activities of Daily Living Index
EMG	Elektromyographie
FAC	Functional Ambulation Categories
FES	Falls Efficacy Scale
FOGQ	Freezing of Gait Questionnaire
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
H&Y stage	Hoehn and Yahr Stadium
iPS	ideopathisches Parkinsonsyndrom
MD	mean difference
MDS	Modified Dyskinesia Scale
MMSE	mini mental state examination
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire 39
PRP	physical Rehabilitation Program
PT	Physiotherapie
RAS	rhythmisch-auditorische Stimulation
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RR	risk ratio
s	Sekunde
SF-36	the Short Form 36 Version 2
SMD	standard mean difference
tHS	tiefe Hirnstimulation
TUG	Timed Up and Go Test
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VAM	Vitaport Activity Monitor

8.1 Charakteristiken der Studien

Charakteristiken der inkludierten Studien [nach der Studien-ID geordnet]

Tabelle 2: Arias 2010, Spanien

Methodik	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor
Probanden	<p>PD+FOG (n=10): Geschlecht (M/F): 6/4 Alter (Jahre): 68.2±8.03 Höhe Trochanter (m): 0.89±0.06 FOGQ score: 16.70±4.81</p> <p>PD-FOG (n=9): Geschlecht (M/F): 6/3 Alter (Jahre): 64.44±9.50 Höhe Trochanter (m): 0.88±0.04</p> <p>Kontrollgruppe (n=10): Geschlecht (M/F): 8/2 Alter (Jahre): 70.2 ±6.84 Höhe Trochanter (m): 0.89±0.04</p> <p>Einschlusskriterien: Diagnose iPS (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank); FOG >10; motorische Fluktuationen in Relation zur Dosis-einnahme; keine auditorisch-visuellen Störungen oder muskuloskeletalen Beschwerden; MMSE>24; sechs Meter gehfähig ohne Hilfsmittel; während der ON-Phase ohne Freezing-attacken Gehen können;</p> <p>Ausschlusskriterien: Keine Erfahrungen mit RAS;</p>
Intervention	<p>Die Patienten wurden an zwei konsekutiven Tagen getestet.</p> <p>Tag 1: ON-Phase, MMSE, UPDRS und um die Kadenz zu evaluieren</p> <p>Tag 2: End of dose, UPDRS III, 4 Durchgänge (2 normale Kadenz, 2 mit 110% der gewohnten Kadenz). Die Patienten liefen einen Korridor entlang, in welcher sich in der Mitte eine Türe befand, und am Ende des Ganges mussten sie einen Knopf drücken und zurücklaufen. Diese Aufgabe enthält viele auslösende Freezingfaktoren.</p>
Outcome	<p>Es wurden Elektroden in die Schuhsohlen gelegt, die Daten wurden über einen Radiotransmitter digitalisiert, ein Metronom wurde über Kopfhörer eingespielt. Die Freezingepisoden wurden durch Videoaufnahmen durch einen Spezialisten mit 10-jähriger Berufserfahrung evaluiert.</p> <p>Outcome-Parameter: Freezing-Episoden, Geschwindigkeit (m/s), Kadenz (Schritte/s), Schrittlänge (m), Zeit für die Drehung (Sek);</p>
PEDro-Skala	7
Bemerkungen	<p>Die Präsenz von RAS (10% höher als die gewohnte Kadenz) reduzierte die Freezing-Attacken der Patienten mit Freezing signifikant (p=0.014) und die durchschnittliche Dauer der Freezing-Episoden (p=0.017).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Frequenz: 110% - Keine Follow-Up-Messungen - Baseline: Keine statistische Unterschiede (p=0.261) in den demographischen Angaben beider Patientengruppen. 	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Niedriges Risiko	Die Videoaufnahmen wurden durch einen blindierten Spezialisten evaluiert.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs

Tabelle 3: Baker 2007a, England

Methode	Studiendesign: Klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor	
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=14): Geschlecht (M/F): 5/9 Alter (Jahre): 69.3±3.4 Größe (cm): 165.57 [11-27] MMSE: 27.71±2.16 H&Y Stadium (Median): 2=2; 4=2.5; 8=3 Dauer seit Erkrankung: 6.64±3.25 UPDRS motor score: 22.86±9.26 Freezer/Non-Freezer: 9/5</p> <p>Kontrollgruppe (n=12): Geschlecht (M/F): 5/7 Alter (Jahre): 71.50±2.58 Größe (cm): 165.42±8.33 MMSE: 28.58±1.83</p> <p>Einschlusskriterien: Diagnose iPS; H&Y 1-4; adäquates Seh- und Hörvermögen; unabhängiges Gehen ohne Hilfsmittel; keine schweren Dyskinesien (>2 im MDS) ≤80 Jahre</p> <p>Ausschlusskriterien: andere neurologische Erkrankungen; Ko- Morbiditäten, welche das Gehen einschränken; Demenz (MMSE<24)</p>	
Intervention	Die Patienten gingen mit und ohne Cues unter zwei verschiedenen Konditionen (Einzel- und Doppelaufgaben); Frequenz: 90% der gewohnten Kadenz.	
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> - Acht Meter Gehen, gemessen mit dem GAITRite system: Gehgeschwindigkeit (cm/s), - CV der Schrittzeit und des Doppelstands (s) 	
PEDro-Skala	5	
Bemerkungen	Die Autoren schlussfolgern, dass Cueing in einer Einzelaufgabe die Schrittzeitvariabilität verringert und die Aufmerksamkeit des Gehens schmälert. Jedoch haben sich nur die Cueing-Modalitäten in Kombination (interne und externe) als effektiv auf die Schrittzeitvariabilität (p=0.025) erwiesen. Auditorisches Cueing hatte keinen Effekt auf die Gehgeschwindigkeit (p=1.00), CV der Schrittzeit (p=1.00) und der Doppelstand (p=0.98) in Einzel-, sowie in Doppelaufgaben (p=0.32/p=0.313). Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt.	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Verblindung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 4: Baker 2007b, England

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor	
Porbanden	<p>Interventionsgruppe (n=15): Alter (Jahre): 68.8±3.3 Körpergröße (cm): 165.9±10.9 MMSE score: 27.9±2.17 Geschlecht (M/F): 6/9 Dauer seit Diagnose (Jahre): 6.5±3.2 UPDRS: 23.4±9.2 H&Y Stadium: 2=3; 2.5=4; 3=8 Freezer/Nonfreezer: 10/5</p> <p>Kontrollgruppe (n=12): Alter (Jahre): 71.5±2.6 Körpergröße (cm): 165.4±8.3 MMSE score: 28.6±1.8 Geschlecht (M/F): 5/7</p> <p>Einschlusskriterien: Diagnose iPS; H&Y Stadium 1-4; keine neurologische oder andere schwere Ko-Morbiditäten, welche das Gehen beeinträchtigen; MMSE >24; adäquates Sehen (mit Brille) und Hören (Hörgeräte) unabhängiges Gehen ohne Hilfsmittel; keine schweren Dyskinesien (>2, MDS oder längere Off-Perioden; ≤80 Jahre; Die Kontrollgruppe musste „fit“ sein, einen MMSE von >24, adäquat Hören und Sehen können; ≤80 Jahre;</p>	
Intervention	Es wurden drei Cueing-Strategien untersucht. Ein rhythmisch-auditorischer Cue (Gehen mit Metronom), interner Cue (grosse Schritte machen) und eine Kombination beider Cueingstrategien wurden in zehn Versuchen evaluiert.	
Outcome	Folgende Parameter wurden über die GAITRite – Matte erhoben: <ul style="list-style-type: none"> – Gehgeschwindigkeit (cm/s): – Schritt-Amplitude (cm): – Schrittfrequenz (Schritte/min): 	
PEDro-Skala	5	
Bemerkungen	Nur der rhythmisch-auditorische Cue allein ändert die Gang-Parameter nicht signifikant. Beide anderen Cueingstrategien haben den gleichen Einfluss auf das Gehen bei iPS-Patienten. Es wurden nur die unmittelbaren Effekte von Cueing-Strategien aufgezeigt, es bestehen keine Follow-Up-Messungen. Kleine Fallzahl, die Kontrollgruppe war zwei Jahre älter, die Doppelaufgabe war zu einfach, die Patienten wurden nur in der On-Phase getestet;	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Out-	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.

come-Untersucher		
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 5: Bryant 2010, USA

Method	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: im häuslichen Umfeld	
Probanden	Interventionsgruppe (n=21): Geschlecht (M/F): 17/4 Alter (Jahre): 72±10.35 UPDRS motor score (☉): 25.57±7.89 H&Y Stadium (☉): 2.69±0.43 Dauer seit Diagnose (Jahre): 6.60±4.33 Körpergröße ☉(cm): 173.93±12.92 Körpergewicht (kg): 76.27±15.38 Body Mass Index (☉)(kg/m ²): 25.17±4.45 MMSE (☉): 26.86 Einschlusskriterien: Diagnose iPS; Anti-Parkinson Medikamente; keine stereotaktischen Operationen; motorische Symptome durch H&Y Stadium und UPDRS bewertet (neun Patienten hatten einen H&Y Stadium von zwei oder drei und konnten unabhängig Gehen);	
Intervention	Selbst-Applikation eines auditorischen Metronoms 25% schneller als die gewohnte Kadenz im häuslichen Umfeld, täglich für dreissig Minuten während einer Woche.	
Outcome	Selbst-gewählte Gehgeschwindigkeit, Kadenz, Schrittlänge, und die Zeit des Doppelstands, mit und ohne Metronom bei der Baseline-Messung und eine Woche nach Benutzung des Metronoms wurden durch den GAITRite gemessen. Zudem wurde ein Selbstbeurteilungsfragebogen abgegeben.	
PEDro-Skala	5	
Bemerkungen	Bei der Baseline-Messung verbesserte sich durch die Benützung eines Metronoms die Gehgeschwindigkeit (79.57 (18.13) cm/s vs. 94.02 (22.61) cm/s, p≤0.0005), Kadenz (102.88 (11.34) Schritte/min vs. 109.22 (10.23) Schritte/min, p=0.036) und die Schrittlänge (94.33 (21.31) cm vs. 103.5 (22.65) cm, p=0.012). Nach einer Woche war die bevorzugte Gehgeschwindigkeit schneller als die initiale Gehgeschwindigkeit (79.57 (18.13) vs. 95.20 (22.23) cm/ s, p≤0.0005). Die Schrittlänge war signifikant grösser (94.33 (21.31) vs. 107.67 (20.01) cm, p=0.001). Die Zeit des Doppelstands nahm von 21.73 (5.23) zu 18.94 (3.59)%, p=0.016, ab. Wenig Effekt auf die Kadenz, die Patienten wählten sogar grössere Schritte (6% vs. 9%). – Die Compliance war schwierig zu messen – Es bestand keine Kontrollgruppe	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 6: Cubo 2004, Spanien

Methode	Studiendesign: einfach-blindierte parallele Studie Setting: Forschungslabor	
Probanden	Interventionsgruppe (n=12): Alter (Durchschnitt Jahre): 65.8±11.2 Dauer seit Diagnose (Jahre): 12.4±7.3 H&Y Stadium (☉): 2 MMSE score: 28.0±1.8 Freezing (☉ Jahre): 3.5±3.4 Einschlusskriterien: Freezing-Episoden in der On-Phase; keine Demenz (definiert durch die DSM-IV Kriterien); Ausschlusskriterien: MMSE<23;	
Intervention	Freezing-Patienten wurden unter zwei Konditionen gemessen, welche randomisiert angeboten wurden: Gehen mit und ohne auditorischem Cueing (Kassette mit Metronom). Die Teststrecke wurde wie folgt definiert: Aufstehen, durch eine Türe gehen, Korridor entlang gehen, zwei Drehungen, und zurück durch die Türe, Absitzen. Diese Aktivitäten gelten als Freezing-Auslöser. Die Frequenz entsprach dem gewöhnlichen Gehen der Patienten. Das Metronom wurde den Patienten für eine Woche abgegeben.	
Outcome	Totale Freezingdauer (s); Totale Gehdauer (totale Interventionsdauer abzüglich der totalen Freezingdauer)	
PEDro-Skala	4	
Bemerkungen	Auditorisches Cueing verlangsamt die Gehgeschwindigkeit ($p \leq 0.0005$), und zeigte keinen Einfluss auf das Freezing (totale Freezingdauer). Es bestand keine Kontrollgruppe und Follow-Up-Messungen.	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Niedriges Risiko	Die Videoaufnahmen wurden von einem blindierten Untersucher bewertet.
Inkomplette Daten	Hohes Risiko	Drei Patienten fehlen bei der zweiten Messung ohne Angaben.

Tabelle 7: Del Olmo 2003, Spanien

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor	
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=6): Alter: 58-65 Jahre Geschlecht (M:F)= 3/3 Alle Patienten waren in der ON-Phase UPDRS-Werte: 50 [30-70] H&Y Stadium (☉): 3.2 [3-4]</p> <p>Kontrollgruppe (n=5): Gesund und alters-gematcht, keine weiteren Angaben.</p> <p>Einschlusskriterien: Diagnose iPS;</p> <p>Ausschlusskriterien: andere neurologische, kardiologische oder psychische Erkrankungen;</p>	
Intervention	Sechs iPS-Patienten wurden anhand einer oberflächigen EMG-Messung analysiert. Es wurde ein auditorischer Rhythmus (mit einer Frequenz von 100 Klicks/Minute) benutzt, um die Patienten auf einer Strecke von 8.5m und Drehung zu begleiten. Die Strecke wurde nur ein Mal wiederholt. Die gesunde Kontrollgruppe lief die Strecke ohne Cues. Die Patienten erwarteten keine direkten und sofortigen Vorteile durch das Experiment und es wurde vorgegeben, dass es sich um die Evaluation des Ganges handelt.	
Outcome	EMG-Ableitungen des Tibialis anterior und des M. Gastrocnemius). Intervalle zwischen EMG-Ausschläge, die Kurve jedes Ausschläges und deren Dauer.	
PEDro-Skala	6	
Bemerkungen	Der Intervall zwischen den EMG-Antworten nahm durch die Intervention signifikant ($p \leq 0.05$) ab, was einer konsistenteren Rekrutierung der motorischen Einheiten zugrunde liegen könnte. Der Intervall zwischen den EMG-Antworten (20% TA; 38% G) und die Kurve der EMG-Aktivierung im EMG-Pattern mit der Stimulation (32% TA, und 29% G), sowie die Dauer jedes EMG-Ausschläges nahmen mit der Stimulation ab (23% TA and 20% G). Mit der akustischen Stimulation glich der Variabilitäts-Koeffizient für alle Parameter denen der Kontrollgruppe. Es bestand eine kleine Fallzahl und es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt.	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde eine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 8: Del Olmo 2005, Spanien

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Rehabilitation	
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=15 iPS): Geschlecht (M/F): 8/7 Alter (Jahre): 61.7±5.22 H&Y Stadium (☉): 2 Schwab and England (☉): 85 UPDRS (☉): 33.8</p> <p>Kontrollgruppe (n=15 Gesunde): Geschlecht (M/F): 11/4 Alter (Jahre): 63.1±4.28</p> <p>Einschlusskriterien: Mindestens 5x30m ohne Hilfsmittel Gehen können;</p> <p>Ausschlusskriterien: Muskuloskeletale, kardiovaskuläre oder visuelle Erkrankungen; <20 Punkte im Short Test of mental status</p>	
Intervention	<p>Spezielles Physical Rehabilitation Programme (PRP), welches eine Vielfalt von motorischen Aufgaben mit auditorischen Cues beinhaltet (mit und ohne Aktivitäten der oberen Extremität, simultanes Begleiten der Schritte mit OE; sequentieller und simultaner Pinzettengriff begleitetes Gehen; rhythmische Objektmanipulation mit der OE während dem Gehen; Basketball prellen beim Gehen; 1h/Tag, fünf Mal in der Woche, während vier Wochen (20 Sessions=20 Stunden). Folgende Frequenzen wurden den Patienten bei der Baseline und Post-Messung dargeboten: 60, 90, 120, 150bpm der gewohnten Gehgeschwindigkeit.</p>	
Outcome	<p>Temporale und räumliche Parameter anhand von Elektroden, welche in der Schuhsohle eingelegt wurden erhoben und durch einen kleinen Radio-Transmitter digitalisiert. Folgende Parameter wurden beobachtet: Gehgeschwindigkeit (m/min); Kadenz (Schritte/min); Schrittlänge (m), CV Intervalle zwischen zwei konsekutiven Schritten;</p>	
PEDro-Skala	5	
Bemerkungen	<p>Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe gingen die iPS-Patienten mit einer schnelleren Kadenz. Eine Doppelaufgabe verschlechterte die Werte der temporalen und räumlichen Gangparameter.</p> <p>Wenn die Frequenz (60, 90 bpm) langsamer als die individuelle Gangfrequenz benutzt wurde, verschlechterten sich die kinematischen Gangparameter. In keiner Gruppe hat sich die zeitliche Stabilität im Gehen durch den auditorischen Cue verbessert. Die schlechtesten Werte zeigten sich bei beiden Gruppen während den auditorischen Phasen.</p> <p>Nach Beendigung des PRP haben die Intervalle zwischen zwei konsekutiven Schritten (CV) in der gewohnten Kadenz signifikant abgenommen (gait: t=2.950, p=0.011).</p> <p>Ganginstabilitäten sind multifaktoriell und entstehen bei vielen älter werdenden Menschen. Mit dem PRP konnten die iPS-Patienten eine bessere temporale Stabilität im Gehen erzielen.</p>	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbeurteilung	Bemerkungen

Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 9: Elston et al. 2010, England

Methode	Studiendesign: einfach-blindierte randomisierte Crossover-Studie Setting: im häuslichen Umfeld	
Probanden	<p>Interventionsgruppe (erste Gruppe, n=21): Geschlecht (M/F): 13/8 Alter (Jahre): 71.5±11.3 H&Y Stadium (2/3/4), (Anzahl Patienten): 14/2/0 MMSE: 28.4±1.6</p> <p>Kontrollgruppe (zweite Gruppe, n=21): Geschlecht (M/F): 15/5 Alter (Jahre): 70.4±8.7 H&Y Stadium (Anzahl Patienten): 13/6/0 MMSE: 28.3±1.4, (n=19)</p> <p>Einschlusskriterien: Alter (Jahre): 18-85; Diagnose mit moderatem bis schwerer iPS (H&Y Stadium: 2-4), keine medikamentösen Veränderungen, keine Erfahrung mit Metronom.</p> <p>Ausschlusskriterien: Schwierigkeiten mit der englischen Sprache (Sprechen und Schreiben), MMSE<24, Taubheit, Ko-Morbiditäten, welche die Mobilität einschränken (kardio-pulmonale, orthopädische oder visuelle Erkrankungen).</p>	
Intervention	<p>Interventionsgruppe: Diese Gruppe erhielt eine Einführung für die Benützung eines Metronoms (5-10 Minuten und telefonische Hilfestellungen für vier Wochen).</p> <p>Kontrollgruppe: Diese Gruppe erhielt die gleiche Intervention aber erst nach zehn Wochen, ohne Einführung. Beide Gruppen konnten die Frequenz des Metronoms selber einstellen.</p>	
Outcome	<p>Der primäre Outcome: Sechs Bereiche des PDQ-39 Sekundärer Outcome: SF-36; 10 MWT</p>	
PEDro-Skala	7	
Bemerkungen	<p>Beide Messungen (prim- und sekundärer Outcome) waren statistisch nicht signifikant, obwohl positive Effekte in sechs Bereichen des SF-36 version 2 und in acht Bereichen des PDQ-39, beobachtet werden konnten. Jedoch war nur eine durchschnittliche Differenz klinisch wichtig: Der emotionelle Bereich des SF-36 version 2 (durchschnittliche Differenz von 3.77, 95%, confidence interval (CI), [-2.68 zu 10.22]). Der 10MWT wurde vier Mal erhoben, jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (2cm/s, p=0.0585). Bei 13 Patienten fehlen die Daten. Zu Beginn der Studie wurden keine demographischen Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet.</p>	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Niedriges Risiko	Randomisierung durch einen verschlossenen Briefumschlag. Die Randomisierung erfolgt vor der ersten Testung (Observer Bias).
Verborgene Zuteilung	Niedriges Risiko	Es wurde eine verborgene Zuteilung durch-

		geführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Niedriges Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Die erhaltenen Daten wurden durch zwei Datenbanken gespeichert, die Administratoren waren unabhängig (Observer Bias).
Inkomplette Daten	Hohes Risiko	Sieben Patienten konnten im Follow-Up nicht berücksichtigt werden. Bei 13 Patienten fehlen teilweise die Angaben.

Tabelle 10: Hausdorff 2007, Israel

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=29): Alter (Jahre): 67.2±9.1 Geschlecht (M%/F%): 55/45 Körpergröße (cm): 166.44±7.64 Körpergewicht (kg): 70.3±8.4 TUG (s): 11.9±3.4 MMSE: 28.3±1.5 Anzahl Stürze im letzten Jahr: 1.2±2.1</p> <p>Kontrollgruppe (n=26): Alter (Jahre): 64.6±6.8 Geschlecht (M%/F%): 47/53 Körpergröße (cm): 168.69±8.59 Körpergewicht (kg): 71.5±11.1 TUG (s): 9.3±1.7 MMSE: 29.6±0.8 Anzahl Stürze im letzten Jahr: 0.0±0.0</p> <p>Einschlusskriterien: H&Y Stadium: 2-4; 100m frei gehen können; stabile Anti-Parkinson Medikamente; keine Fluktuationen bei motorischen Antworten;</p> <p>Ausschlusskriterien: Neurologische oder orthopädische Störungen; Hör-probleme; MMSE<24;</p>
Intervention	Das RAS wurde anhand eines Metronoms dargeboten und die Frequenz konnte vom Patienten selber gewählt werden. Die Probanden mussten eine Strecke von 100 Meter drei Mal unter anderen Konditionen gehen (ohne RAS, mit RAS 100%, mit RAS 110%). Die Parameter wurden durch ein digitales kraft-sensitives System gemessen, die Elektroden befanden sich in den Schuhsohlen.
Outcome	Die Effekte des RAS wurden auf die Schrittzeit-Variabilität, Schwingzeit-Variabilität und spatio-temporale Parameter untersucht, während der Patient auf einer 100m Gehstrecke mit den Frequenzen 100% oder 110% evaluiert wurden, in sechs unterschiedlichen Konditionen.
PEDro-Skala	5
Bemerkungen	Bei den iPS-Patienten verbesserte die RAS bei 100% die Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Schwungphase (p=0.02), hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Schritt- und Schwung-Variabilität. Mit RAS bei 110%, wurden Reduktionen der Variabilität beobachtet (p≤0.03), welche zwei und 15 Minuten nach der Intervention noch anhielten. Diese Resultate demonstrieren dass RAS die automatische Bewegung fördert und die Schrittvariabilität in iPS reduzieren kann. Die Ergebnisse basieren auf den gleichen Daten wie die in Freedland et al., 2002; Rubenstein et al., 2002; Howe et al., 2003; Lim et al., 2005; Willems et al., 2006. Es erscheint, dass die Effekte des RAS auf die Variabilität unabhängig von den Effekten des RAS auf die Schrittlänge und Gehgeschwindigkeit auswirken. Beide Gruppen haben sich demographisch nicht unterschieden.
Risk of Bias	

Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 11: Howe 2003, England

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: ein physiotherapeutisches Gymnasium in Manchester	
Probanden	Interventionsgruppe: (n=11 milde - moderate iPS-Patienten, On-Phase) Geschlecht (M/F): 9/2 Alter (☉Jahre): 54 [30-67] Körpergröße (cm): 1.74 [165.-1.80] Körpergewicht (kg): 70 [57-83] Einschlusskriterien: Diagnose iPS; H&Y Stadium: 1-2; stabile Medikation seit 2 Monaten; MMSE>24; keine anderen neurologischen und muskulo-skeletalen Erkrankungen; Mobilität: >10m (ohne Hilfsmittel);	
Intervention	Es wurden die Effekte von RAS bei iPS-Patienten in der ON-Phase bei einer Frequenz von 85, 92,5, 107,5 und 115% der durchschnittlichen selbstgewählten Kadenz der Patienten untersucht. Die Patienten mussten 15 Mal eine neun Meter lange Strecke laufen, wobei die ersten drei Durchgänge ohne Stimulation erfolgten (Berechnung der Baseline – Frequenz) und danach zufällig zwölf Mal einen Cue der spezifischen Frequenz dargeboten wurde.	
Outcome	Als Outcome-Parameter wurden die durchschnittliche Kadenz (Schritte/min), durchschnittliche Schrittlänge (m) und Geschwindigkeit (m/s) definiert. Die Parameter wurden anhand der GAITRite – Matte erhoben.	
PEDro-Skala	5	
Bemerkungen	Die Resultate zeigen auf, dass sich die Patienten nur bei einer Frequenz von 107,5 und 115% die durchschnittliche Geschwindigkeit und Kadenz signifikant (p=0.001) verbessern konnten. Die Resultate bestätigen frühere Studien (Morris 1994; McIntosh 1995), dass eine zunehmende Frequenz der RAS die Kadenz im Gehen bei iPS-Patienten vergrößert. Die Patienten waren in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung und wurden in der On-Phase getestet. Zudem können mit der geringen Fallzahl und der Testung im Labor keine Generalisierungen und Aussagen über alltägliche Verbesserungen gemacht werden. Zudem bestehen keine Follow-Up-Messungen und lassen somit keine Interpretationen bezüglich einer Langzeitwirkung zu.	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 12: Jiang 2006, Kanada

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor
Probanden	<p>Freezer (n=7): Geschlecht (M:F) 7/0 Alter (Jahre): 70±7, [59-78] Körpergröße: (m): 1.81±0.06, [1.70-1.831] Gehgeschwindigkeit (m/s): 1.0±0.1, [0.9-1.21] Dauer seit Diagnose (Jahre): 3.4±1.4, [1 -5] UPDRS Element 14: 0 (n=7)</p> <p>Non-Freezer(n=7): Geschlecht (M:F): 2/5 Alter (Jahre): 67±13, [42-781] Körpergröße (m): 1.66±0.14, [1.45-1.781] Gehgeschwindigkeit (m/s): 0.9±0.3, [0.4-1.31] Dauer seit Diagnose (Jahre): 6.1±5.4, [1 -15] UPDRS Element 14: 1 (n=4), 2 (n=2), 3 (n=1)</p> <p>Einschlusskriterien: Diagnose iPS; Gehen ohne physische Hilfsmittel; Patienten mit DBS wurden eingeschlossen;</p> <p>Ausschlusskriterien: Seh- oder Hörstörungen; Diagnose von anderen muskuloskeletalen oder neurologischen Erkrankungen;</p>
Intervention	<p>Auditorische und visuelle Reize in randomisierter Ordnung zugespielt (Rhythmus auf durchschnittliche Schrittzeit der Patienten abgestimmt). Die Intervalle der visuellen Reize auf Schrittlänge und Größe abgestimmt.</p> <p>Zehn Durchgänge mit kontinuierlichen Cue. Es bestehen keine Angaben wie lange ein Durchgang dauerte.</p>
Outcome	<p>Kinematische Messung anhand von infraroten Dioden von spatio-temporalen Parametern wie der Schritt-, und der Gehgeschwindigkeit. Die zeitliche Abfolge und Größe der Verschiebung (Shift) des Körpergewichtes wurde durch Kraft-Messplatten erhoben.</p>
PEDro-Skala	5
Bemerkungen	<p>Diese Studie beinhaltet repetierende Messungen und deren Analyse bei der Initiierung des Ganges. Nach den Baseline-Messungen wurden die zwei verschiedenen Cues randomisiert dargeboten. Als visuelle Reize wurden transversale Linien auf dem Boden angebracht und als auditorische Reize wurden rhythmische Cues mit dem Intervall der durchschnittlichen Schrittzahl der Patienten appliziert. Es konnte nur bei den visuell-dargebotenen Cues ein signifikanter Effekt bei der Initiierung des Ganges nachgewiesen werden (p=0.005). Die Autoren schlussfolgern, dass RAS keinen Einfluss auf die ersten zwei Schritte bei der Gang-Initiierung haben, und könnte damit zusammenhängen, dass Unterschiede bezüglich der Initiierung und dem Aufrechterhalten einer Bewegung bestehen. Visuelle Cues sind hilfreich, da iPS Patienten mehr Aufmerksamkeit beim Start einer Bewegung benötigen.</p> <p>Die Studie ist durch eine kleine Fallzahl (n=14) und einem ungenau beschriebenen Studiendesign limitiert. Keine Follow-Up Messung.</p>

Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 13: Kadivar 2011, USA

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=8): Geschlecht (M/F): 5/3 Alter (Jahre): 73.3±2.2 Körpergrösse (cm): 168.8±3.3 Körpergewicht (kg): 79.5±6.7 Dauer seit Erkrankung (Jahre): 8.9±1.8 Levadopa-Dosierung (mg/d): 456.3±317.8 MMSE: 28.3±0.5 Kadenz (Schritte/min): 56.8±5.5 DGI: 16.3±1.1 UPDRS-ADL: 13.9±1.5 UPDRS-motor: 27.1±4.1 UPDRS-composite: 8.1±1.2 FOGQ: 12.5±2.2 Tinetti-balance: 10.6±1.4 Tinetti-gait: 6.4±0.8 Tinetti-total: 17.0±2.1 TUG: 15.0±2.2</p> <p>Kontrollgruppe (n=8): Geschlecht (M/F): 6/2 Alter (Jahre): 70.5±2.2 Grösse (cm): 171.8±4.3 Körpergewicht (kg): 78.4±6.1 Dauer seit Erkrankung (Jahre): 7.5±1.2 Levadopa-Dosierung (mg/d): 509.4± 297.0 MMSE: 27.8±0.8 Kadenz (Schritte/min): 57.0±8.2 DGI: 15.4±0.9 UPDRS-ADL: 14.9±1.4 UPDRS-motor: 27.0±3.8 UPDRS-composite: 8.1±0.9 FOGQ: 12.8±2.4 Tinetti-balance: 10.1±0.9 Tinetti-gait: 6.5±0.9 Tinetti-total: 16.6±1.7 TUG: 15.4±2.4</p> <p>Einschlusskriterien: Diagnose iPS; H&Y Stadium 2-4; fähig alleine Stehen und Gehen können, mit oder ohne Hilfsmittel;</p> <p>Ausschlusskriterien: MMSE<24; andere Erkrankungen, welche das Gleichgewicht und das Gehen behindern; Off-Perioden (UPDRS Element 37 (=1), 39 (>2));</p>
Intervention	Spezielles Training mit multi-dimensionalen Schrittfolgen, drei Mal pro Woche, (45-60 min/Session) für sechs Wochen (364.5 Minuten)
Outcome	<p>Primärer Outcome: Dynamic Gait Index</p> <p>Sekundärer Outcome: UPDRS, Tinetti Test, TUG, und FOGQ</p>
PEDro-Skala	4
Bemerkungen	Die Autoren untersuchten den Effekt von RAS vs. kein RAS auf multi-direktionale Schrittmuster bei 16 iPS-Patienten

	während sechs Wochen. Am ersten und letzten Tag, sowie ein, vier und acht Wochen nach der Intervention wurden die Outcome-Parameter erhoben. Die RAS-Gruppe konnte nach sechs Wochen die Werte im DGI signifikant verbessern, sowie in weiteren sekundären Parameter. Der DGI, Tinetti, FOGQ und Elemente des Ganges und Gleichgewichts im UPDRS konnten nach vier Wochen nach der Intervention konstant gehalten werden, im Gegensatz zu der Kontrollgruppe. Durch diese Intervention könnten iPSen-Patienten durch das multidirektionale Schrittraining funktionelle Geh- und Gleichgewichtsreaktion verbessern. Die Patienten konnten die gewohnte Geschwindigkeit wählen.	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Ein Physiotherapeut führte die Trainingseinheiten durch und war nicht blindiert.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplete Daten	Hohes Risiko	Nach vier Wochen Follow-Up fehlen bei der Interventionsgruppe zwei Patienten (1=medikamentöse Umstellung; 1 Konfliktbedingt); bei der Kontrollgruppe 1 (medikamentöse Umstellung). Nach acht Wochen FU befanden sich in der IG sieben Patienten (1=medi. Umstellung) und in der KG sechs (2=medi. Umstellung).

Tabelle 14: Lim 2010, Niederlande

Methode	Studiendesign: einfach-blindierte randomisierte Cross-Over-Studie Setting: im häuslichen Umfeld
Probanden	<p>Frühe Interventionsgruppe (n=76): Geschlecht (M/F): 48/28 Alter (Jahre): 67.5 [61.5-72] Dauer der Erkrankung (Jahre): 7 [4-11] H&Y Stadium: 2.5 [2.5-3] Freezer/Non-Freezer: 31/45 UPDRS total: 54 [46-65.5] UPDRS motor scale: 31 [25-37] Levadopa (mg): 500 [300-700]</p> <p>Späte Interventionsgruppe (n=77): Geschlecht (M/F): 40/37 Alter (Jahre): 69 [62.5-73] Dauer der Erkrankung (Jahre): 8 [4-12] H&Y Stadium: 3 [2.5-3] Freezer/Non-Freezer: 32/45 UPDRS total: 56 [49-63] UPDRS motor scale: 34 [28-41] Levadopa (mg): 350 [200-550]</p> <p>Einschlusskriterien: Milde bis schwere Gangstörungen (Element 29=>1, UPDRS; Diagnose iPS; stabile Medikation; H&Y Stadium 2-4; Alter: 18-80 Jahre;</p> <p>Ausschlusskriterien: tHS oder andere stereotaktische Operationen; MMSE<24; Erkrankungen, welche das Cueing-Training erschweren (CVI, MS, Tumor); kardio-pulmonale oder orthopädische Erkrankungen; lange Off-Phasen; PT in den letzten 2 Monaten;</p>
Intervention	Die Intervention bestand aus Cueing-Trainings zu Hause auf funktionelle Geh-Aktivitäten. Sessions: drei Wochen, 9x30 Minuten, mit Follow-Up-Messungen nach neun Wochen für die erste Gruppe und sechs Wochen für die späte Gruppe. Ein Cueing-Training (entweder visuell, auditorisch oder somato-sensibel) über drei Wochen welches speziell die dynamischen Aktivitäten wie Gehen (auch Transfers, sich Drehen, Treppen steigen und zyklische Aktivitäten) verbessern, und statische Aktivitäten wie Sitzen und Liegen dadurch abnehmen. Das zweite Ziel der Studie war die Verlässlichkeit einer objektiven Observation (AM=activity monitoring) von Aktivitäten zu bewerten. Alle Patienten wurden bei der Baseline, drei, sechs und zwölf Wochen nach Randomisierung getestet. Die Frequenz wurde von den Patienten selber gewählt werden.
Outcome	<p>Primärer Outcome: Der Prozentanteil der Zeit im Gehen, Transfer, Drehen, Treppensteigen und dynamische Aktivitäten, und die durchschnittlichen Gehperioden, welche in einer Stunde länger als a) 5s und b) 10s entsprachen.</p> <p>Sekundärer Outcome: Der Prozentanteil der statischen Aktivitäten.</p>
PEDro-Skala	9
Bemerkungen	Es konnten signifikante Ergebnisse in der dynamischen Ak-

		<p>tivität gefunden werden ($b=4.46$; $p\leq 0.01$), statische Aktivität ($b=-3.34$; $p\leq 0.01$), Gehen ($b=4.23$; $p\leq 0.01$), Gehen $>5s$ ($b=2.63$; $p\leq 0.05$), und Gehen $>10s$ ($b=2.90$; $p= <0.01$). Die Behandlungseffekte nahmen nach der Interventionsperiode wieder ab, was darauf hindeuten könnte, dass ein permanentes Cueing-Training stattfinden muss. AM unterliegt vielen Problemen, die Bewertungen können wenig Auskunft über eine Variabilität im Gehen geben und zum anderen kann der medikamentöse Einfluss der Patienten nur schlecht abgeschätzt werden.</p> <p>Die wichtigen Gangparameter (Schrittlänge, Variabilität) konnten mit dem AM nicht erfasst werden. Ob die verbesserte Gehfähigkeit nun durch das Umgehen der Basalganglien durch einen externen Reiz oder ob durch das simultane Timing der unteren Extremität verbesserte Leistungsfähigkeit des Kleinhirns zurückzuführen sind, bleibt weiterhin unbekannt.</p>
Risk of Bias		
Bias	Autorenbeurteilung	Bemerkungen
Randomisierung	Niedriges Risiko	Randomisierung durch zufällige Bildung von sechs iPS-Patienten.
Verborgene Zuteilung	Niedriges Risiko	Zuteilung durch undurchsichtige Briefumschläge.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Jedes Land hatte einen geschulten nicht blindierten RESCUE-Therapeuten. Die Patienten wurden zu Hause bewertet und der Activity Monitor wurde auch von demselben Untersucher montiert.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Niedriges Risiko	Der Untersucher wurde blindiert.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 15: Nieuwboer 2007, Belgien

Methode	Studiendesign: einfach-blindierte randomisierte Crossover-Studie Setting: häusliches Umfeld
Probanden	<p>Frühe Interventionsgruppe (n=76): Geschlecht (M/F): 48/28 Alter (Jahre): 67.5 [61.5-72] Dauer der Erkrankung (Jahre): 7 [4-11] H&Y Stadium: 2.5 [2.5-3] Freezer/Non-Freezer: 31/45 UPDRS total: 54 [46-65.5] UPDRS motor scale: 31 [25-37] Levadopa (mg): 500 [300-700] MMSE: 28.5 [27-30] Brixton: 4 [2-6] HADS anxiety: 6.5 [4-10] HADS depression: 7.5 [5-10]</p> <p>Späte Interventionsgruppe (n=77): Geschlecht (M/F): 40/37 Alter (Jahre): 69 [62.5-73] Dauer der Erkrankung (Jahre): 8 [4-12] H&Y Stadium: 3 [2.5-3] Freezer/Non-Freezer: 32/45 UPDRS total: 56 [49-63] UPDRS motor scale: 34 [28-41] Levadopa (mg): 350 [200-550] MMSE: 29 [27-30] Brixton: 4.0 [2-6] HADS anxiety: 6 [4-10] HADS depression: 6 [4.5-9]</p> <p>Einschlusskriterien: Milde bis schwere Gangstörungen (Element 29=>1, UP-DRS; Diagnose iPS; stabile Medikation, H&Y Stadium 2-4, Alter: 18-80 Jahre;</p> <p>Ausschlusskriterien: tHS oder andere stereotaktische Operationen; MMSE<24; Erkrankungen, welche das Cueing-Training erschweren (CVI, MS, Tumor); kardio-pulmonale oder orthopädische Erkrankungen; lange Off-Phasen; PT in den letzten zwei Monaten;</p>
Intervention	<p>Interventionsgruppe: Drei-wöchige Periode eines im häuslichen Umfeld durchgeführten Cueing-Trainings, welches zu messbaren Verbesserungen in spezifischen Gang-Parameter unmittelbar nach der Intervention führen soll. Die Patienten konnten zwischen einer visuellen, auditorischen oder somatosensorischen (pulsierende Vibrationen durch ein Handgelenksband) Stimulation wählen. Die Frequenz der Stimuli konnte von den Patienten selber gewählt werden. Danach folgte eine drei-wöchige Phase ohne Stimulation. Die Kontrollgruppe erhielt die Intervention in umgekehrter Reihenfolge. Nach ersten sechs Wochen folgten weitere sechs Wochen ohne Intervention und schlussendlich wurde eine Follow-Up-Messung durchgeführt.</p>
Outcome	Die Outcome-Messungen wurden während Woche eins,

	<p>drei, sechs und zwölf ohne Stimuli gemessen. Primärer Outcome: Elemente des UPDRS-Scores (posturale Kontrolle und Gang); Sekundärer Outcome: 10MWT, (Gehgeschwindigkeit, m/s, Schrittlänge (m), Schrittfrequenz (Schritte/Minute), der Functional Reach, Einbein- und Tandemstand, FOGQ und TUG; Der EADL und der FES deckten die Aktivitätsebene ab. Der „PDQ und der CSI wurden gewählt um die Partizipation zu bewerten. 67% der Patienten wählten den auditorischen Cue. Leider können die Daten des auditorischen Cues nicht separiert werden. Die Effekte der Cues nahmen nach sechs Wochen ohne Intervention drastisch ab.</p>	
PEDro-Skala	9	
Bemerkungen	<p>Nach einer drei-wöchigen Intervention eines Stimuli verbesserte sich der primäre Outcome-Parameter lediglich um 4.2%. Die sekundären Outcome-Parameter (Gehgeschwindigkeit (5cm/s, p=0.005) und Schrittlänge (4cm, p≤0.001) verbesserten sich signifikant, jedoch konnten keine signifikanten Veränderungen in der Schrittfrequenz beobachtet werden (p=0.08). Es konnten signifikante Resultate im Einbein- und Tandemstand (p=0.003) und bei den Freezing-Episoden (p=0.007) gemessen werden. Die Effekte der Intervention nahmen nach 6 Wochen ohne Intervention drastisch ab. Die Autoren schlussfolgern, dass durch die Abnahme der Verbesserungen das Cueing-Training wiederholt (mit Follow-Up-Behandlungen) durchgeführt werden müssen. 68% der Patienten wählten den auditorischen Cue, 32% den somato-sensorischen und keine wählten den visuellen Cue.</p>	
Risk of Bias		
Bias	Autorenebewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Niedriges Risiko	Randomisierung durch zufällige Bildung von Blöcke à sechs iPS-Patienten.
Verborgene Zuteilung	Niedriges Risiko	Zuteilung durch undurchsichtige Briefumschläge.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Ein Untersucher hat die Patienten zu Hause evaluiert.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Niedriges Risiko	Ein unabhängiger Untersucher hat die Daten evaluiert.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Ein Dropout, keine Intention-to-treat-Analyse.

Tabelle 16: Nieuwboer 2009, Belgien

Methode	Studiendesign: randomisierte kontrollierte Studie Setting: im häuslichen Umfeld
Probanden	<p>Gruppe total (n=133): Geschlecht (M/F): 78/55 Alter (Jahre): 66.6±7.52 Dauer der Erkrankung (Jahre): 8.2±4.9 H&Y Stadium 2/3/4: 63/58/12 Freezing of gait (0-24): 8.55±5.1 UPDRS-III (on): 33.6±12.5 Levodopa (mg): 466.2±357.9 MMSE: 28.1±2.88 Brixton score (1-10): 4.3±3.0 HADS (depression score): 7.17±3.5 Stürze (ja/nein): 67/66</p> <p>Freezer (n=68): Geschlecht (M/F): 39/29 Alter (Jahre): 67.3±6.9 Dauer der Erkrankung (Jahre): 8.7±4.7 H&Y Stadium 2/3/4: 28/31/9 Freezing of gait (0-24): 12.5±3.7 UPDRS-III (on): 35.2±14.1 Levodopa (mg): 526.2±338.3 MMSE: 27.9±3.7 Brixton score (1-10): 4.2±3.7 HADS (depression score): 7.6±3.2 Stürze (ja/nein): 39/29</p> <p>Non-Freezer (n=65): Geschlecht (M/F): 39/26 Alter (Jahre): 66±8.1 Dauer der Erkrankung (Jahre): 7.8±5.1 H&Y Stadium 2/3/4: 35/27/3 Freezing of gait (0-24): 4.4±2.6 UPDRS-III (on): 32±10.3 Levodopa (mg): 405.2±369.5 MMSE: 28.3±1.5 Brixton score (1-10): 4.4±2.2 HADS (depression score): 6.7±3.7 Stürze (ja/nein): 29/37</p> <p>Einschlusskriterien: Milde bis schwere Gangstörungen (Element 29=>1, UPDRS; Diagnose iPS; stabile Medikation, H&Y Stadium 2-4, Alter: 18-80 Jahre;</p> <p>Ausschlusskriterien: tHS oder andere stereotaktische Operationen;</p>
Intervention	<p>Die iPS-Patienten zeigten Instabilitäten, Stürze und Freezing wenn sie sich Drehen mussten. Das Ziel dieser Studie war es, den Effekt von verschiedenen Cueing-Modalitäten (auditorisch, visuell und somato-sensibel) auf das funktionelle Drehen (180° Drehung) mit oder ohne Cue bei Freezer und Non-Freezer zu untersuchen. Der Test wurde sieben Mal unter folgenden Konditionen wiederholt: Baseline—kein Cue (B1); zwei Cueing Durchgänge (auditorisch, visuell und somato-sensibel); zwei Cueing Durchgänge (auditorisch, visuell und somato-sensibel); zwei Baseline—kein Cue (B2). Die</p>

	Patienten mussten auf einen Stuhl zu gehen, ein Tablett hoch heben und mit dem Tablett zurückgehen. Die Baseline-Messungen wurden drei Wochen nach der Untersuchung wiederholt.	
Outcome	Zeit für die Drehung (s), für die ganze Gruppe (n=125), Freezer (n=60) und die Non-Freezer (n=65) mit einem Vita-port Activity Monitor gemessen.	
PEDro-Skala	6	
Bemerkungen	<p>Die Autoren schlussfolgern, dass auditorisches Cueing alleine schnellere Ausführung der Funktion v.a bei Non-Freezer aber auch bei Freezer ermöglicht, was durch die vergrößerte Aufmerksamkeit beim Drehen und einer Doppelaufgabe (Tablett aufnehmen) bedingt wurde. Das auditorische Cueing ließ die Patienten signifikant schneller Drehen ($p \leq 0.01$), jedoch im Vergleich mit den somato-sensorischem Cueing ($p \leq 0.07$) dagegen nicht, nur die Non-Freezer konnten ein wenig profitieren.</p> <p>Es bestanden signifikante Unterschiede bei den Stürzen zwischen Freezer und Non-Freezer ($p = 0.004$). Im Follow-Up konnte eine Retention des Gelernten aufgezeigt werden. Beide Gruppen konnten sich durch das Cueing-Training schneller drehen, jedoch muss die Sicherheit der Patienten gewährleistet werden und der Effekt von Cueing auf funktionelle Aktivitäten müssen in weiteren Studien untersucht werden.</p>	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Niedriges Risiko	Randomisierung durch zufällige Bildung von Blöcke à sechs iPS-Patienten. Diese Studie basiert auf einer Subanalyse des RESCUE trials.
Verborgene Zuteilung	Niedriges Risiko	Zuteilung durch undurchsichtige Briefumschläge.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Ein Untersucher hat die Patienten zu Hause evaluiert.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Niedriges Risiko	Ein unabhängiger Untersucher hat die Daten evaluiert.
Inkomplette Daten	Hohes Risiko	<p>10 Freezer und 10 Non-Freezer wurden ausgeschlossen wegen fehlenden Daten ausgeschlossen:</p> <p>1=Schwierigkeiten, die Tests wegen hohen Anforderungen auszuführen</p> <p>2= Wearing-Off Zeichen (medikamentös)</p> <p>3=Fehler beim Equipment</p> <p>Acht Freezer wurden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen, da sie zu starke Freezing-Episoden aufwiesen.</p>

Tabelle 17: Picelli 2010, Italien

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor	
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=8): Geschlecht (M/F): 5/3 Alter (Jahre): 65.1[58-71] Durchschnittliche Krankheitsdauer (Jahre): 6.5 [5-8]</p> <p>Einschlusskriterien: Diagnose iPS; H&Y Stadium: 2, BBS: ≥41, MMSE: ≥24; stabile Medikation seit 2 Monaten; keine Hör- oder Sehstörungen; unabhängig von Hilfsmitteln 15 m Gehen können</p> <p>Ausschlusskriterien: Evidente klinische Asymmetrien zwischen der rechten und linken Extremität im Gehen; andere neurologische, muskuloskeletale oder orthopädische Erkrankungen; kardiovaskuläre Ko-Morbiditäten;</p>	
Intervention	Acht Patienten mussten zwölf Gehtests unter vier Bedingungen (normales Gehen, 90, 100 und 110% der gewohnten Kadenz) durchführen. Spatio-temporale, kinematische und kinetische Parameter wurden anhand einer dreidimensionalen Bewegungsanalyse (VICON) und einer Kraftmessplatte (Kistler) erhoben.	
Outcome	<p>Spatio-temporal: Schrittlänge, Schrittzeit, Kadenz, durchschnittliche Gehgeschwindigkeit, Dauer von Einzel- und Doppelstand;</p> <p>Kinematik: Spannweite der Hüft-, Knie-, und Fussgelenksbewegungen im Gehen;</p> <p>Kinetik: maximale Werte der Gelenkskräfte in der Hüfte und im Fußgelenk);</p>	
PEDro-Skala	5	
Bemerkungen	<p>Folgende spatio-temporale Parameter zeigten signifikante Veränderungen: Schrittlänge (X=12.020; df=3; p=0.003); Schrittzeit (X=23.178; df=3; p=0.000); Kadenz (X=26.203; df=3; p=0.000); durchschnittliche Gehgeschwindigkeit (X=14.096; df=3; p=0.003); Dauer des Einzelstands (X=23.684; df=3; p=0.000); Dauer des Doppelstands (X=14.464; df=3; p=0.002); Ratio der Dauer zwischen Einzel- und Doppelstand (X=21.340; df=3; p=0.000). Das Range of Motion (ROM) in der sagittalen Achse des Fussgelenkes zeigte signifikante Veränderungen während dem Gehen (X=12.110; df=3; p=0.007). Die Patienten konnten die Kadenz den vorgegebenen auditorischen Reizen anpassen. Die Pull-off-Phasen der Hüfte haben sich durch das auditorischen Cueing vergrößert (p=14.261; df=3; p=0.003). Die Autoren beobachteten, dass die Doppelstandphase signifikant abgenommen und die Einzelstand-Phase zu genommen hat, das Gangbild aber stabiler wurde. Sie gehen davon aus, dass sich die Aktivität der Hüftbeuger verbesserten, nicht aber die der Fußextensoren. Auch diese Studie suggeriert, dass es noch weitere Studien benötigt, um die optimale Frequenz zu bestimmen. Keine Kontrollgruppe. Schmale Fallzahl. Keine Follow-Up-Messung. Es wurden nur Patienten in der On-Phase getestet.</p>	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durch-

		geführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 18: Rochester 2005, England

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: im häuslichen Umfeld	
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=20): Alter (Jahre): 64.60±7.96 Geschlecht (M/F): 12/8 Grösse (m): 1.68±.095 Gewicht (kg): 69.70±8.20 H&Y Stadium: 1.5=3; 2=2; 2.5=7; 3=5;4=1 Dauer seit der Diagnose (Jahre): 10.0±1.6</p> <p>Kontrollgruppe (n=10): Alter (Jahre): 63.50±7.03 Geschlecht (M/F): 6/4 Grösse (m): 1.72±0.09 Gewicht (kg): 71.96±16.81</p> <p>Einschlusskriterien: Patienten mit iPS; H&Y Stadium 1-4; MMSE > 24; Modified Dyskinesia Scale ≥1; keine schweren Erkrankungen; ≤80 Jahre;</p> <p>Ausschlusskriterien: Keine Seh- und Hörstörungen;</p>	
Intervention	Die Patienten mussten eine einfache Aufgabe (mit einer Gang-Komponente) und eine Dualtask-Aufgabe lösen, sie wurden randomisiert mit und ohne Cues (auditorisch und visuell) durchgeführt. Die Gehstrecke wurde 6 Mal in der folgenden Reihenfolge durchgeführt: Baseline, kein Cue (B1); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell) und Baseline, kein Cue (B2). Die Frequenz der Cues wurde durch die Gehgeschwindigkeit beim 10 MWT evaluiert. Für die Messungen der Bewegungen wurde Vitaport Activity Monitor (VAM) benutzt.	
Outcome	Gehgeschwindigkeit, durchschnittliche Schrittlänge und Schrittfrequenz; Hayling and Brixton Test, HADS, Multidimensional Fatigue Inventory. Es konnte keine Unterschiede in beiden Gruppen bezüglich demographischen Angaben gefunden werden.	
PEDro-Skala	5	
Bemerkungen	Durch den Einsatz der Cues konnte eine signifikante Zunahme der Schrittlänge (p=0.018, 19%) beobachtet werden. Kleine Fallzahl.	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Zwei iPS-Patienten wurden aus der Studie exkludiert, da sie Probleme bei den Aufgaben

		hatten. Es wurde keine Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt.
--	--	---

Tabelle 19: Rochester 2007, England

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: im häuslichen Umfeld	
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=153): Geschlecht (M/F): 88/65 Alter (Jahre): 67.06±7.54 Dauer der Erkrankung (Jahre): 8.25±5.09 H&Y Stadium 2/3/4: 71/64/18 FOGQ: 8.73±5.29 UPDRS total score: 56.03±16.01 Levodopa (mg): 457.82±341.14 MMSE: 28.17±1.82 Brixton score: 3.99±2.22 HADS (depression subscale): 7.20±3.50 Multidimensional Fatigue Inventory: 62.76±17.93</p> <p>Inklusionskriterien: Milde bis schwere Gangstörungen (Element 29 ≥1, UPDRS); Diagnose iPS, stabile Medikation, H&Y Stadium 2-4; Alter: 18-80 Jahre;</p> <p>Exklusionskriterien: tHS oder andere stereotaktische Operationen; MMSE<24; Erkrankungen, welche das Cueing-Training erschweren (CVI, MS, Tumor); kardio-pulmonale oder orthopädische Erkrankungen; lange Off-Phasen; PT in den letzten zwei Monaten;</p>	
Intervention	<p>Es wurden die Kosten der Aufmerksamkeit eines rhythmisch-auditorischen Trainings und deren Effekte auf das Gehen untersucht. Acht Durchgänge wurden mit folgenden Cueing-Modalitäten in dieser Reihenfolge durchgeführt: Baseline – kein Cue (B1); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); Baseline – kein Cue (B2). Die Patienten konnten die Cueing-Modalität selber wählen. Es wurde eine signifikante reduzierte kurzzeitige Übertragung der Effekte nach drei Monaten beobachtet. Alle Cueing-Modalitäten (visuell, auditorisch und somato-sensibel) reduzierten die Anforderungen der Aufmerksamkeit und die Frequenzen konnten von Patienten gewählt werden.</p>	
Outcome	<p>Die Geschwindigkeit (m/s), die Schritt-Amplitude (m) und die Kadenz (Schritte/min) wurden mit einem Beschleunigungsmesser gemessen.</p>	
PEDro-Skala	6	
Bemerkungen	<p>Im Vergleich der drei Modalitäten waren die auditorischen Reiz am effektivsten (p=0.001). Eine Zunahme der Anforderungen bei Doppelaufgaben könnte die zusätzlichen Anforderungen des Gehens stören (da sie nicht mehr automatisch von den Basalganglien gesteuert werden) und brauchen deshalb mehr Ressourcen der Aufmerksamkeit (Bond 2000; Rochester 2004). Doppelaufgaben profitieren im Vergleich zu Einzelaufgaben mehr von einem externen rhythmischen Cue. Jedoch wurden auch in dieser Studie die drei Cueing-Modalitäten nicht klar von einander abgegrenzt.</p>	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen

Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Niedriges Risiko	Ein blindierter Untersucher hat die Daten des Beschleunigungsmessers evaluiert.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 20: Rochester et al. 2010a, England

Methode	Studiendesign: randomisierte Crossover-Studie Setting: im häuslichen Umfeld
Probanden	<p>Frühe Interventionsgruppe (n=76): Geschlecht (M/F): 48/28 Alter (Jahre): 67.5 [61.5-72] Dauer der Erkrankung (Jahre): 7 [4-11] H&Y Stadium: 2.5 [2.5-3] Freezer/Non-Freezer: 31/45 UPDRS total: 54 [46-65.5] UPDRS motor scale: 31 [25-37] Levadopa (mg): 500 [300-700] MMSE: 28.5 [27-30] Brixton: 4 [2-6] HADS anxiety: 6.5 [4-10] HADS depression: 7.5 [5-10]</p> <p>Spätere Interventionsgruppe (n=77): Geschlecht (M/F): 40/37 Alter (Jahre): 69 [62.5-73] Dauer der Erkrankung (Jahre): 8 [4-12] H&Y Stadium: 3 [2.5-3] Freezer/Non-Freezer: 32/45 UPDRS total: 56 [49-63] UPDRS motorische Elemente: 34 [28-41] Levadopa (mg): 350 [200-550] MMSE: 29 [27-30] Brixton: 4.0 [2-6] HADS anxiety: 6 [4-10] HADS depression: 6 [4.5-9]</p> <p>Inklusionskriterien: Milde bis schwere Gangstörungen (Element 29\geq1, UPDRS; Diagnose iPS; stabile Medikation; H&Y Stadium 2-4, Alter: 18-80 Jahre;</p> <p>Exklusionskriterien: tHS oder andere stereotaktische Operationen; MMSE<24; Erkrankungen, welche das Cueing-Training erschweren (CVI, MS, Tumor); kardio-pulmonale oder orthopädische Erkrankungen; lange Off-Phasen; PT in den letzten 2 Monaten;</p>
Intervention	Die Patienten wurden unter drei externen Cueing-Modalitäten geprüft (auditorisch, visuell und somatosensorisch, während einer Einzel- (Sechs Meter Gehen und Drehen) oder einer Doppelaufgabe (6 Meter Gehen und ein Tablett tragen, Drehen und Gläser auf Tablett stellen). Zudem wurden die Retention und der Übertrag der erlernten Fähigkeiten nach sechs Wochen gemessen, um die Automation einer Aufgabe aufzuzeigen. Neun Mal 30 Minuten Training von Einzel- und Doppelaufgaben, in drei Wochen, sechs Wochen Follow-Up-Messungen.
Outcome	Mit einem Beschleunigungsmesser wurden folgende Parameter gemessen: <ul style="list-style-type: none"> - Gehgeschwindigkeit (m/s) - Schrittlänge (m) - Kadenz (Schritte/min)
PEdro-Skala	6
Bemerkungen	Die Frequenz entsprach der gewohnten Kadenz der Patienten

		ten. Während Einzel- und Doppelaufgaben konnten auch ohne Cues die Gehgeschwindigkeit und die Schrittlänge im Follow-Up beibehalten werden. Es konnte keine Verbesserung in der Kadenz beobachtet werden. Es gab keine Kontrollgruppe mit Gesunden. Die Möglichkeit automatische Bewegungsabläufe in Doppelaufgaben zu verbessern haben einen grossen Einfluss auf die Unabhängigkeit und Sicherheit bei iPS-Patienten. Es handelt sich um eine Subanalyse des RECUE-trials.
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Niedriges Risiko	Evaluierung der Patienten durch einen blindierten Untersucher.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 21: Rochester et al. 2010b, Tansania

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: im häuslichen Umfeld	
Probanden	Interventionsgruppe (n=19): Geschlecht (M/F): 16/3 Alter (Jahre): 76.4± 12.9, [45–100] H&Y Stadium: 2.4±0.7, [1–4] UPDRS III: 28±27 Inklusionskriterien: Keine Medikation gegen iPS;	
Intervention	Testprotokoll: Einzelaufgabe: Sechs Meter Gehen, 180° Drehung, und zurückgehen. Doppelaufgabe: Sechs Meter Gehen, Tablett aufheben mit zwei gefüllten Gläsern, 180° Drehung, mit dem Tablett zurückgehen und stoppen. Neun Mal 30 Minuten Cueing-Therapie (Metronom, komfortablen Rhythmus), von einem geschulten Therapeuten überwacht, im häuslichen Umfeld.	
Outcome	– Gehgeschwindigkeit (m/s), Schritt-Amplitude (m), Schrittfrequenz (Schritte/min);	
PE德罗-Skala	5	
Bemerkungen	Die Cueing-Therapie verbesserte deutlich die Gehgeschwindigkeit, Schritt-Amplitude und die Schrittfrequenz in Einzel- ($p \leq 0.001$ / $p \leq 0.001$ / 0.046) und Doppelaufgaben ($p \leq 0.001$ / $p \leq 0.001$ / $p = 0.403$). Es gab auch eine signifikante Verbesserung der motorischen Werte (UP-DRS III, $p = 0.004$) und Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II, $p = 0.011$). Die Ergebnisse liefern vielversprechende Hinweise für die Rolle der Cueing-Therapie beim iPS für das symptomatische Management um die Medikation zu Beginn der Erkrankung zu reduzieren oder zu verzögern. Diese Studie unterstützt auch die Machbarkeit der Rehabilitation in PD in sozialen Umfeldern wie in Nord-Tansania, sodass auch andere Entwicklungsländer von dieser Anwendung profitieren können.	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Niedriges Risiko	Evaluierung der Videoanalysen durch einen blindierten Untersucher.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 22: Rochester 2011, England

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: im häuslichen Umfeld
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=50): Alter (Jahre): 69.22±6.6 Geschlecht (M/F): 19/31 Dauer der Erkrankung (Jahre): 8.69±5.19 MMSE: 28.22±1.57 H&Y Stadium: 2=2; 12=2.5; 32=3; 4=4 Freezing of gait: 40 Freezer/10 Non-Freezer Stürze (in den letzten 6 Monaten):keine Stürze=23; einmaliger Sturz=7; mehrere Stürze=20 Medikation (tägliche Dosis): 758.8±333.4 UPDRS motor ON: 22.92 ±9.16 UPDRS motor OFF: 34.98±9.31 Gleichgewicht (Einbeinstand, ES. links, ON, s): 8 Gleichgewicht, GG (ES links, OFF, s): 6 GG (ES rechts, ON, s): 7 GG (ES rechts, OFF, s): 5</p> <p>Einschlusskriterien: Diagnose iPS (nach den UK Brain Bank Criteria); Absenz von anderen neurologischen Erkrankungen oder Komorbiditäten, welche das Gehen beeinflussen; MMSE>24; erfüllen die Kriterien der DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV); adäquate Seh- und Hörfunktionen; unabhängiges Gehen ohne Hilfsmittel; keine schweren Dyskinesien (>2 im MDS); keine verlängerten OFF-Perioden ≤ 80 Jahre;</p>
Intervention	In dieser Studie wurde der Effekt von zwei Cueing-Modalitäten (interne, aufmerksamkeits-betonte und externe, auditorische Cues) auf das Gehen bei iPS-Patienten und in Relation der Medikamente untersucht. Die Messungen der On und Off-Phasen der Patienten wurden im Abstand von zwei Wochen durchgeführt. In der jeweiligen Messung mussten die Patienten sechs Meter unter sieben Konditionen (drei Messungen ohne Cue, und je zwei Cueing-Modalitäten in randomisierter Reihenfolge) Gehen. Die Frequenz entsprach dem komfortablen Gehen.
Outcome	Die folgenden Parameter wurden anhand eines Stride Analyzers und Schuhelektroden evaluiert: <ul style="list-style-type: none"> - Gehgeschwindigkeit (m/min), - Schritt-Amplitude (m), - Schritt-Frequenz (Schritte/min), - Variationskoeffizienten (CV) der Schrittzeit und des Doppelstands
PEDro-Skala	5
Bemerkungen	Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Cueing-Modalitäten gefunden, wobei der auditorische Cue zu signifikanter Verbesserung (p=0.001) aufzeigte. Beide Cueing-Modalitäten haben die Schrittfrequenz reduziert, wobei hier die interne Modalität besser war. Bei den Variationskoeffizienten der Schrittzeit CV und im DLS waren die externen Reize signifikant besser als die der Medikation (p≤0.001). Der Effekt von Cueing-Strategien erfolgt unabhängig von der Medikationseinnahme. Die Autoren warnen von Dopamin-Agonisten, da sie unterschiedliche

		Halbwertszeiten aufweisen.
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 23: Suteerawattananon 2004, Thailand, USA

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor	
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=24): Geschlecht (M/F): 14/10 Alter (Jahre): 68.9±10.40 Jahre seit Diagnose: 6.9±4.46 H&Y Stadium: 2.75 UPDRS: 48.7±12.73</p> <p>Einschlusskriterien: iPS-Patienten mit posturaler Instabilität; Gehschwierigkeiten (Stürze und Freezing); selbstständiges Stehen und Gehen ohne Hilfsmittel; Anti-Parkinson Medikamente; stabile Medikation;</p> <p>Ausschlusskriterien: keine Farbenblindheit; keine Hör-störungen; Fähigkeit zu verstehen und eine einfache Richtung folgen können;</p>	
Intervention	<p>Die Gehstrecke betrug 7.62m und wurde unter den folgenden vier Konditionen dargeboten: Gehen mit visuellen Cues; Gehen mit auditorischen Cues; Gehen mit beiden (visuell und auditorisch) Cues.</p> <p>Die Cueing-Modalitäten wurden den Patienten randomisiert dargeboten (Latin square design). Die Frequenz wurde durch ein Metronom auf 125% der gewohnten Kadenz gesetzt, und die Lichtstreifen wurden im Abstand von 40% der Körpergröße aufgetragen. Alle Messungen wurden einmalig durchgeführt. Die Patienten wurden in der Off-Phase getestet.</p>	
Outcome	<p>Anhand einer Stoppuhr wurden folgende Daten (in s) gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durchschnittliche Kadenz (Schritte/min) - Durchschnittliche Schrittlänge (Distanz, durchschn. Schritte in cm) 	
PEdro-Skala	5	
Bemerkungen	<p>Die Gehgeschwindigkeit und die Kadenz haben durch die auditorischen Cues (p=0.0167) signifikant zugenommen (im Vergleich zum Gehen ohne Cues), jedoch wurde die Schrittlänge nicht beeinflusst. Die Kombination beider Cueing-Modalitäten erbrachte keine Verbesserungen. Es wurden trotzdem Patienten inkludiert, welche nicht frei Gehen konnten (n=10). Es existierte keine Kontrollgruppe und keine Follow-Up-Messungen.</p>	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 24: Willems et al. 2006, Belgien

Methode	Studiendesign: vergleichende Studie Setting: Forschungslabor	
Probanden	<p>Interventionsgruppen (n=20):</p> <p>Non-Freezer (n=10): Alter (Jahre): 60.6±6.2 [48-67] Dauer der Erkrankung (Jahre): 6.2±3 [2.5-11] FoGQ: 5.5±4.9 MMSE: 28.5±2.2 UPDRS III on: 24.7±12.6 H&Y Stadium: 2.7±0.6</p> <p>Freezer (n=10) (Minimum-Wert von 2 im Element 3 des FoGQ's): Alter (Jahre): 68.4±6.9 [58.5 – 80] Dauer der Erkrankung (Jahre): 11.8±5.7 [0 – 18] FoGQ: 16.1±4.3 MMSE: 26.9±2.1 UPDRS III on: 27.2±1.3± H&Y Stadium: 2.8±0.6</p> <p>Kontrollgruppe (n=10 Gesunde, alters-gematcht): Einschlusskriterien: Diagnose iPS; H&Y Stadium 1.5-4 während On-Phase; zehn Meter Gehen können (mehrmals); stabile Medikation;</p> <p>Exklusionskriterien: Ko-Morbiditäten, welche das Gehen beeinflussen; Gehirn-OP in letzter Zeit; schwere Hörstörungen; schwere Dyskinesien (Score > 1 MDS); MMSE<24;</p>	
Intervention	Die Patienten musste für die Baseline-Messung eine Strecke von acht Meter Gehen. Danach wurde ein auditorischer Cue (Metronom) in den Frequenzen von 80, 90, 100, 110 und 120% der Baseline den Patienten randomisiert wiedergegeben.	
Outcome	Die Ganganalyse erfolgte durch den VICON. Folgende Parameter wurden erhoben: <ul style="list-style-type: none"> - Schritt-Frequenz (Schritte/min) - Gehgeschwindigkeit (m/s) - Schrittlänge (m) - Doppelstand (in % des Gangzyklus) 	
PEDro-Skala	5	
Bemerkungen	Langsamere Cueing-Frequenzen stören die spatio-temporalen Gangparameter bei iPS-Patienten (p <0.05), welches als Synchronisations-Fehler bezeichnet wird. Die Schrittlänge verbesserte sich in der Frequenz von -10% (p=0.01). Die Schrittlänge hat bei einer Frequenz von 110% bei Freezer abgenommen (p≤0.05), hingegen bei Non-Freezer zugenommen. Die Autoren schlussfolgern, dass für Freezer und Non-Freezer unterschiedliche Frequenzen genutzt werden müssen, (90% bzw. 110%). Die Patienten wurden in der On-Phase getestet. In allen Cueing-Modalitäten gingen die iPS-Patienten langsamer als die Kontrollgruppe (p≤0.01).	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.

Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Es wurde keine verborgene Zuteilung durchgeführt.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 25: Willems 2007, Belgien

Methode	Studiendesign: klinische Untersuchung Setting: Forschungslabor
Probanden	<p>Interventionsgruppe (n=19):</p> <p>Freezer (n=9): Alter (Jahre): 68.1±7.3 Gewicht (kg): 65.0±8.3 Körpergröße (cm): 163.4±5.6 MMSE: 26.9±2.2 Dauer der Erkrankung (Jahre): 11.5±6.0 FoGQ: 15.6±4.2 UPDRS III: 27.9±11.8 H&Y Stadium: 2.8±0.7</p> <p>Non-Freezer (n=10): Alter (Jahre): 60.6±6.2 Gewicht (kg): 71.5±12.3 Körpergröße (cm): 168.5±6.9 MMSE: 28.5±2.2 Dauer der Erkrankung (Jahre): 6.±3.0 FoGQ: 5.5±4.9 UPDRS III: 24.7±12.6 H&Y Stadium: 2.6±0.7</p> <p>Kontrollgruppe (n=9): Alter (Jahre): 62.6±3.9 Gewicht (kg): 72.3±8.5 Größe (cm): 162.7±5.7 MMSE: 28.9±0.8</p> <p>Einschlusskriterien: Diagnose iPS; H&Y Stadium 1-4 während der On-Phase; mehrmals 10m gehen können und keine unvorhersehbaren Off-Phasen während den Testungen;</p> <p>Ausschlusskriterien: Ko-Morbiditäten, welche des Gehen beeinträchtigen; Gehirn-OP; Hörprobleme; schwere Dyskinesien während Testung (score>1 MDS); Demenz (≤24 MMSE);</p>
Intervention	Test-Protokoll: fünf Meter Gehweg, 180° um ein Objekt drehen und an den Start zurück. Zwei Konditionen (kein Cue und Cue durch ein Metronom), in drei Wiederholungen.
Outcome	Die Ganganalyse erfolgte durch das VICON. Folgende Parameter wurden erhoben: <ul style="list-style-type: none"> – Allgemeine Gangparameter (Zeit die gebraucht wird, Anzahl der Schritte) – Schritt-Parameter (Schrittlänge, -breite und die Dauer für jedes einzelne Bein. – Schrittzeitvariabilität (CV der Schrittdauer)
PEDro-Skala	5
Bemerkungen	Die Resultate zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe, dass iPS-Patienten einen größeren Bogen gehen und kürzere und schmalere Schritte nehmen. Zudem zeigen die Patienten einen höheren CV der Schrittdauer (6.92%) im Vergleich zur Kontrollgruppe 4.88%, p=0.05). Die "wide-arc" Strategie beim Drehen in PD war bei Freezer öfter zu sehen als bei Non-Freezer. Auditorisches Cueing reduzierte den Variationskoeffizienten der Schrittdauer in iPS (bei Freezer und Non-Freezer) während dem Drehen (von 6.92 zu 6.00%,

	p≤0.05). Die Autoren schlussfolgern, dass das auditorische Cueing die temporalen Gangvariabilitäten stabilisieren können. Diese temporale Instabilität kann zu gehäuften Stürzen führen (Schaafsma 2003). Die Patienten mussten alle nach links drehen, jedoch könnte das für rechtsdrehende Patienten schwieriger gewesen sein. Die Frequenz konnte von den Patienten gewählt werden. Es wurden keine Follow-Up-Messungen durchgeführt.	
Risk of Bias		
Bias	Autorenbewertung	Bemerkungen
Randomisierung	Hohes Risiko	Die Patienten wurden durch den FoGQ in Freezer und Non-Freezer randomisiert.
Verborgene Zuteilung	Hohes Risiko	Die Einteilung erfolgte nicht verborgen.
Blindierung der Probanden	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Therapeuten	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Blindierung der Outcome-Untersucher	Hohes Risiko	Es wurde keine Blindierung durchgeführt.
Inkomplette Daten	Niedriges Risiko	Keine Drop-outs.

Tabelle 26: PEDro-Analyse

Studie	Einschlusskriterien	Randomisierte Zuordnung	Verborgene Zuordnung	Gruppenvergleichbarkeit	Blindierte Probanden	Blindierte Therapeuten	Blindierter Untersucher	Ausfallquote <15%	Intention to treat-Analyse	Statistische Analyse	Punkt-u. Streuungsmasse	Summe
Arias 2010	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	7
Baker 2007a	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Baker 2007b	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Bryant 2009b	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Cubo 2004	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein (25%)	Nein	Ja	Ja	4
Del Olmo 2003	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	6
Del Olmo 2005	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Elston 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein (19%)	Nein	Ja	Ja	7
Hausdorff 2007b	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Howe 2003	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Jiang 2006	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Kadivar 2011	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein (18%)	Nein	Ja	Ja	4
Lim 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja (1%)	Ja	Ja	Ja	9
Nieuwboer 2007	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja (1%)	Ja	Ja	Ja	9

Nieuwboer 2009	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	6
Picelli 2010	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Rochester 2005	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (10%)	Ja	Ja	Ja	5
Rochester 2007	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	6
Rochester 2010a	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	6
Rochester 2010b	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (10%)	Ja	Ja	Ja	5
Rochester 2011	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Suteerwattananon 2004	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja(0%)	Ja	Ja	Ja	5
Willems 2006	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5
Willems 2007	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (0%)	Ja	Ja	Ja	5

Mittelwert	5.58
Min	4
Max	9

Tabelle 27: Charakteristiken der inkludierten Studien

Autor und Jahr	Land	Studiendesign	Setting	Fallzahl	Geschlecht (M/F)	Alter (Jahre)	Dauer seit Erkrankung (Jahre)	H&Y Stadium (Median)	UPDRS	Andere Baseline-charakteristiken	Outcome
Arias 2010	S	Klinische Studie	Forschungslabor	PD+ FOG (n=10) PD-FOG (n=9) KG (n=10)	6/4 6/3 8/2	68.2 (±8.03) 64.44 (±9.50) 70.2 (±6.84)	-	-	-	-	Freezing-Episoden Geschwindigkeit (m/s); Kadenz (Schritte/s); Schrittlänge (m); Zeit für die Drehung;
Baker 2007b	UK	Klinische Studie	Forschungslabor	IG (n=15) KG (n=12)	6/9 -	68.8±3.3 -	6.5±3.2	2=3; 2.5=4; 3=8	23.4±9.2	MMSE: 27.9±2.17 Frezer/Non-freezer(10/5) MMSE: 28.6±1.8	Gehgeschwindigkeit (cm/s); CV der Schrittzeit und des Doppelstands (s);
Bryant 2009b	US	Klinische Studie	Forschungslabor	IG (n=21)	17/4	72±10.35	6.60±4.33	2.69÷0.43	25.57±7.89	Body Mass Index (kg/m ²) 25.17±4.45 MMSE (☉): 26.86	Gehgeschwindigkeit (cm/s); Kadenz (Schritte/min); Schrittlänge (cm); Zeit des Doppelstands (s);
Cubo 2004	S	randomisierte einfach-blindierte parallel-	Forschungslabor	IG (n=12)	-	65.8±1.2	12.4±7.3	(☉): 2	-	MMSE score: 28.0±1.8 Freezing (☉ Jahre): 3.5±3.4	totale Freezingdauer (s); totale Schrittdauer (totale Schrittdauer abzüglich totaler Freezingdauer);

		lele Studie										
Del Olmo 2003	S	kontrollierte klinische Studie	Forschungslabor	IG (n=6) KG (n=5)	3/3 -	58-65 -	-	(⊙): 3.2 (3-4)	50 (30-70)	-	-	EMG-Ableitungen des M. Tibialis anterior und des M. Gasrocnemius; Intervalle zwischen EMG-Ausschlägen; Kurve jedes Ausschlages und deren Dauer (s);
Del Olmo 2005	S	klinische Studie	Rehabilitation	IG (n=15) KG (n=15)	8/7 11/4	61.7 (±5.22) 63.1 (±4.28)	-	(⊙): 2	(⊙): 33.8	Schwab and England (⊙): 85	-	Gehgeschwindigkeit (m/min); Kadenz (Schritte/min); Schrittlänge (m); Intervalle (CV) zwischen zwei konsekutiven Schritten;
Elston 2010	UK	einfach-blind randomisierte Crossover-Studie	Häusliches Umfeld	IG (erste Gruppe, n=21) KG (zweite Gruppe, n=21)	13/8 15/6	71.5 (11.3) 70.4±8.7	-	(II/III/IV), 14/2/0	-	MMSE: 28.4±1.6	MMSE: 28.3±1.4	Primärer Outcome-Parameter: sechs Bereiche des PDQ 39 Sekundärer Outcome-Parameter: SF-36;
Hausdorff 2007b	IS	Klinische Studie	Forschungslabor	IG (n=29) KG (n=26)	(M%/F%): 55/45 47/53	67.2±9.1 64.6±6.8	-	-	-	TUG (s): 11.9±3.4 MMSE: 28.3±1.5 Anzahl Stürze im letzten Jahr: 1.2±2.1	TUG (s): 9.3±1.7 MMSE: 29.6±0.8 Anzahl Stürze im letzten Jahr:	Schrittzeit-Variabilität (s); Schwingzeit-Variabilität (s); Spatio-temporale Parameter;

										0.0±0.0	
Howe 2003	UK	Klinische Studie	ein physiotherapeutisches Gymnasium in Manchester	IG (n=11) milde – moderate PD-Patienten, On-Phase	9/2	54 [30-67]	-	-	-	-	durchschnittliche Kadenz (Schritte/min), durchschnittliche Schrittlänge (m) und Geschwindigkeit (m/s)
Jiang 2006	CAN	Klinische Studie	Forschungslabor	Freezer (n=7)	7/0	70±7 [59-78]	3.4 (1.4), [1 -5]	-	-	Gehgeschwindigkeit (m/s): 1.0±0.1) [0.9-1.21]	Schritt-, und Gehgeschwindigkeit (cm/s); zeitliche Abfolge (s); Größe der Verschiebung (Shift) des Körpergewichtes;
				Non-Freezer (n=7)	2/5	67 (13), [42-78]	6.1 (5.4), [1 -15]	-	-	Gehgeschwindigkeit (m/s): 0.9±0.3) [0.4-1.31]	
Kadivar 2011	US	Klinische Studie	Forschungslabor	IG (n=8)	5/3	73.3±2.2	8.9±1.8	-	UPDRS-ATL: 13.9 ±1.5 UPDRS-motor: 27.1±4.1 UPDRS-composite: 8.1±1.2	Levodopa-Dosierung (mg/d): 456.3±317.8 MMSE: 28.3±0.5 Kadenz (Schritte/min): 56.8±5.5 DGI: 16.3±1.1 FOGQ: 12.5±2.2 Tinetti-b: 10.6±1.4 Tinetti-g: 6.4±0.8 Tinetti-t:	Primärer Outcome: DGI Sekundärer Outcome: UPDRS, Tinetti Test, TUG, und FOGQ

				KG (n=8)	6/2	70.5±2.2	7.5±1.2		UPDRS-ADL: 14.9±1.4	UPDRS-motor: 27.0±3.8	UPDRS-composite: 8.1±0.9	17.0±2.1; TUG: 15.0±2.2; Levadopa-Dosierung (mg/d): 509.4±297.0		
												MMSE: 27.8±0.8		
												Kadenz (Schritte/min): 57.0±8.2		
												DGI: 15.4±0.9		
												FOGQ: 12.8±2.4		
												Tinetti-balance: 10.1±0.9		
												Tinetti-gait: 6.5±0.9		
												Tinetti-total: 16.6±1.7		
												TUG: 15.4±2.4		
Lim 2010	NL	ein-fach-blindierte Cross-Over-Studie	Im häuslichen Umfeld	Frühe IG (n=76)	48/28	67.5 [61.5-72]	7 (4-11)	2.5 [2.5-3]	UPDRS total: 54 [46-65.5]	UPDRS motor scale: 31 [25-37]	UPDRS total: 56 [49-63]	UPDRS motor scale: 34 [28-41]	Freezer/Non-Freezer: 31/45 Levadopa (mg): 500 [300-700]	Primärer Outcome: Prozentsatz der Zeit im Gehen, Transfer, Drehen, Treppensteigen und dynamische Aktivitäten, und die durchschnittl. Gehperioden, welche in einer Stunde länger als a) 5 s und b) 10 s entsprechen
				Späte IG (n=77)	40/37	69 [62.5-73]	8 [4-12]	3 [2.5-3]	UPDRS total: 56 [49-63]	UPDRS motor scale: 34 [28-41]	UPDRS total: 56 [49-63]	UPDRS motor scale: 34 [28-41]	Freezer/Non-Freezer: 32/45 Levadopa (mg): 350 [200-550]	Sekundärer Outcome: Prozentanteil der statischen Aktivitäten;
Nieuwboer 2007	B	RCT	Im häuslichen Umfeld	Frühe IG (n=76)	48/28	67.5 [61.5-72]	7 [4-11]	2.5 [2.5-3]	UPDRS total: 54 [46-65.5]	UPDRS motor scale: 34 [28-41]	UPDRS total: 56 [49-63]	UPDRS motor scale: 34 [28-41]	Freezer/Non-Freezer: 31/45 Levadopa	Primärer Outcome: Elemente des UPDRS (posturale Kontrolle und Gang)

									UPDRS motor scale: 31 [25-37]	(mg): 500 [300-700] MMSE: 28.5 [27-30] Brixton: 4 (2-6); HADS anxiety: 6.5 [4-10]; HADS depression: 7.5 [5-10]; Freezer/Non-Freezer: 32/45; Levodopa (mg): 350 [200-550]; MMSE: 29 [27-30]; Brixton: 4.0 [2-6]; HADS anxiety: 6 (4-10); HADS depression: 6 (4.5-9)	Sekundärer Outcome: 10 MWT (Gehgeschwindigkeit, m/s, Schrittlänge (m), Schrittfrequenz (Schritte/min), Functional Reach, Einbein- und Tandemstand, FOQ, TUG, EADL und FES;
			Späte IG (n=77)	40/37	69 [62.5-73]	8 [4-12]	3 [2.5-3]		UPDRS total: 56 [49-63] UPDRS motor: 34		
Nieuwboer 2009	B	RCT	Im häuslichen Umfeld	Gruppe total (n=133)	78/55	66.6±7.52	8.2±4.9	II/III/IV: 63/58/12	UPDRS-III (on): 33.6±12.5	Freezing of gait (0-24): 8.55±5.1; Levodopa (mg): 466.2±357.9; MMSE: 28.1±2.88; Brixton score (1-10): 4.3±3.0; HADS (depression score): 7.17±3.5; Stürze (ja/nein): 67/66	Zeit für die Drehung (s) für die ganze Gruppe (n=125), Freezer (n=60) und die Non-Freezer (n=65);

Picelli 2010	I	Klinische Studie	Forschungslabor	IG (n=8)	5/3	65.1 [58-71]	6.5 [5-8]	-	-	-	Schrittlänge (cm), Schrittzeit (s), Kadenz (Schritte/min), durchschnittliche Gehgeschwindigkeit, Dauer von Einzel- und Doppelstand (s); Spannweite der Hüft-, Knie-, und Fußgelenkes-bewegungen im Gehen; maximale Werte der Gelenkskräfte in der Hüfte und im Fußgelenk;
Rochester 2005	UK	Klinische Studie	Forschungslabor	IG (n=20)	12/8	64.60±7.96	10.0±1.6	1.5=3; 2=2; 2.5=7; 3=5;4=1	-	-	Gehgeschwindigkeit (m/s), durchschnittliche Schrittlänge (cm) und Schrittfrequenz Hayling and Brixton Test, HAD, Multidimensional Fatigue Inventory;
				KG (n=10)	6/4	63.50±7.03	-	-	-		
Rochester 2007	UK	Klinische Studie	Im häuslichen Umfeld	IG (n=153)	88/65	67.06±7.54	8.25±5.09	II, III, IV: 71/64/18	UPDRS total score: 56.03±16.01	FOQ 8.73±5.29 Levodopa (mg): 457.82±341.14 MMSE: 28.17±1.82 Brixton score: 3.99±2.22 HADS (depression subscale): 7.20±3.50 Multidimensional Fatigue Inventory: 62.76±17.93	Die Geschwindigkeit (m/s); Schritt-Amplitude (m); Kadenz (Schritte/min);
Rochester 2010a	UK	randomisierte Cross-over-Studie	Im häuslichen Umfeld	Frühe IG (n=76)	48/28	67.5 [61.5-72]	7 [4-11]	2.5 [2.5-3]	UPDRS total: 54 [46-65.5] UPDRS motor scale: 31 [25-37]	Freezer/Non-Freezer: 31/45 Levodopa (mg): 500 [300-700] MMSE: 28.5 [27-30] Brixton: 4 [2-	Gehgeschwindigkeit (m/s); Schrittlänge (m); Kadenz (Schritte/min);

										6] HADS anxiety: 6.5 [4-10] HADS depression: 7.5 [5-10]	
Rochester 2011	UK	Klinische Studie	Im häuslichen Umfeld	IG (n=50)	19/31	69.22±6.6	8.69±5.19	2=2; 12=2.5; 32=3; 4=4	UPDRS motor ON: 22.92 ±9.16 UPDRS motor OFF: 34.98±9.31	MMSE: 28.22±1.57 Freezing of gait: 40 Freezer/10 Non-Freezer, Stürze (in den letzten 6 Monaten): keine Stürze=23; einmaliger Sturz=7; mehrere Stürze= 20 Medikation (tägliche Dosis): 758.8±333.4	Gehgeschwindigkeit (m/min); Schritt-Amplitude (m); Schritt-Frequenz (Schritte/min); CV der Schrittzeit und des Doppelstands;
Suteerawattananon 2004	Thailand	Klinische Studie	Forschungslabor	IG (n=24)	14/10	68.9±10.40	6.9±4.46	2.75	48.7±12.73	-	Durchschnittliche Kadenz (Schritte/min); Durchschnittliche Schrittlänge (durchschn. Schritte in cm);
Willems 2006	B	Vergleichende Studie	Forschungslabor	Non-Freezer (n=10) Freezer (n=10) KG (n=10)	- - -	60.6±6.2 [48-67] 68.4±6.9 [58.5-80] -	6.2±3 [2.5-11] 11.8±5.7 [0-18] -	2.7±0.6 2.8±0.6 -	UPDRS III on: 24.7±12.6 UPDRS III on: 27.2±SD 11.3 -	FoGQ: 5.5±SD 4.9 MMSE: 28.5 FoGQ: 16.1±4.3 MMSE: 26.9±2.1 -	Schrittfrequenz (Schritte/min); Gehgeschwindigkeit (m/s); Schrittlänge (m); Doppelstand (%);

Willems 2007	B	Klinisc he Studie	For- schungs- labor	Freezer	-	68.1±7.	11.5±6	2.8±0.	UPDRS	-	Allgemeine Gangparameter (Zeit die gebraucht wird, Anzahl der Schritte) Schritt-Parameter (Schrittlänge, - breite und die Dauer für jedes einzelne Bein; Schrittzeitvariabilität (CV);
				(n=9)		3	.0	7	III: 27.9± 11.8		
				Non- Freezer	-	60.6±6.	6.2±3.	2.6±0.	-	-	
				(n=10)		2	0	7			

Tabelle 28: Frequenz-Analyse

Studie	Verwendete Frequenz	Interventionsdauer	Follow-Up
Arias 2010	Tag 1=gewohnte Kadenz Tag 2=vier Durchgänge (zwei mit normaler Kadenz, zwei mit 110% der gewohnten Kadenz).	Zwei Durchgänge an Tag 1. Zwei Durchgänge an Tag 2.	Nein
Baker 2007a	90% der gewohnten Kadenz.	Zehn Versuche (Strecke von acht Meter).	Nein
Baker 2007b	90% der gewohnten Kadenz.	Zehn Versuche (Strecke von acht Meter).	Nein
Bryant 2009b	Selbst-Applikation eines auditorischen Metronoms 25% schneller als die gewohnte Kadenz im häuslichen Umfeld täglich für 30 Minuten in einer Woche.	Täglich für 30 Minuten während einer Woche.	Nein
Cubo 2004	Die Frequenz wurde von den Patienten selber gewählt.	Eine Woche.	Nein
Del Olmo 2003	100 Klicks pro Minute.	Ungenau Beschreibung der Interventionsdauer. Es wurde nicht angegeben, viele Male der Proband die Teststrecke von 8,5m absolvieren musste.	Nein
Del Olmo 2005	Physical Rehabilitation Programme (PRP). 60, 90, 120, 150bpm der gewohnten Gehgeschwindigkeit.	1h/Tag, fünf Mal in der Woche, während vier Wochen (20 Sessions=20 Stunden).	Nein
Elston 2010	Beide Gruppen konnten die Frequenz des Metronoms selber einstellen.	Gebrauch eines Metronoms im häuslichen Umfeld für vier Wochen.	Sechs und zehn Wochen nach der Intervention.
Hausdorff 2007b	100% und 110% der gewohnten Gehgeschwindigkeit.	Sechs unterschiedliche Konditionen auf einer 100m Gehstrecke.	Zwei und 15 Minuten nach der Intervention
Howe 2003	85, 92,5, 107,5 und 115% der durchschnittlichen selbstgewählten Kadenz der Patienten.	15 Mal neun Meter lange Strecke laufen, wobei die ersten drei Durchgänge ohne Stimulation erfolgten (Berechnung der Baseline – Frequenz) und danach zufällig zwölf Mal einen Cue der spezifischen Frequenz dargeboten wurde.	Nein
Jiang 2006	Auditorische und visuelle Reize in randomisierter Ordnung zugespielt (Rhythmus auf durchschnittliche Schrittzeit der Patienten abgestimmt).	Zehn Durchgänge (keine Angaben wie lange ein Durchgang dauerte).	Nein
Kadivar 2011	Das RAS entsprach 110 und 120% der gewohnten Kadenz.	Spezielles Training mit synchronen multi-dimensionalen Schrittfolgen, drei Mal pro Woche, (45-60 min/Session) während sechs Wochen (364.5 Minuten).	Eine, vier und acht Wochen nach der Intervention.

Lim 2010	Die Frequenz wurde von den Patienten selber gewählt.	Sessions: drei Wochen, neun Mal 30 Minuten.	Drei und sechs Wochen nach der Intervention.
Nieuwboer 2007	Die Frequenz der Stimuli (visuellen, auditorischen oder somatosensorischen) konnte von den Patienten selber gewählt werden.	Drei-wöchige Periode eines im häuslichen Umfeld durchgeführten Cueing-Trainings (frühe Gruppe (271.8 min) und späte Gruppe (270.4 min).	Sechs Wochen nach der Intervention.
Nieuwboer 2009	Die Frequenz der Stimuli (visuellen, auditorischen oder somatosensorischen) konnte von den Patienten selber gewählt werden.	Funktionelles Drehen (180° Drehung) mit oder ohne Cue bei Freezer und Non-Freezer. Der Test wurde sieben Mal wiederholt unter folgenden Konditionen: Baseline—kein Cue (B1); zwei Cueing Durchgänge (auditorisch, visuell und somato-sensibel); zwei Cueing Durchgänge auditorisch, visuell und somato-sensibel); zwei Baseline— kein Cue (B2)	Drei Wochen nach der Intervention.
Picelli 2010	Normales Gehen, 90, 100 und 110% der gewohnten Kadenz.	Zwölf Gehtests unter vier Bedingungen.	Nein
Rochester 2005	Die Frequenz wurde von den Patienten selber gewählt.	Die Gehstrecke wurde sechs Mal in der folgenden Reihenfolge durchgeführt: Baseline, kein Cue (B1); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell) und Baseline, kein Cue (B2).	Nein
Rochester 2007	Die Frequenz wurde von den Patienten selber gewählt.	Acht Durchgänge wurden mit folgenden Cueing-Modalitäten in dieser Reihenfolge durchgeführt: Baseline – kein Cue (B1); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); zwei Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); Baseline – kein Cue (B2).	Drei Wochen nach der Intervention.
Rochester 2010a	Die Frequenz wurde von den Patienten selber gewählt.	Neun Mal 30 Minuten Einzel- und Doppelaufgaben-Training, in drei Wochen, sechs Wochen Follow-Up. Einzelaufgabe: sechs Meter Gehen und Drehen Doppelaufgabe: Gehen und ein Tablett tragen, Drehen und Gläser auf Tablett stellen	Sechs Wochen nach der Intervention
Rochester 2010b	Die Frequenz wurde von den Patienten selber gewählt.	Neun Mal 30 Minuten Cueing-Therapie (Metronom, komfortablen Rhythmus), von einem geschulten Therapeuten überwacht, im häuslichen Umfeld über drei Wochen. Testprotokoll:	Nein

		<p>Einzel Aufgabe: sechs Meter Gehen, 180° Drehung, und zurückgehen</p> <p>Doppelaufgabe: sechs Meter Gehen, Tablett mit zwei gefüllten Gläsern aufheben, 180° Drehung, mit dem Tablett zurückgehen.</p>	
Rochester 2011	Die Frequenz entsprach dem komfortablen Gehen.	Die Messungen der On und Off-Phasen der Patienten wurden im Abstand von 2 Wochen durchgeführt. In der jeweiligen Messung mussten die Patienten 6m unter 7 Konditionen (3 Messungen ohne Cue, und je 2 Cueing-Modalitäten in randomisierter Reihenfolge) gehen	Nein
Suteerawattananon	Die Frequenz wurde durch ein Metronom auf 125% der gewohnten Kadenz gesetzt, und die Lichtstreifen im Abstand von 40% der Körpergröße.	Die Gehstrecke betrug 7.62m und wurde unter den folgenden vier Konditionen dargeboten: Gehen mit visuellen Cues; Gehen mit auditorischen Cues; Gehen mit beiden (visuell und auditorisch) Cues. Die Cueing-Modalitäten wurden den Patienten randomisiert dargeboten (Latin square design).	Nein
Willems 2006	Ein auditorischer Cue (Metronom) wurde in den Frequenzen von 80, 90, 100, 110 und 120% der Baseline den Patienten randomisiert wiedergegeben.	Gehen auf einer acht Meter langen Strecke.	Nein
Willems 2007	Die Frequenz wurde von den Patienten selber gewählt.	Test-Protokoll: fünf Meter Gehen, 180° Drehung um Objekt und an den Start zurück. Zwei Konditionen (kein Cue und Cue durch ein Metronom), in drei Wiederholungen.	Nein

Tabelle 29: Assessment-Analyse

Studie	Outcome-Parameter	Messinstrument	Resultat
Arias 2010	<ul style="list-style-type: none"> – Freezing-Episoden, Geschwindigkeit (m/s) – Kadenz (Schritte/s) – Schrittlänge (m) – Zeit für die Drehung (s) 	<p>Elektroden in die Schuhsohlen gelegt, die Daten wurden über einen Radiotransmitter digitalisiert.</p> <p>Die Freezing-Episoden wurden durch Videoaufnahmen analysiert.</p>	Die Präsenz von RAS (10% höher als die gewohnte Kadenz) reduzierte signifikant die Freezing-Attacken der Patienten mit Freezing (p=0.014) und die durchschnittliche Dauer der Freezing-Episoden (p=0.017).
Baker 2007a	<ul style="list-style-type: none"> – Gehgeschwindigkeit (cm/s) – Schritt-Amplitude (cm) – Schrittfrequenz (Schritte/min) 	GAITRite - Matte	Auditorisches Cueing hatte keinen Effekt auf die Gehgeschwindigkeit (p=1.00), CV der Schrittzeit (p=1.00) und der Zeit des Doppelstands (p=0.98) in der Einzel-, sowie in der Doppelaufgabe (p=1.00)/p=0.32)/p=0.313).
Baker 2007b	<ul style="list-style-type: none"> – Gehgeschwindigkeit (cm/s) – Schritt-Amplitude (cm) – Schrittfrequenz (Schritte/min) 	GAITRite - Matte	Es konnte keine Verbesserung im Gehen durch RAS alleine beobachtet werden.
Bryant 2009b	<ul style="list-style-type: none"> – Selbst gewählte Gehgeschwindigkeit (cm/s) Kadenz (Schritte/s) – Schrittlänge (cm) – Zeit des Doppelstands (s), mit und ohne Metronom bei der Baseline-Messung und 1 Woche nach Benutzung eines Metronoms 	GAITRite - Matte	Bei der Untersuchung verbesserte sich durch die Benützung eines Metronoms die Gehgeschwindigkeit (79.57 (18.13) cm/s vs. 94.02 (22.61) cm/s, p≤0.0005), Kadenz (102.88 (11.34) Schritte/min vs. 109.22 (10.23) Schritte/min, p=0.036) und die Schrittlänge (94.33 (21.31) cm vs. 103.5 (22.65) cm, p=0.012). Nach einer Woche war die bevorzugte Gehgeschwindigkeit schneller als die initiale Gehgeschwindigkeit (79.57 (18.13) vs. 95.20 (22.23) cm/ s, p≤0.0005). Die Schrittlänge war signifikant grösser (94.33 (21.31) vs. 107.67 (20.01) cm, p=0.001). Die Zeit des Doppelstands nahm von 21.73 (5.23) zu

			18.94 (3.59)%, p=0.016, ab. Wenig Effekt auf die Kadenz, die Patienten wählten grössere Schritte (6% vs. 9%).
Cubo 2004	<ul style="list-style-type: none"> - Totale Freezingdauer (s) - Totale Gehdauer (totale Interventionsdauer abzüglich totale Freezingdauer) 	Videoanalysen und Fragebogen.	Das Gehen mit Metronom verlangsamte die Gehgeschwindigkeit signifikant (p≤0.0005) und hatte keinen Einfluss auf die Freezing-Episoden.
Del Olmo 2003	<ul style="list-style-type: none"> - Intervalle zwischen EMG-Ausschläge - Kurve jedes Ausschläges und deren Dauer 	EMG-Ableitungen des M. Tibialis anterior und des M. Gastrocnemius.	Der Intervall zwischen den EMG-Antworten nahm mit der Stimulation ab (20% TA; 38% G). Die Kurve der EMG-Aktivierung im EMG-Pattern (32% TA, und 29% G) und die Dauer jedes EMG-Ausschläges reduzierten sich (23% TA and 20% G).
Del Olmo 2005	<ul style="list-style-type: none"> - Gehgeschwindigkeit (m/min) - Kadenz (Schritte/min) - Schrittlänge (m) - CV der Intervalle zwischen zwei konsekutiven Schritten 	Es wurden temporale und räumliche Parameter anhand von Elektroden erhoben, welche in der Schuhsohle eingelegt wurden und die Daten wurden durch einen kleinen Radio-Transmitter übertragen.	Nach Beendigung des PRP haben die Intervalle zwischen zwei konsekutiven Schritten (CV) in der gewohnten Kadenz signifikant abgenommen (gait: t=2.950, p=0.011).
Elston 2010	<p>Primärer Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sechs Bereiche des PDQ-39 <p>Sekundärer Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SF-36 - 10MWT 	PDQ 39, SF 36, 10MWT;	Die Ergebnisse der Messungen (prim- und sekundärer Outcome) waren statistisch nicht signifikant, obwohl positive Effekte in sechs Bereichen des „SF-36 Version 2“ und in acht Bereichen des „PDQ-39“, beobachtet werden konnten. Jedoch war nur eine durchschnittliche Differenz klinisch wichtig: Der emotionelle Bereich des „SF-36 Version 2“ (Durchschnittliche Differenz von 3.77, 95% (CI), -2.68 zu 10.22). Der 10MWT wurde vier Mal erhoben, es konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (2cm/s, p=0.0585).
Hausdorff 2007b	<ul style="list-style-type: none"> - Schrittzeit-Variabilität - Schwingzeit-Variabilität - spatio-temporale Parameter 	Die Parameter wurden durch ein digitales kraftsensitives System gemessen, die Elektroden befanden sich in den Schuhsohlen.	Bei den iPS-Patienten verbesserte RAS bei 100% der gewohnten Kadenz die Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Schwungphase (p≤0.02), hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Schritt-

			und Schwung-Variabilität. Mit RAS bei 110%, wurden Reduktionen der Variabilität beobachtet ($p \leq 0.03$), welche zwei und 15 Minuten nach der Intervention noch anhielten.
Howe 2003	<ul style="list-style-type: none"> - Durchschnittliche Kadenz (Schritte/min) - durchschnittliche Schrittlänge (m) - Geschwindigkeit (m/s) 	GAITRite - Matte	Die Resultate zeigen auf, dass sich die Patienten nur bei einer Frequenz von 107,5 und 115% die durchschnittliche Geschwindigkeit und Kadenz signifikant ($p=0.001$) verbessern konnten.
Jiang 2006	<ul style="list-style-type: none"> - Schritt-, und Gehgeschwindigkeit - zeitliche Abfolge und Größe der Verschiebung (Shift) des Körpergewichtes 	Kraft-Messplatte	Es konnte nur bei den visuell-dargebotenen Cues ein signifikanter Effekt bei der Initiierung des Ganges nachgewiesen werden ($p=0.005$). Die Autoren schlussfolgern, dass RAS keinen Einfluss auf die ersten zwei Schritte bei der Gang-Initiierung haben und es könnte damit zusammen hängen, dass motorische Unterschiede bezüglich der Initiierung und dem Aufrechterhalten einer Bewegung bestehen. Die Autoren zeigen auf, das iPS-Patienten Schwierigkeiten haben, eine Synchronisation ihrer Bewegungen mit auditorischen Cues herzustellen.
Kadivar 2011	Primärer Outcome: <ul style="list-style-type: none"> - DGI Sekundärer Outcome: <ul style="list-style-type: none"> - UPDRS - Tinetti - TUG - FOQ 	Ein Physiotherapeut führte die Messungen der prim. und sek. Outcomes durch.	Die RAS-Gruppe konnte nach sechs Wochen die Werte im DGI signifikant verbessern, sowie in weiteren sekundären Outcomes. Die Verbesserungen im DGI, Tinetti, FOGQ und Elemente des Gangs und Gleichgewichts im UPDRS konnten im Gegensatz zu der Kontrollgruppe nach vier Wochen nach der Intervention konstant gehalten werden.
Lim 2010	Primärer Outcome: <ul style="list-style-type: none"> - Der Prozentanteil der Zeit im Gehen, Transfer, Drehen, Treppensteigen und dynamische Ak- 	Vitaport Activity Monitor	Es konnten signifikante Ergebnisse in der dynamischen Aktivität ($b=4.46$; $p \leq 0.01$), statischen Aktivität ($b=-3.34$; $p=0.01$), im Gehen ($b=4.23$; $p \leq 0.01$), Gehen > 5s

	<p>aktivitäten, und die durchschnittlichen Gehperioden, welche in einer Stunde länger als a) 5s und b) 10s entsprachen.</p> <p>Sekundärer Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Prozentanteil der statischen Aktivitäten 		<p>(b=2.63; p≤0.05), und Gehen >10s (b=2.90; p≤0.01) beobachtet werden, jedoch nahmen die Behandlungseffekte nach der Interventionsperiode wieder ab.</p>
Nieuwboer 2007	<p>Primärer Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elemente des UPDRS-Scores (posturale Kontrolle und Gang) <p>Sekundärer Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10MWT - Gehgeschwindigkeit, (m/s) - Schrittlänge (m) - Schrittfrequenz (Schritte/Minute) - Functional Reach Test - Einbein- und Tandemstand - FOQ - TUG 	<p>Ein trainierter Tester hat die Patienten zu Hause in der Baseline-Messung, drei, sechs und zwölf Wochen evaluiert.</p>	<p>Nach einer drei-wöchigen Intervention verbesserte sich der primäre Outcome-Parameter lediglich um 4.2%. Die sekundären Outcome-Parameter (Gehgeschwindigkeit (5cm/s, p=0.005) und Schrittlänge (4cm, p≤0.001) verbesserten sich signifikant, und es konnten keine signifikanten Veränderungen in der Schrittfrequenz beobachtet werden (p=0.08). Es konnten signifikante Resultate im Einbein- und Tandemstand (p=0.003) und bei den Freezing-Episoden (p=0.007) gemessen werden. Die Effekte der Intervention nahmen nach sechs Wochen ohne Intervention drastisch ab.</p>
Nieuwboer 2009	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit für die Drehung (s), für die ganze Gruppe (n=125), Freezer (n=60) und die Non-Freezer (n=65) 	<p>Vitaport Activity Monitor</p>	<p>Die Autoren schlussfolgern, dass auditorisches Cueing alleine schnellere Ausführungen der Drehung v.a bei Non-Freezer aber auch bei Freezer ermöglicht, was durch die vergrößerte Aufmerksamkeit beim Drehen und der Doppelaufgabe (Tablett aufnehmen) bedingt wurde. Das auditorische Cueing liess die Patienten signifikant schneller Drehen (p≤0.01). Im Follow-Up konnte eine Retention des Gelernten aufgezeigt werden.</p>
Picelli 2010	<p>Spatio-temporal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schrittlänge, Schrittzeit, Kadenz, durchschnittliche Geh- 	<p>Spatio-temporale, kinematische und kinetische Parameter wurden anhand einer dreidimensionalen Bewegungsanalyse (VICON) und einer Kraftmessplatte (Kistler) erhoben.</p>	<p>Folgende spatio-temporale Parameter zeigten signifikante Veränderungen: Schrittlänge (X=12.020; df=3; p=0.003); Schrittzeit (X=23.178; df=3; p=0.000);</p>

	<p>geschwindigkeit, Dauer der Einzel- und Doppelstandphasen</p> <p>Kinematik:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Spannweite der Hüft-, Knie-, und Fussgelenksbewegungen im Gehen <p>Kinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> – maximale Werte der Gelenkskräfte in der Hüfte und im Fußgelenk) 		<p>Kadenz (X=26.203; df=3; p=0.000); durchschnittliche Gehgeschwindigkeit (X=14.096; df=3; p=0.003); Dauer des Einzelstands (X=23.684; df=3; p=0.000); Dauer des Doppelstands (X=14.464; df=3; p=0.002); Ratio zwischen Dauer von Einzel- und Doppelstands (X=21.340; df=3; p=0.000). Das Range of Motion (ROM) in der sagittalen Achse des Fussgelenkes zeigte signifikante Veränderungen während dem Gehen (X=12.110; df=3; p=0.007). Die Patienten konnten die Kadenz den vorgegebenen auditorischen Reizen anpassen. Die Pull-off-Phasen der Hüfte haben sich durch das auditorischen Cueing vergrößert (X=14.261; df=3; p=0.003).</p>
Rochester 2005	<ul style="list-style-type: none"> – Gehgeschwindigkeit – durchschnittliche Schrittlänge und Schrittfrequenz – Hayling and Brixton Test – HAD – Multidimensional Fatigue Inventor 	Vitaport Activity Monitor	<p>Durch den Einsatz der Cues konnte nur eine signifikante Zunahme (p=0.018, 19%) in der Schrittlänge beobachtet werden.</p>
Rochester 2007	<ul style="list-style-type: none"> – Die Geschwindigkeit (m/s) – Schritt-Amplitude (m) – Kadenz (Schritte/min) 	Beschleunigungsmesser	<p>Im Vergleich der drei Modalitäten (auditorisch, visuell und somato-sensibel) waren die auditorischen Reize am effektivsten (p=0.001).</p>
Rochester 2010a	<ul style="list-style-type: none"> – Gehgeschwindigkeit (m/s) – Schrittlänge (m) – Kadenz (Schritte/min) 	Beschleunigungsmesser	<p>Während Einzel- und Doppelaufgaben konnten auch ohne Cues die Gehgeschwindigkeit und die Schrittlänge im Follow-Up beibehalten werden. Es konnte keine Verbesserung in der Kadenz beobachtet werden.</p>
Rochester 2010b	<ul style="list-style-type: none"> – Gehgeschwindigkeit (m/s) – Schritt-Amplitude (m) – Schrittfrequenz (Schritte/min) – UPDRS II und III 	Videoanalysen	<p>Die Cueing-Therapie verbesserte deutlich die Gehgeschwindigkeit, Schritt-Amplitude und die Schrittfrequenz in Einzel- (p<0.001/ p≤0.001/ 0.046) und Doppelaufgaben (p≤0.001/ p≤0.001/ p=0.403). Es</p>

				gab auch eine signifikante Verbesserung der motorischen Werte (UPDRS III, $p=0.004$) und Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II, $p=0.011$).
Rochester 2011	<ul style="list-style-type: none"> - Gehgeschwindigkeit (m/min) - Schritt-Amplitude (m) - Schritt-Frequenz (Schritte/min) - CV der Schrittzeit und des Doppelstands 	Stride Analyzers mit Schuhelektroden		Im Gegensatz zu den internen Cues konnten nur auditorische Cue signifikante Verbesserung ($p=0.001$) aufzeigen. Beide Cueing-Modalitäten haben die Schrittfrequenz reduziert, wobei die interne Modalität besser war. Bei den Variationskoeffizienten der Schrittzeit CV und im Doppelstand waren die externen Reize signifikant besser ($p\leq 0.001$). Der Effekt von Cueing-Strategien erfolgte unabhängig der Medikationseinnahme.
Suteerawattananon 2004	<ul style="list-style-type: none"> - Durchschnittliche Kadenz (Schritte/min) - Durchschnittliche Schrittlänge (Distanz, durchschn. Schritte in cm) 	Kadenz Stoppuhr		Die Gehgeschwindigkeit und die Kadenz haben durch die auditorischen Cues ($p\leq 0.0167$) signifikant zugenommen (im Vergleich zum Gehen ohne Cues), jedoch wurde die Schrittlänge nicht beeinflusst. Die Kombination beider Cueing-Modalitäten erbrachte keine Verbesserungen.
Willems 2006	<ul style="list-style-type: none"> - Schritt-Frequenz (Schritte/min), - Gehgeschwindigkeit (m/s), - Schrittlänge (m), - Doppelstand (in % des Gangzyklus) 	Die Ganganalyse erfolgte durch das VICON-System		Langsamere Cueing-Frequenzen störten die spatio-temporalen Gangparameter bei iPD-Patienten ($p\leq 0.05$), welches als Synchronisations-Fehler bezeichnet wurde. Die Schrittlänge verbesserte sich in der Frequenz von -10% ($p\leq 0.01$). Die Schrittlänge hat bei einer Frequenz von 110% bei Freezer abgenommen ($p\leq 0.05$), hingegen bei Non-Freezer zugenommen.
Willems 2007	<ul style="list-style-type: none"> - Allgemeine Gehparameter (Zeit die gebraucht wird, Anzahl der Schritte) - Schritt-Parameter (Schrittlänge, - 	Die Ganganalyse erfolgte durch das VICON-System		Die Resultate zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe, dass iPS-Patienten einen grösseren Bogen gehen und kürzere und schmalere Schritte genommen haben.

- breite
- Dauer für jedes einzelne Bein, CV der Schrittdauer

Zudem zeigten die Patienten einen höheren CV der Schrittdauer (6.92%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (4.88%, $p \leq 0.05$). Die Strategie, beim Drehen einen grösseren Bogen zu Gehen, war bei Freezer öfter zu sehen als bei Non-Freezer. Auditorisches Cueing reduzierte signifikant den Variationskoeffizienten der Schrittdauer in iPS (bei Freezer und Non-Freezer) während dem Drehen (von 6.92 zu 6.00%, $p \leq 0.05$).

Tabelle 30: Charakteristiken der exkludierten Studien

Grund für Exklusion	Studien
Fingertapping	Del Olmo 2006; Ma 2009
Musik als RAS	Brown 2009; Brown 2010; De Bruin 2010; Ford 2010
Mischung von sensorischen und akustischen Reizen	Frazzitta 2009; Cerasa 2006 (visuelles Metronom); Dibble 2004; Espay 2010 (visuell-auditorisch); Somasundaram 2008; Bank 2011; Lohnes 2011
Interner Fokus (aufmerksamkeits-bezogen)	Somasundran 2008 (rhythmisches Zählen); Lehman 2005; Werner 2010
Kognitive Störungen	Rochester 2009
Reviews mit zu alten Studien	Keus 2007; Deane 2009, kein RAS; Deane 2009b, kein RAS; Goodwin 2008; Rubinstein 2002; Kwakkel 2007; Lim 2005; Thaut 2009; Ransmayr 2011; Goede 2001; Rubinstein 2002

Tabelle 31: Bewertungsformular

Methode
Probanden
Interventionen
Outcomes
PEDro-Skala
Bemerkungen
Risk of Bias
Bias
Randomisierung
Verborgene Zuteilung
Blindierung der Probanden
Blindierung der Therapeuten
Blindierung der Outcome-Untersucher
Inkomplette Daten

Table 32: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias.		
Random sequence generation.	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
Allocation concealment.	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
Performance bias.		
Blinding of participants and personnel <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
Detection bias.		
Blinding of outcome assessment <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
Attrition bias.		
Incomplete outcome data <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.