

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Propriozeptive Störungen bei Morbus Parkinson – Explorative
Untersuchungen zu Art, Ausmaß und potenzieller Rekalibrierung mithilfe
der LSVT-BIG-Therapie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Manuel Peterka

aus Neu-Ulm

Würzburg, Juli 2020

Referent: PD. Dr. Daniel Zeller

Koreferent: Prof. Dr. Manfred Heckmann

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2021

Der Promovend ist Arzt

Meinen liebenden Eltern

Gliederung

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition und Klassifikation der Parkinson Syndrome.....	1
1.2	Das idiopathische Parkinson Syndrom (Morbus Parkinson.....	2
1.2.1	Epidemiologie.....	2
1.2.2	Klinisches Bild.....	3
1.2.2.1	Extrapyramidalmotorische Symptome.....	3
1.2.2.2	Nicht-motorische Symptome.....	5
1.2.2.3	Propriozeption bei Morbus Parkinson.....	6
1.2.3	Pathophysiologie.....	8
1.2.4	Ätiologie.....	11
1.2.5	Therapie des Morbus Parkinson.....	14
1.2.5.1	Medikamentöse Therapie.....	15
1.2.5.2	Nichtmedikamentöse Therapie.....	17
1.2.5.3	Propriozeptives Training.....	18
1.2.5.4	Die LSVT-BIG-Therapie.....	18
1.3	Neuronale Plastizität - Theoretischer Hintergrund.....	21
1.4	Hypothesen und Studiendesign.....	23
2	Patienten, Material und Untersuchungen.....	24
2.1	Studienteilnehmer.....	24
2.2	Untersuchungen und Ablauf der Studie.....	25
2.2.1	Händigkeit und neuropsychologische Untersuchungen.....	27
2.2.2	MDS-UPDRS und PDQ-39-Fragebogen.....	28
2.2.3	Propriozeption - Untersuchungen mithilfe des Propriometers.....	30
2.2.3.1	Ansteuern von LED-Leuchten (LED-Test) ohne und mit Dual Task Aufgabe.....	34
2.2.3.2	Übersetzung einer grafisch präsentierten Pfeillänge auf eine Propriometerbewegung (PFEILE-Test) ohne und mit Dual Task Aufgabe.....	35

2.2.3.3 Schätzen der Armposition im Propriometer nach passiver Auslenkung (PASSIV-Test).....	36
2.2.4 Feinmotorik.....	37
2.2.4.1 Neun-Loch Stecktest.....	38
2.2.4.2 Spiralenzeichnen auf einem Tablet.....	38
2.2.4.3 Schreiben eines Satzes auf einem Tablet.....	40
2.2.4.4 Schreiben der Buchstabenfolge "elelel" auf einem Tablet.....	42
2.2.5 Die Transkranielle Magnetstimulation.....	43
2.2.5.1 Versuchsaufbau.....	43
2.2.5.2 Motorische kortikale Reizschwellen.....	44
2.2.5.3 MEP-Amplitude.....	45
2.2.5.4 Postexzitatorische Innervationsstille (PI).....	45
2.3 Statistische Auswertung.....	46
3 Ergebnisse	47
3.1 Demographische Daten.....	47
3.2 Ergebnisse von Parkinsonpatienten und gesunden Probanden im Vergleich.....	49
3.2.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen und Fragebögen.....	49
3.2.2 Propriozeption.....	50
3.2.3 Feinmotorik.....	53
3.2.4 Transkranielle Magnetstimulation.....	54
3.2.5 Korrelation von Propriozeption mit MDS-UPDRS und Feinmotorik.....	54
3.3 Ergebnisse der BIG-Gruppe im Zeitverlauf.....	55
3.3.1 Propriozeption.....	56
3.3.2 MDS-UPDRS und Lebensqualität.....	58
3.3.3 Feinmotorik.....	60
4 Diskussion	62
4.1 Demographische Daten.....	62
4.2 Ergebnisse von Parkinsonpatienten und gesunden Probanden im Vergleich.....	63
4.3 Ergebnisse der BIG-Gruppe im Zeitverlauf.....	72

5	Zusammenfassung	77
6	Literaturverzeichnis	79
7	Tabellenverzeichnis	104
8	Abbildungsverzeichnis	104
9	Abkürzungsverzeichnis	105
10	Anhang	108
10.1	Oldfield-Händigkeitsinventar	108
10.2	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)	109
10.3	Frontal lobe Assessment Battery (FAB)	113
10.4	Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)	115
	Danksagung	
	Publikationen	
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation der Parkinsonsyndrome

Das Parkinsonsyndrom ist definiert als das obligate Vorliegen der Symptome Bradykinese oder Akinese und mindestens eines der Symptome muskulärer Rigor und Ruhetremor (Postuma et al., 2015). Zusätzlich können weitere sensorische, vegetative, psychische und kognitive Symptome vorkommen, welche im Folgenden näher besprochen werden. Die Parkinsonsyndrome lassen sich, wie in Tabelle 1 dargestellt, nach ihrer Symptomausprägung und Ätiologie klassifizieren.

Tabelle 1: Klassifikation der Parkinsonsyndrome (Deuschl et al., 2016)

Klassifikation:

Unterteilung:

Idiopathisches Parkinsonsyndrom	<ul style="list-style-type: none">• Hypokinetisch-rigider Typ• Äquivalenz-Typ• Tremordominanz-Typ• Monosymptomatischer Ruhetremor
Genetische Formen des Parkinsonsyndroms	<ul style="list-style-type: none">• Monogenetische Formen
Parkinsonsyndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinsonsyndrome)	<ul style="list-style-type: none">• Multisystematrophie (MSA): Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C)• Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK)• Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)• Kortikobasale Degeneration (CBD)
Symptomatische (sekundäre) Parkinsonsyndrome	<ul style="list-style-type: none">• Medikamenteninduziert• Tumorbedingt• Posttraumatisch• Toxininduziert• Entzündlich• Metabolisch

1.2 Das idiopathische Parkinsonsyndrom (Morbus Parkinson)

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist mit einem Anteil von 75% an allen Formen des Parkinsonsyndroms das häufigste. Es lässt sich wiederum unterteilen in einen hypokinetisch-rigiden Typ, einen Äquivalenz-Typ, einen Tremordominanz-Typ und einen monosymptomatischen Ruhetremor. Hiervon ist der hypokinetisch-rigide Typ der meist vertretene (Oertel W, 2012).

1.2.1 Epidemiologie

Das IPS ist eine weit verbreitete neurodegenerative Erkrankung, die vor allem innerhalb der älteren Population vorkommt, da die Inzidenz der Erkrankung mit zunehmendem Lebensalter steigt. Dabei liegt die durchschnittliche Inzidenz bei etwa 11 bis 19 /100 000 Einwohner (von Campenhausen et al., 2005) und die Prävalenz bei etwa 108 bis 257/100 000 Einwohner (von Campenhausen et al., 2005). In absoluten Zahlen sind das geschätzte 219.579 Parkinsonpatienten in Deutschland und ca. 1.249.312 in Europa (Gustavsson et al., 2011). Die jährlichen Kosten für die Gesundheitssysteme in Europa belaufen sich dabei auf etwa 13,9 Milliarden Euro (Gustavsson et al., 2011).

Es erkranken Männer häufiger an IPS als Frauen (Wooten et al., 2004) und der Manifestationszeitpunkt ist meist nach dem 40. Lebensjahr (Elbaz, 2002).

Nach Schätzungen von Dorsey et al. wird sich von 2005 bis 2030, aufgrund der alternden Bevölkerungsstruktur, die Anzahl an Menschen mit einer Parkinsonerkrankung verdoppelt haben (Dorsey, 2007). Daraus lässt sich ein erheblicher sozioökonomischer Einfluss der Erkrankung in der Gegenwart und noch mehr in der Zukunft ableiten.

Neben dem primären Ziel, den Patienten für lange Zeit eine hohe Lebensqualität zu ermöglichen, besteht also auch ein sozioökonomisches Interesse an wirksamen und gleichzeitig bezahlbaren Therapien.

1.2.2 Klinisches Bild

Das klinische Bild des IPS setzt sich zusammen aus den klassischen extrapyramidal-motorischen Symptomen (EPMS), welche die Kardinalsymptome beinhalten, und den nicht weniger einschränkenden nicht-motorischen Symptomen, welche in den verschiedensten Organsystemen zum Ausdruck kommen.

1.2.2.1 Extrapyramidalmotorische Symptome

Teil der EPMS sind die das Syndrom definierenden Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor. Bis vor kurzer Zeit war auch die posturale Instabilität Bestandteil der Diagnosekriterien (Postuma et al., 2015).

Die Bradykinese wird definiert als die Verlangsamung der Initiation von Willkürbewegungen (van Hilten et al., 1998). Dabei werden repetitiv ausgeführte Bewegungen progressiv kleiner in der Amplitude (Hypokinese) und langsamer in der Frequenz (Bradykinese)(Rodriguez-Oroz et al.). So können beispielsweise Pronation und Supination im Handgelenk, das Öffnen und Schließen der Hand, aber auch das Aufstampfen mit dem Fuß auf den Boden nicht mehr rhythmisch und in adäquater Amplitude durchgeführt werden (Frischer, 1989; Jankovic, 2008). Außerdem wirkt sich die Bradykinese auf den Gang aus, der durch kleinere und eine größere Anzahl zur Wendung benötigter Schritte von der gesunden Norm abweicht (Mhyre et al., 2012). Zusätzlich kommt es zum verlangsamten und erschwerten Aufstehen aus einer Sitzgelegenheit und einer ebenso verlangsamten Initiation des Ganges. Diese kann bis zum sogenannten „Freezing“ führen, dem vollständigen Erstarren beim Beginn einer Bewegung oder beim Durchqueren einer Engstelle im Raum (Ruiz et al., 2011). Zudem kann beobachtet werden, dass meist ein oder aber auch beide Arme nicht mehr beim Gehen mitschwingen; dies ist Ausdruck des krankheitstypischen Rigors.

Der Rigor kann meist schon an der Parkinson typischen Haltung des Patienten erkannt werden: Er geht gebückt und die großen Gelenke werden in Flexion gehalten.

Der Rigor stellt sich in der klinischen Untersuchung durch eine dauerhafte zahnradartige Tonuserhöhung bei Bewegung in den Gelenken dar, wobei diese bei passivem Durchbewegen einer Extremität durch Co-Innervation der Gegenseite verstärkt werden kann (Froment-Zeichen)(Jankovic, 2008; Mhyre et al., 2012; Moustafa et al., 2016; Rodriguez-Oroz et al.). Ein weiteres motorisches Symptom ist die Verschlechterung von feinmotorischen Tätigkeiten, wie beispielsweise dem Zuknöpfen von Hemden oder dem Binden von Schuhen. Außerdem zeigt sich das Schriftbild in der Amplitude abnehmend und in der Ausführung verlangsamt, was als Mikrographie oder auch Dysgraphie (Letanneux et al., 2014) bezeichnet wird. Hierbei spielen Rigor und Bradykinese eine entscheidende Rolle.

Der für die Krankheit typische Tremor ist ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hertz. Er tritt vor allem an Extremitäten und am Kiefer auf und manifestiert oder verstärkt sich bei Nervosität oder kognitiver Anstrengung, wie dem Lösen von Rechenaufgaben. Eher nicht charakteristisch, aber ebenfalls möglich, ist ein Haltetremor, wohingegen ein zerebellärer Intentionstremor gegen ein IPS spricht (Moustafa et al., 2016; Ruiz et al., 2011).

Allgemein liegen Bradykinese, Rigor und Tremor asymmetrisch vor. Dies kann in den meisten Fällen bei der Untersuchung auch Jahre nach Krankheitsbeginn noch nachempfunden werden (Gelb et al., 1999). Auch der Patient selbst bemerkt, dass eine oder beide Extremitäten einer Seite schwerer betroffen sind.

Die posturale Instabilität erkennt der Untersucher durch eine vermehrte Fallneigung bei plötzlichem Zug des Patienten nach hinten (sog. Pull-Test).

Dieser vermag sich bei pathologischem Ausfall des Tests nur durch viele kleine Schritte zu helfen, oder er kann den Sturz selbst nicht verhindern und muss vom hinter ihm stehenden Untersucher aufgefangen werden. Die posturale Instabilität entwickelt sich oft erst im Verlauf des IPS (Gelb et al., 1999).

Weitere Symptome sind eine Ausdruckslosigkeit des Gesichts der Patienten, die als Salbengesicht oder Hypomimie beschrieben werden, und eine monotone und pathologisch leise Stimme im Sinne einer Hypophonie.

1.2.2.2 Nicht-motorische Symptome

Als neurodegenerative Erkrankung beschränkt sich das IPS nicht nur auf das motorische System, sondern ruft auch in weiteren Funktionssystemen Symptome hervor, wie vegetative, kognitive, psychiatrische, aber auch sensorische Fehlfunktionen und Wahrnehmungen (Chaudhuri et al., 2006; Lim & Lang, 2010; Simuni & Sethi, 2008). Zu den vegetativen Symptomen zählen eine orthostatische Dysregulation, fehlerhafte kardiale Regulation, eine erhöhte Schweißproduktion, gesteigerter Harndrang und Nykturie, Dysphagie, Übelkeit, Obstipation und auch sexuelle Störungen wie erektile Dysfunktion und Libidoverlust (Chaudhuri, 2001; Pfeiffer, 2012). Im Verhältnis zu einer gesunden Vergleichspopulation entwickeln Parkinsonpatienten deutlich gehäuft eine Demenz (Biggins et al., 1992), darunter auch subkortikale Demenzen, die durch Denkverlangsamung, Vergesslichkeit und Persönlichkeitsveränderungen gekennzeichnet sind.

Psychiatrisch fallen Parkinsonpatienten durch eine erhöhte Neigung zu Depressionen auf, wobei etwa die Hälfte aller Patienten betroffen ist (Reijnders et al., 2008). Auch Panikattacken und Impuls-Kontrollstörungen (Aarsland et al., 2009) treten auf. Im weiteren Erkrankungsverlauf kann es auch zu Halluzinationen kommen, wobei diese vor allem das visuelle System betreffen (Fenelon et al., 2000).

Zumeist schon Jahre vor dem Auftreten erster motorischer Symptome des IPS tritt eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung auf. Ebenso zählt eine Hyp- oder Anosmie zu den Frühsymptomen. Diese Störungen werden deswegen auch zur Frühdiagnose des IPS genutzt (Stiasny-Kolster et al., 2005).

Auch das somatosensible System ist bei der Parkinson Erkrankung betroffen. Wie Conte et al. in einer Übersichtsarbeit darlegen, ist sowohl die Oberflächensensibilität mit Mechano,- Nozi und Thermozeption pathologisch verändert, als auch die Tiefensensibilität oder Propriozeption (Conte et al., 2013).

So wurde gezeigt, dass Parkinsonpatienten eine geringere Zwei-Punkte-Diskrimination, ein herabgesetztes räumliches Tastgefühl (Grant et al., 2006; Shin et al., 2005) und ein vermindertes Vermögen haben, taktile Stimuli zu lokalisieren (Schneider et al., 1986). Außerdem liegt eine höhere Schwelle für die Wahrnehmung von heißer und kalter Temperatur vor (Nolano et al., 2008). Eine verminderte Schwelle der Schmerzwahrnehmung (Djaldetti et al., 2004; Nolano et al., 2008) verschiedener Qualitäten resultiert in einer erhöhten Empfindlichkeit für Schmerz.

Die Propriozeption soll im Folgenden in einem eigenständigen Kapitel behandelt werden.

1.2.2.3 Propriozeption bei Morbus Parkinson

Propriozeption ist allgemein definiert als die bewusste Wahrnehmung der Position des Körpers und der Extremitäten im Raum und deren Bewegung. Dafür verantwortlich sind Rezeptoren in den Muskeln, Sehnen und Gelenkkapseln. Der Propriozeption werden vier verschiedene Sinnesqualitäten zugesprochen: der Sinn der passiven Bewegung, der Sinn der aktiven Bewegung, der Sinn für die Position der Extremitäten und der Sinn für Gewichte (Ashton-Miller, 2001-05; Konczak et al., 2009).

Propriozeption ist beim Gesunden entscheidend für die Funktion der Motorik, unter anderem zur Wahrung der posturalen Stabilität, beim Ansteuern und Greifen von Gegenständen und beim Gehen (Ashton-Miller, 2001-05).

Kommt es zu pathologischen Veränderungen der Propriozeption, können die Patienten zwar weiterhin Bewegungen ausführen, diese sind jedoch deutlich unpräziser, und der Gang und die axiale Stabilität sind beeinträchtigt (Ghez et al., 1995).

Auch beim IPS konnte eine pathologisch veränderte Propriozeption festgestellt werden. So zeigte sich, dass PmIPS zielgerichtete Bewegungen fehlerhaft ausführen, wenn sie diese nicht visuell kontrollieren können, sondern ausschließlich auf Basis des propriozeptiven Inputs steuern müssen (Adamovich et al., 2001; Jackson et al., 1995; Klockgether & Dichgans, 1994).

Hierzu passt die Beobachtung, dass die Basalganglien als Integrationsstelle der Propriozeption, nicht jedoch des visuellen Feedbacks dienen (Almeida et al., 2005). Für diese Theorie lassen sich auch Neuroanatomische Hinweise finden (Glickstein, 2000). Es wird dementsprechend davon ausgegangen, dass die Basalganglien als sensomotorische Integrationsstelle dienen und dass es beim IPS zu einer fehlerhaften Integration von propriozeptiven Informationen aus der Peripherie kommt (Abbruzzese & Berardelli, 2003; Desmurget et al., 2004; Kaji et al., 2005; Konczak et al., 2009).

Zusätzlich gibt es Hinweise, dass auch die passiv-sensible propriozeptive Wahrnehmung beim IPS pathologisch verändert ist. So erkennen Parkinsonpatienten eine passive Bewegung deutlich später als gesunde Probanden (Maschke et al., 2003). Zur Untersuchung dieser Frage entwickelten die Autoren einen Apparat, der den Unterarm aus einer definierten Position mit einer Geschwindigkeit von $0,5^\circ/\text{s}$ entweder mehr in Richtung Extensions- oder Flexionsstellung auslenkte. Es wurden Auslenkungen zwischen $0,2^\circ$ und 8° durchgeführt, wobei jeder der Probanden mit verbundenen Augen angab, ob der Arm zum Körper hin oder vom Körper wegbewegt wurde.

Parkinsonpatienten erkannten dabei erst bei deutlich stärkerer Auslenkung, in welche Richtung der Arm bewegt wurde (Maschke et al., 2003). Es konnte eine verminderte Fähigkeit, die Position des Armes zu bestimmen, entsprechend einem pathologisch veränderten Sinn für die Position der Extremität, festgestellt werden.

Dieses Ergebnis wurde in einer nachfolgenden Untersuchung mit passiver Auslenkung des Zeigefingers reproduziert (Konczak et al., 2007; Putzki et al., 2006). Außerdem konnte gezeigt werden, dass auch der Sinn für eine passive Bewegung bei PmIPS pathologisch verändert ist.

So benötigten PmlPS bei passiver Extensions- oder Flexionsbewegung eine stärkere Auslenkung der Extremität, bis sie eine Bewegung detektieren konnten (Konczak et al. 2007). Dabei ist die Frage von großem Interesse, ob es sich lediglich um ein weiteres Symptom des IPS handelt oder ob die Propriozeption auch eine pathophysiologische Rolle spielt.

1.2.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Morbus Parkinson beruht vor allem auf einem Untergang von dopaminproduzierenden Neuronen in der Substantia Nigra, pars compacta (SNpc).

Dieses Kerngebiet ermöglicht beim Gesunden ein Gleichgewicht in der Verschaltung der Neurone in den Basalganglien, welche extrapyramidal liegen und mit Thalamus und Cortex verschaltet sind. Sie ermöglichen einen gleichmäßigen und koordinierten Bewegungsablauf über Inhibition und Aktivierung von Bewegungsmustern:

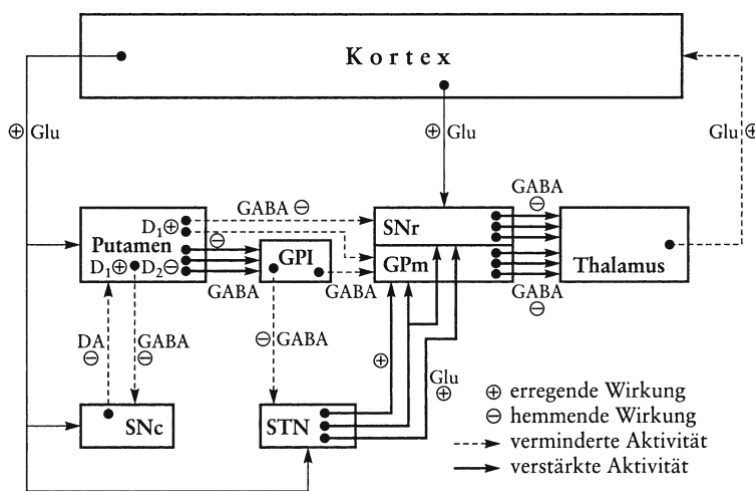
Die dopaminergen Neurone der SNpc projizieren ins Striatum, wo sie über D1-Rezeptoren eine hemmende Wirkung auf den direkten Basalganglienweg haben und über D2-Rezeptoren eine aktivierende Wirkung auf den indirekten Basalganglienweg entfalten (Gerlach, 2007b).

Beim direkten Basalganglienweg bewirken GABAerge Neurone eine unmittelbare Hemmung des Globus Pallidus, pars interna (GPi).

Auch der indirekte Weg führt über den Umweg einer glutamatergen Aktivierung des Globus Pallidus, pars externa und des zwischengeschalteten Nucleus subthalamicus zu einer Hemmung des GPi. Dieser sorgt wiederum für eine Hemmung des auf den Kortex erregend wirkenden Thalamus.

Es wird klassischerweise davon ausgegangen, dass beim Morbus Parkinson der Untergang der SNpc durch einen Dopaminmangel im Striatum über die beschriebenen direkten und indirekten Wege zu einer Aktivierung des GPI führt und dementsprechend zu einer übermäßigen Hemmung von thalamocorticalen Bahnen und folglich dem motorischen System im Allgemeinen (Gerlach, 2007b).

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Neuroanatomie, Neurochemie und Pathofunktion der motorischen Schleife bei der Parkinson-Krankheit



DA, Dopamin; GABA, γ -Aminobuttersäure; Glu, Glutamat; GPI, Globus pallidus pars lateralis; GPm, Globus pallidus pars medialis; SNpc Substantia nigra pars compacta; SNr, Substantia nigra pars reticulata; STN, Nucleus subthalamicus (nach (DeLong, 1990), Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Ref.-Nr. 4533041383957)

Ausgehend von Erkenntnissen aus neueren Studien mit Tiermodellen, neurophysiologischen Studien und Analyse von Post-Mortem-Präparaten gibt es einen alternativen Ansatz zur Pathophysiologie des IPS:

Der Untergang von dopaminergen Neuronen in der SNpc führt zu einer Synchronisierung von Neuronenaktivität der Basalganglien, vor allem des Globus Pallidus und des Nucleus Subthalamicus auf eine einheitliche niedrigere Frequenz (Bevan et al., 2002; Brown, 2003; Wichmann & Dostrovsky, 2011).

Dieses einheitliche Frequenzmuster wirkt antikinertisch und führt aufgrund einer Gleichschaltung von davor unterschiedlicher Neuronenaktivität zu dem für das IPS typischen bradykinetischen Phänotyp (Brown, 2003). Zusätzlich scheinen die abgegebenen Signale ihre topografische Spezifität einzubüßen (Bergman et al., 1998). Allgemein verlieren die Basalganglien durch den Mangel an Dopamin also ihre Fähigkeit die Signale der prämotorischen und motorischen Regionen so zu modulieren, dass Bewegung in ihrer Intensität und Feinabstimmung stimmig und topographisch spezifisch ausgeführt wird (Graybiel, 2005).

Der fehlerhafte Einfluss der Basalganglien hat somit auch Auswirkungen auf den primär motorischen Kortex (M1) und den supplementär motorischen Kortex (SMA). Durch bildgebende Verfahren konnte im M1 im Anfangsstadium eine verminderte Aktivität festgestellt werden (Buhmann et al., 2003). Im Verlauf der Erkrankung und mit Zunahme der Symptomschwere ergab sich eine erhöhte Aktivität im M1 (Sabatini et al., 2000), was als Kompensationsmechanismus gedeutet werden kann (Rascol et al., 1998).

Im SMA lässt sich eine allgemeine Verminderung von Aktivität bildgebend darstellen (Playford et al., 1992). Es wird angenommen, dass sich diese verminderte Gehirnaktivität symptomatisch als Akinese ausdrückt (Picard & Strick, 1996).

Die Befunde stellen ein bildmorphologisches Korrelat für die beim Morbus Parkinson typischen motorischen Symptome dar.

Neben den motorischen lassen sich auch sensible Symptome feststellen (siehe 1.2.4.2). Auch dabei scheinen die Basalganglien eine Rolle zu spielen.

Sie wirken als sensomotorische Integrationsstelle: Informationen zur Stellung des Körpers im Raum und im Verhältnis zur Umwelt werden benutzt, um Ausführung von Motorik zu planen (Kaji, 2001). Bei durch Dopaminmangel fehlerhaft funktionierenden Basalganglien kommt es zur Fehlinterpretation dieser Informationen und dadurch zumindest zu einer Verstärkung von pathologischen Bewegungstypen (Desmurget et al., 2004; Kaji et al., 2005).

Ein Teil der motorischen Symptome des IPS könnten somit auf eine fehlerhafte sensomotorische Integration zurückzuführen sein (Abbruzzese & Berardelli, 2003; Konczak et al., 2009).

Die beschriebenen vegetativen und psychischen Symptome lassen sich durch die Degeneration anderer Kerngebiete, wie dem noradrenergen Locus coeruleus, dem cholinergen Nucleus basalis Meynert, den Westphal-Edinger-Kernen, der entorhinalen Rinde sowie den serotonergen Raphe-Kernen erklären (Braak & Braak, 2000; Buddhala et al., 2015; Candy et al., 1983; Hornykiewicz & Kish, 1987; Jellinger, 1988; Jellinger, 1999)

1.2.4 Ätiologie

Die Ätiologie des IPS ist immer noch nicht geklärt. Es gibt eine Vielzahl von Hypothesen, wie diese Art von neurodegenerativer Erkrankung entstehen könnte. Derzeit wird davon ausgegangen, dass das IPS aus einem Zusammenspiel von genetischer Disposition und exogenen toxischen Umwelteinflüssen, die auf einen mehr oder weniger suszeptiblen Körper treffen, entsteht.

Das Protein alpha-Synuclein scheint dabei eine entscheidende Rolle zu spielen. Durch eine fehlerhafte Faltung von Synuclein-alpha-Helices zu beta-Faltblattstrukturen kann das alpha-Synuclein nicht durch Proteasome abgebaut werden und kumuliert deswegen in der Zelle.

Die dabei in den Neuronen intrazellulär gebildeten Aggregate werden als Lewy Körperchen bezeichnet (Conway et al., 1998; Spillantini et al., 1997).

Zuerst lagern sich diese im dorsalen motorischen Kern des Nervus vagus und des Nervus glossopharyngeus sowie im anterioren Olfactorius-Kern ab und breiten sich dann aufsteigend immer weiter im restlichen Gehirn aus (Braak et al., 2003).

Jedoch können die Lewy-Körperchen, die sich auch bei anderen Pathologien finden, nicht sicher als primäre Krankheitsursache identifiziert werden. Sie könnten auch das Korrelat einer Körperabwehrreaktion oder des allgemeinen Alterungsprozesses sein (Tolleson & Fang, 2013). Interessant ist die kürzlich publizierte Beobachtung, dass sich phosphoryliertes alpha-Synuclein bei Parkinsonpatienten in der Haut ebenfalls ablagert. Dabei sind diese Ablagerungen vor allem bei nicht-myelinisierten autonomen Nervenfasern nachweisbar, wohingegen somatosensible Nervenfasern seltener und hauptsächlich bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer betroffen sind. Es konnte gezeigt werden, dass sich diese Ablagerungen bereits bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung nachweisen lassen, wodurch diese Methode möglicherweise für die Frühdiagnostik des IPS geeignet ist (Doppler et al., 2014; Doppler et al., 2017).

Die Ätiologie bei einem kleinen Teil der Parkinsonpatienten kann durch eine monogenetische Vererbung, nämlich durch Mutationen in einem der sog. PARK-Gene erklärt werden (Moore et al., 2005). Dabei führen die mutierten Gene durch verschiedene molekulare Mechanismen zur Entwicklung der Erkrankung. Es ist unter anderem das Gen für die Produktion von alpha-Synuclein betroffen. Aber auch andere, teilweise noch nicht vollständig geklärte Pathomechanismen, die durch weitere Gendefekte entstehen, lösen ein Parkinsonsyndrom aus (Hardy et al., 2006).

In den frühen 80er Jahren kam es infolge intravenöser Injektion von unsachgemäß hergestelltem Heroin, welches das Neurotoxin MPTP (*1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin*) enthielt, bei einer Gruppe junger Menschen in Santa Clara County (USA) zur raschen Entwicklung eines Parkinsonsyndroms.

Ursächlich ist die Aufnahme von MPTP-Metaboliten durch dopaminerge Neurone und die Inhibition ihrer mitochondrialen Atmungskette, was zu einem relativ selektiven Untergang von dopaminergen Neuronen führt (Ballard et al., 1985; Burns et al., 1983; Javitch et al., 1985).

Diese Pathomechanismen legen weitere molekulare Vorgänge nahe, welche zum selektiven Untergang von Nervenzellen führen (Tolleson & Fang, 2013).

Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurden verschiedene Hypothesen zur Pathogenese des IPS formuliert. Die aus Gerlach et al. entnommene vereinfachte Tabelle 2 nennt diese molekularen Mechanismen und zeigt mögliche auslösende Prozesse auf (Gerlach, 2007a). Insgesamt wird deutlich, dass es sich beim IPS um eine heterogene Gruppe bestehend aus verschiedenen Subtypen einer Erkrankung mit ähnlichem klinischem Phänotyp handelt (Tolleson & Fang, 2013).

Tabelle 2: Mögliche molekulare Mechanismen bei der Entstehung des IPS

Molekulare Mechanismen	Möglicher auslösender Prozess
Apoptose	Mangel an neurotrophen Substanzen Freisetzung von TNF- α (death cytokine) Störung der Ca ²⁺ -Homöostase oxidativer Stress Exzitotoxizität: Aktivierung metabotroper Glutamat-Rezeptoren ATP-Mangel
Entzündliche Reaktionen	Aktivierte Mikroglia Untergang dopaminergischer Nervenzellen extrazelluläres Neuromelanin extrazelluläre α -Synuclein-Aggregationen
Exzitotoxizität	Unphysiologische Glutamat-Freisetzung exogene Exzitotoxine wie Domainsäure und beta-N-Methylamino-L-alanin
Gestörter Eisenmetabolismus	Freisetzung von freiem redoxaktivem Eisen, Störung der Eisen-Speicherung Störung der Blut-Hirn-Schranke
Oxidativer Stress	Metabolismus von Dopamin und MPTP-ähnlichen Neurotoxinen genetische Prädisposition in Form einer verminderten Fähigkeit zur Detoxifizierung von reaktiven Sauerstoff-Verbindungen Dysfunktion der mitochondrialen Atmungskette gestörter Eisen-Metabolismus aktiviertes Immunsystem (aktivierte Mikroglia)

Proteinaggregation	Störung des Ubiquitin-Proteasom-Systems und/oder des Chaperon- vermittelten Autophagie-Stoffwechselwegs Bildung von fibrillärem α -Synuclein durch oxidativen Stress, Eisen- oder Pestizid-Exposition Bildung von Protofibrillen des α -Synucleins durch Dopamin- Addukte Bildung von Advanced Glycation Endprodukts
Störung der Ca^{2+} -Homöostase	Schädigung der Nervenzellmembran durch oxidativen Stress Energemangel infolge verminderter ATP-Synthese Exzitotoxizität
Störung der mitochondrialen Funktion	Hemmung von mitochondrialen Atmungskettenenzymen durch MPTP-ähnliche Neurotoxine Mutation (PARK 7) Lipid-Peroxidation

MAO-B, Monoamin-Oxidase, Typ B; MPTP, 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin; NOS, Stickoxid-Synthase; TNF- α , Tumor-Nekrosis-Faktor- α (nach (Gerlach, 2007a)).

1.2.5 Therapie des Morbus Parkinson

Nachdem noch keine kausale Behandlung oder gar Heilung der Erkrankung möglich ist, beschränkt sich die Therapie auf eine symptomatische Behandlung, um eine möglichst befriedigende Lebensqualität zu erhalten. Außerdem wird versucht, das Voranschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und dabei zerebrale Funktionen möglichst zu konservieren und wiederaufzubauen. Während die Symptomatik für lange Zeit zufriedenstellend behandelt werden kann, ist es bisher nicht gelungen, den Krankheitsprozess zu modulieren.

1.2.5.1 Medikamentöse Therapie

Ein Hauptbestandteil für eine erfolgreiche Symptomkontrolle ist die Therapie mit L-DOPA Präparaten. Sie werden immer zusammen mit einem L-DOPA-Decarboxylasehemmer gegeben, der verhindert, dass das Levodopa schon zum Großteil peripher des ZNS verbraucht wird und somit einerseits nicht mehr zentral wirken kann, andererseits verstärkt periphere Nebenwirkungen auftreten. Die L-DOPA Präparate werden sofort wirkend verschrieben und als Retardform. Erstere werden über den Tag verteilt eingenommen und sorgen für eine ausreichende zentrale dopaminerge Stimulation, wenn tagesüber eine hohe Beweglichkeit verlangt wird. Das Retardpräparat hingegen wird verwendet, um den basalen Bedarf an Dopamin nachts zu decken, so dass Lagewechsel im Bett und ggf. Toilettengänge besser möglich sind. Levodopa führt zu einer deutlich verbesserten Lebensqualität und einer geringeren Mortalität (Miyasaki et al., 2002). Das Problem der Levodopa-Medikation ist, dass sich nach langjährigem Gebrauch Wirkfluktuationen und Dyskinesien einstellen, die teilweise schwer zu behandeln sind (Blandini & Armentero, 2014; Miyasaki et al., 2002).

Dopaminagonisten (DAg) weisen im Vergleich zu L-DOPA mehr unmittelbare Nebenwirkungen auf und haben eine geringere Wirkung. Jedoch kann durch DAg die Therapie mit Levodopa hinausgeschoben werden. So kommen DAg vor allem bei jüngeren Patienten zum Einsatz. Aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils werden heutzutage fast ausschließlich Non-Ergot-Derivate wie Pramipexol oder Ropinirol verwendet (Blandini & Armentero, 2014). Weder Levodopa-Präparaten noch DAg wird ein neuroprotektiver Effekt zugeschrieben (Deuschl et al., 2016).

Es können auch MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Selegilin, Safinamid) als Monotherapie oder in Kombination mit L-Dopa oder DAg verwendet werden. Sie sind gut verträglich, jedoch nur niedrig potent in der Symptomkontrolle.

Ein postulierter krankheitsmodifizierender Effekt konnte in Studien letztlich nicht ausreichend belegt werden (Robakis & Fahn, 2015).

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Parkinsontherapie empfiehlt im frühen Stadium des IPS eine Monotherapie entweder mit Levodopa, MAO-B-Hemmern oder DAg. Die Auswahl soll je nach Alter, Symptomschwere, Nebenwirkungsprofil, Komorbiditäten und psychosozialen Faktoren getroffen werden (Deuschl et al., 2016).

In späteren Stadien kann dann eine Kombinationstherapie von Levodopa mit DA und MAO-B-Hemmern eingesetzt werden. Zusätzlich kommen COMT-Hemmer (Entacapon, Opicapon) und NMDA-Antagonisten (Amantadin) zur Kombinationstherapie in Frage. Es sollen dabei Wirkfluktuationen und Dyskinesien vermindert werden. Amantadin wird, nicht zuletzt wegen seiner intravenösen Verfügbarkeit, auch zur Behandlung der akinetischen Krise eingesetzt (Deuschl et al., 2016).

Um den mit Levodopa manchmal nicht ausreichend behandelbaren Tremor besser einzustellen, können Anticholinergika, wie beispielsweise Biperiden, verwendet werden. Jedoch sollten Anticholinergika vor allem bei fortgeschrittenem Lebensalter oder Demenz nicht verschrieben werden (Deuschl et al., 2016).

Der Einfluss von Parkinsonmedikamenten auf die Propriozeption ist noch nicht ausreichend erforscht. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass die Einnahme von Levodopa keinen (Jobst et al., 1997; Konczak et al., 2007; Maschke et al., 2003) oder einen eher negativen Einfluss auf die Propriozeption hat (Mongeon et al., 2009; O'Suilleabhain et al., 2001). O'Suilleabhain et al. sehen sogar einen eventuellen Zusammenhang zwischen der durch Dopamin bewirkten Verschlechterung der Propriozeption und der Entwicklung Dopamin-induzierter Dyskinesien (O'Suilleabhain et al., 2001).

1.2.5.2 Nichtmedikamentöse Therapie

Zur nichtmedikamentösen Therapie des IPS gehören die tiefe Hirnstimulation (THS), Logopädie, Ergotherapie, Kunsttherapie und Physiotherapie.

Die THS, bei welcher mittels operativ eingebrachter Stimulationselektroden zumeist der Nucleus subthalamicus beidseitig stimuliert wird, findet vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem IPS mit Dyskinesien und hohen Levodopa-Dosen erfolgreich Anwendung (Krack et al., 2003; Ostergaard et al., 2002).

Ebenfalls empfohlen werden Logotherapie, Ergotherapie und künstlerische Therapieformen (Deuschl et al., 2016). Physiotherapie spielt bei der nichtmedikamentösen Behandlung des IPS eine zentrale Rolle und sollte schon früh angewendet werden (Bouça-Machado et al., 2020). Besonders positiv ist dabei, dass die Patienten eigenständig an ihrem Krankheitsverlauf „arbeiten“ können.

Es hat sich gezeigt, dass zunächst jede untersuchte Art von Bewegungstherapie einen zumindest kurzzeitigen positiven Effekt auf die Parkinsonsymptomatik hat (Tomlinson et al., 2012).

Es gibt ausgewählte Therapien, die in Studien mit anderen Bewegungstherapien verglichen wurden und sich als effektiver herausgestellt haben: Tai-Chi (Li et al., 2012), Aerobes Training (Burini et al., 2006), exzentrisches Ergometertraining (Dibble et al., 2006), Laufbandtraining (Frazzitta et al., 2009) und Robotic Stepper Device Training (Picelli et al., 2012). Jedoch können aufgrund von geringer Teilnehmerzahl und teilweise niedriger Qualität der Studien keine abschließenden Aussagen getroffen werden (Tomlinson et al., 2014).

1.2.5.3 Propriozeptives Training

Unter den systematisch untersuchten Bewegungstherapien befinden sich auch Physiotherapieformen, die gezieltes propriozeptives Training beinhalten. So konnte gezeigt werden, dass nach lediglich einer Einheit von Ganzkörpervibration eine Verbesserung von Motorfunktionen zu beobachten war (King et al., 2009). Außerdem verbesserten Patienten ihre Koordination und konnten Greifbewegungen gezielter durchführen, nachdem sie mit Hilfe eines Virtual Reality Feedback Systems bestimmte Körperbewegungen trainiert hatten (Ma et al., 2012). In einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass sich nach 12 Einheiten Spielen auf einer Wii Konsole motorische Symptome und Lebensqualität der untersuchten Parkinsonpatienten verbesserten. Diese Ergebnisse waren auch nach einem Monat noch reproduzierbar (Herz et al., 2013).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen weitere Studien, welche die Wirksamkeit von propriozeptivem Training untersuchten (Byblow et al., 2003; Heremans et al., 2012; Picelli et al., 2014). Jedoch hat man sich in diesen Studien darauf beschränkt, eine Veränderung der klinischen Parkinsonsymptomatik zu messen. Hingegen wurde bisher nicht gezeigt, dass dieses Training tatsächlich auch mit einer verbesserten Propriozeption einhergeht. Zumindest für ein anderes Trainingsprotokoll mit Gewichts- bzw. Trampolinübungen wurde jedoch bei PmIPS eine Verbesserung der propriozeptiven Fähigkeiten gezeigt (Daneshvar et al., 2019).

1.2.5.4 Die LSVT-BIG-Therapie

Die LSVT-BIG-Therapie ist eine spezielle Form der Physiotherapie, die insbesondere auf eine Veränderung von Bewegungsamplituden abzielt. Ihre Grundprinzipien basieren auf dem für Parkinson Patienten entwickelten logopädischen Lee Silvermann Voice Treatment (LSVT-LOUD).

Der Patient wird bei diesem logopädischen Programm dazu aufgefordert, so laut und deutlich wie möglich zu sprechen. Dabei gibt der Logopäde während des Trainings kontinuierlich Feedback, wodurch es zu einer Rekalibrierung der zuvor pathologisch herabgesetzten Wahrnehmung der Sprechlautstärke hin zu einer adäquaten, alltagstauglichen Selbstwahrnehmung kommt (Ramig et al., 1995). Das Programm, dessen Wirksamkeit systematisch getestet wurde (Ramig et al., 1996), ist mittlerweile ein etabliertes, weit verbreitetes Logopädie-Programm zur Therapie von Dysarthrophonie bei Parkinsonpatienten.

Ausgehend von dem LSVT-LOUD-Programm wurde die LSVT-BIG-Therapie entwickelt, um das Konzept der Rekalibrierung von pathologischer Sprachwahrnehmung auf die motorischen Symptome des IPS zu übertragen.

Beim IPS ist das zentrale Symptom die Hypo- bzw. Bradykinese. Wie in 1.2.4.1 schon definiert, handelt es sich hierbei um eine verlangsamte Initiation und eine kontinuierliche Abnahme der Amplitude der auszuführenden Bewegungen. So liegt beim Parkinsonpatienten sowohl eine verminderte Bewegungsamplitude als auch eine verminderte Bewegungsgeschwindigkeit vor (Ebersbach et al., 1999; Pfann et al., 2001). Die Patienten nehmen diese Bewegung allerdings nicht als „zu klein“ wahr, sondern halten die Bewegung für größer als tatsächlich ausgeführt (Abbruzzese & Berardelli, 2003).

Hier setzt die LSVT-BIG-Therapie an (Fox et al., 2012): Sie verwendet die repetitive Ausführung von Bewegungen, die bewusst „BIG“, zu Deutsch „groß“ ausgeführt werden sollen. Dabei gibt der Therapeut ständiges Feedback zur ausgeführten Bewegung. Somit wird die propriozeptive Wahrnehmung trainiert, und es soll die pathologische Wahrnehmung der eigenen Bewegung zu der ursprünglichen, gesunden rekalibriert werden. Idealerweise bewegt sich der Patient also nach der Therapie unbewusst mit allgemein größerer Amplitude. Der Fokus der Therapie liegt dabei auf der vergrößerten Amplitude. Hieraus soll sich dann auch eine erhöhte Geschwindigkeit ergeben.

Der LSVT-BIG-Therapieplan besteht aus 16 einstündigen Einheiten, wobei vier Wochen lang, an vier Tagen der Woche, jeweils eine Einheit durchgeführt wird.

Eine Therapieeinheit enthält zu einer Hälfte vorgegebene Bewegungen, die sich beispielsweise aus einer Kombination von Ausfallschritt und Armschwingen zusammensetzen. Zur anderen Hälfte definiert der Patient zusammen mit dem Therapeuten alltägliche Bewegungen, die geübt und rekaliert werden sollen (Fox et al., 2012).

Die LSVT-BIG-Therapie wurde erstmals von Farley et al. untersucht. Sie konnten zeigen, dass Geh- und Greifgeschwindigkeit sich nach LSVT-BIG-Intervention deutlich beschleunigt hatten, obwohl nicht gezielt eine erhöhte Geschwindigkeit, sondern eine vergrößerte Amplitude trainiert wurde. Die Verbesserungen betrafen vor allem die PmlPS in einem frühen Stadium der Erkrankung (Farley & Koshland, 2005).

Die Berliner BIG-Studie verglich die LSVT-BIG-Therapie mit einer Heimtraining-Gruppe und einer Nordic-Walking-Gruppe. Die LSVT-BIG-Gruppe zeigte nach 16 Wochen eine deutliche Verbesserung der Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III (MDS-UPDRS Teil III), wohingegen die anderen beiden Gruppen etwa auf dem Niveau der Eingangsuntersuchung stagnierten. Der MDS-UPDRS Teil III ist ein Score, welcher auf Basis der klinisch-neurologischen Untersuchung die motorische Krankheitsschwere bei PmlPS erfasst (s.2.2.2). Auch die Lebensqualität verbesserte sich, jedoch ohne signifikanten Unterschied zu den restlichen Gruppen (Ebersbach et al., 2010).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die LSVT-BIG-Therapie sowohl in frühen (Hoehn und Yahr I)(Millage et al., 2017) als auch in späteren Stadien (Hoehn und Yahr II oder III) effektiv ist und zu einer verbesserten motorischen Funktion führt. Die fünf Hoehn und Yahr Stadien beschreiben den Krankheitsprogress des IPS. Es wird dabei zwischen einseitiger Erkrankung (Stadium I), beidseitiger Erkrankung (Stadium II), posturaler Instabilität (Stadium III), starker Behinderung (Stadium IV) und Immobilität (Stadium V) unterschieden (Hoehn & Yahr, 1967).

In späteren Stadien hält der Effekt der LSVT-BIG-Therapie jedoch nicht so lange an, was an einem schnelleren Voranschreiten der neurodegenerativen Erkrankung liegen könnte oder an einer geringeren Compliance der Patienten, die Übungen auch ohne Physiotherapeut weiterhin durchzuführen (Ueno et al., 2017).

Die Intensität des Programmes scheint gerechtfertigt zu sein, da ein kürzeres, zweiwöchiges LSVT-BIG-Programm zwar ebenfalls zu einer klinischen Besserung führte, dieser Effekt jedoch im Gegensatz zum vierwöchigen Programm kürzer anhielt (Ebersbach et al., 2015). Für einen nachhaltigen Effekt scheint eine gewisse Dauer der Therapie von Nöten zu sein. Das könnte darauf hinweisen, dass die Therapie bei entsprechender Intensität und Dauer zu einem (Wieder-)Erlernen von verlernten Bewegungsmustern führt. Grundlage hierfür könnte eine strukturelle Veränderung des menschlichen Gehirns im Sinne der neuronalen Plastizität sein.

1.3 Neuronale Plastizität - Theoretischer Hintergrund

Die Fähigkeit des Gehirns, seine gegebene strukturelle und funktionelle Organisation durch Form und Funktionsänderung von Neuronen und deren Netzwerken zu verändern, um sich neuen Anforderungen als Teil des menschlichen Organismus und der Umwelt anzupassen, nennt man neuronale Plastizität. Der kanadische Psychologe Donald O. Hebb hat 1949 in seinem Buch „Organisation of Behavior“ Theorien zu neuronaler Interaktion aufgestellt, bei der Verbindungen zwischen Neuronen modelliert werden, aus denen eine funktionell organisierte Vernetzung resultiert (Hebb, 1949). Ausgehend von diesen und darauffolgenden Forschungsergebnissen (Andersen & Soleng, 1998; Bliss & Lomo, 1973; Thompson, 2000; Toni et al., 1999) wird angenommen, dass Erlernen und Verlernen in neuronalen Netzwerken durch Langzeitpotenzierung (LTP) und dem Gegenpart Langzeitdepression (LTD) an der Synapse induziert werden.

LTP kommt dabei durch eine erhöhte NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Empfindlichkeit und eine vermehrte Ausschüttung von Glutamat als Transmitter in der Synapse (früh) und eine veränderte Genexpression (spät) zustande (Andersen & Soleng, 1998) und führt zu einer erhöhten Effizienz der Synapse. Im Hippocampus wurde gezeigt, dass gezielte Doppelpaar- oder Theta-Burst-Stimulation zum Auslösen einer LTP in einer Synapse führt (Buonomano & Merzenich, 1998; Hess & Donoghue, 1994).

Entscheidend dabei scheint der zeitliche Ablauf zu sein. Feldmann zeigte anhand von Stimulationsprotokollen des somatosensiblen Kortex in Rattenhirnen, dass ein postsynaptisches Aktionspotential (AP), welches in einem engen zeitlichen Rahmen, nämlich kurz nach dem exzitatorischen postsynaptischen Signal (EPSP) ausgelöst wird, zu einer LTP führt. Ein AP, welches nicht in diesem engen zeitlichen Rahmen mit dem EPSP entsteht, also beispielsweise vor dem EPSP ausgelöst wird, führt zu einer LTD (Feldman, 2000). Dadurch werden Neuronen verschiedener für den Lernprozess nötiger Areale miteinander stärker verknüpft und diese dann stabilisiert und organisiert (Hess & Donoghue, 1994).

Die LTD scheint ein wichtiger Mechanismus zu sein, nicht involvierte umgebende Neuronen durch Inhibition von den benötigten aktivierten Neuronen abzugrenzen (Bear et al., 1987). Also entsteht ein Lernprozess auf zellulärer Ebene, je nach zeitlicher Reihenfolge triggernder Stimuli, durch eine verstärkte oder abgeschwächte Effizienz von Synapsen. Es kommt zu einer dauerhafteren funktionellen Reorganisation von Neuronen und deren Verbindungen in verschiedenen Gehirnarealen.

Anatomisch sind motorische und sensorische Felder, die sich durch stetes Lernen entwickelt haben, durch funktionelle Hirnkarten (Buonomano & Merzenich, 1998) repräsentiert. Diese können sich jedoch durch Änderung von Körper, Umwelt und wiederkehrendem Verhalten umstrukturieren (Nudo et al., 1996). Also sind die bestehenden neuronalen Netzwerke auch noch im Erwachsenenalter form- und veränderbar und somit dynamisch (Sowell et al., 2004).

Solche dynamischen Restrukturierungen konnten z. B. nach Amputationen (Chen et al., 1998), Schlaganfall (Manganotti et al., 2002), aber auch einfachen Bewegungen (Classen et al., 1998) und nach Training neuer feinmotorischer Übungen (Pascual-Leone et al., 1995) gefunden werden. Die Induktion von neuronaler Plastizität ist dementsprechend möglicherweise ein Schlüssel, um durch neurodegenerative Erkrankungen verlorene Fähigkeiten wiederzuerlangen.

1.4 Hypothesen und Studiendesign

Die Propriozeption scheint beim IPS pathologisch verändert zu sein. Möglicherweise ist eine fehlerhafte sensomotorische Integration des propriozeptiven Inputs ein zentraler Bestandteil des Krankheitsprozesses und mitverantwortlich für die Symptomausprägung beim Morbus Parkinson. Unter dem Postulat der neuronalen Plastizität lässt sich annehmen, dass eine Korrektur dieser Fehlleistung möglich ist. Geht die LSVT-BIG-Therapie tatsächlich, wie in den oben zitierten Studien diskutiert, mit einer propriozeptiven Rekalibrierung einher, könnte dies die entscheidende Grundlage für die in Studien ermittelte Wirksamkeit der Therapie sein. Es lassen sich ausgehend von diesen Überlegungen folgende Hypothesen aufstellen:

1. Die Parkinsonerkrankung geht mit einer gestörten Propriozeption einher.
 - 1.1 Beim Morbus Parkinson ist die sensomotorische Integration von Propriozeption fehlerhaft.
 - 1.2 Die passive-sensible propriozeptive Wahrnehmung ist ebenfalls pathologisch gestört.

2. Die LSVT-BIG-Therapie führt zu einer propriozeptiven Rekalibrierung.
 - 2.1 Die Ausführung von propriozeptiven Aufgaben verbessert sich.
 - 2.2 Proximales propriozeptives Training hat auch einen positiven Effekt auf die Feinmotorik, MDS-UPDRS Teil III und Lebensqualität (Transfer).

Zur Untersuchung dieser Hypothesen wurde eine Studie entwickelt, deren Aufbau und Methodik im folgenden Kapitel beschrieben werden sollen.

2 Patienten, Material und Untersuchungen

2.1 Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 45 Personen in die vorliegende Studie eingeschlossen: 30 Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung (PmIPS) und 15 gesunde Kontrollprobanden (KTRL). Die Zustimmung der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg zur Durchführung der Studie mit der Referenz Nummer 299/14 lag vor.

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die sich in einem frühen bis mittleren Stadium der Erkrankung befanden (Höhn und Yahr Stadium <4). Dabei wurden ausschließlich Patienten des akinetisch-rigiden Typs rekrutiert.

Als Ausschlusskriterien wurden eine mittlere bis starke Demenz und ein stark ausgeprägter Tremor bestimmt, welcher die Ergebnisse zur Untersuchung der Propriozeption verfälscht hätte.

Zudem konnten Patienten mit tiefer Hirnstimulation, Herzschrittmacher und diagnostizierter Epilepsie nicht teilnehmen, da für sie die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ein Risiko dargestellt hätte.

Neunzehn PmIPS wurden aus der großen Spezialambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik im Universitätsklinikum Würzburg rekrutiert. Elf PmIPS, welche auf der Basis einer klinischen Indikationsstellung eine vierwöchige LSVT-BIG-Therapie erhielten (siehe Punkt 1.3), wurden am geriatrischen Zentrum des Bürgerspitals Würzburg und in der Physiotherapie-Praxis Kaufmann, Gössenheim, rekrutiert (BIG-Gruppe).

Unter den von den Patienten verwendeten Arzneimitteln fanden sich Dopaminagonisten, L-DOPA-Präparate in Standard- und Retardform, aber auch COMT-Inhibitoren, Monoaminoxidase-B-Hemmer und NMDA-Antagonisten.

Mit Hilfe der Umrechnungstabelle von Tomlinson et al. (Tomlinson et al., 2010) wurde dann die Levodopa-Äquivalenzdosis (LÄD) bestimmt.

Im Fall des neueren COMT-Inhibitors Opicapon wurde der Umrechnungsfaktor einer anderen Publikation entnommen (Rocha et al., 2017).

Die zweite Gruppe bestand aus 15 gesunden Probanden. Zum größten Teil handelte es sich dabei um Ehepartner der an der Studie teilnehmenden Patienten, was einer Vorselektion vorbeugte.

Tabelle 3: Gruppen nach Anzahl, Geschlecht und Alter

GRUPPEN	ANZAHL	GESCHLECHT (FRAUEN/MÄNNER)	ALTER (JAHREN)
PARKINSON	30	10/20	64,8
KONTROLLEN	15	10/5	65

Tabelle 4: BIG-Gruppe nach Anzahl, Geschlecht und Alter

	ANZAHL	GESCHLECHT (FRAUEN/MÄNNER)	ALTER (JAHREN)
BIG	11	3/8	69,8

2.2 Untersuchungen und Ablauf der Studie

Die Studie beinhaltet folgende Teilbereiche:

- Händigkeit und neuropsychologische Untersuchungen (PANDA und FAB)
- MDS-UPDRS Teil III und PDQ Fragebogen
- Propriozeption
- Feinmotorik
- Transkraniellen Magnetstimulation

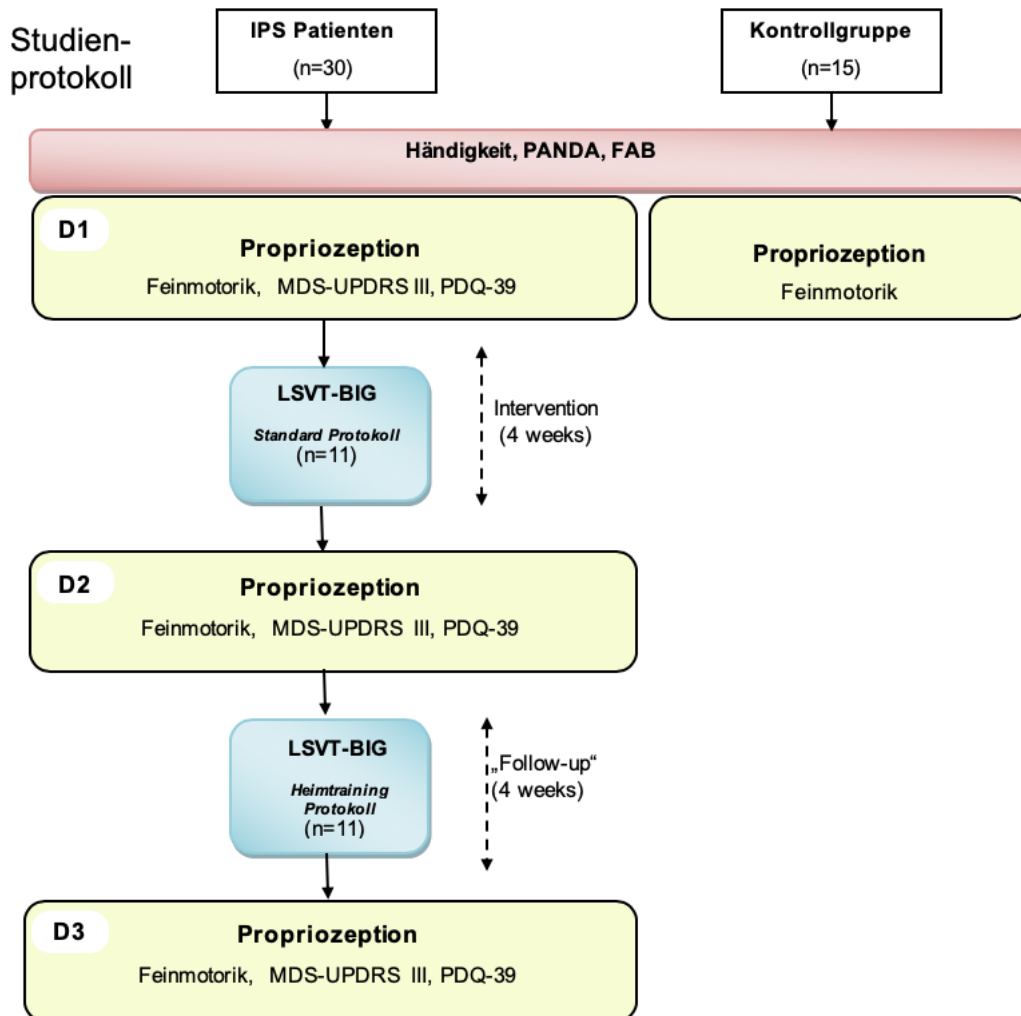
Zunächst wurde die Gruppe der PmIPS (n=30), bestehend aus den 19 PmIPS aus der Spezialambulanz und den 11 PmIPS der BIG-Gruppe mit der Kontrollgruppe (n=15) verglichen. Dafür wurden die oben genannten Untersuchungen durchgeführt.

Die BIG-Gruppe nahm an einer vierwöchigen LSVT-BIG-Therapie teil. Der angeleitete Teil der Therapie wurde dabei durch eine für LSVT-BIG zertifizierte examinierten Physiotherapeutin durchgeführt. Im Anschluss an die vierwöchige Intervention führten die Patienten nach Instruktion des behandelnden Physiotherapeuten ein etwa 30-minütiges LSVT-BIG-Trainingsprogramm zu Hause für fünf Tage pro Woche fort. Es wurde sowohl während als auch nach der Intervention ein Trainingsprotokoll geführt. In dieser Gruppe wurden die Untersuchungen zur Baseline (entspricht D1) nach der vierwöchigen Intervention (D2) und nochmals nach einer vierwöchigen „Follow-up“-Phase (D3) wiederholt.

Je nach Untersuchungstermin variierte die Auswahl der Untersuchungen.

Der genaue Studienablauf kann dem untenstehenden Flussdiagramm entnommen werden.

Abbildung 2: Flussdiagramm zum Aufbau und Ablauf der Studie



2.2.1 Händigkeit und neuropsychologische Untersuchungen

Die Händigkeit wurde mit einer modifizierten Form des Oldfield-Händigkeitsinventars (Oldfield, 1971) erhoben. Dieses verfügt über 10 Items, welche abfragen, ob eine Tätigkeit, wie beispielsweise „schreiben“ oder „einen Besen halten“, bevorzugt mit der rechten oder linken Hand durchgeführt wird. Der Studienteilnehmer gibt an, ob er diese entweder immer (2 Punkte) oder vorwiegend (1 Punkt) mit nur einer Hand oder gleichwertig mit beiden Händen durchführt (0 Punkte).

Je nachdem ob die rechte (positiv) oder die linke Hand (negativ) präferiert wird, ändert sich das Vorzeichen. Für einen Punktwert von $\geq +12$ ergibt sich hierbei eine Rechtshändigkeit, für eine Punktzahl von ≤ -12 eine Linkshändigkeit, und bei Werten von -11 bis $+11$ wird der Befragte als Ambidexter eingeordnet.

Für die Feststellung einer Demenz wurde der speziell für PmIPS entwickelte PANDA-Test (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) (Kalbe et al., 2008) durchgeführt. Dieser für die Erkennung von Demenz bei Parkinson hochspezifische sowie sensitive Test (Gasser et al., 2016) besteht aus 5 Teilbereichen: Paarassoziationen, Wortflüssigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, Arbeitsgedächtnis und verzögerte Abfrage. Pro Teilbereich wird eine Punktzahl ermittelt, der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der zuvor noch altersbezogen umgerechneten Werte. Je nach Gesamtscore wird unterschieden, ob eine „Leistung im Normbereich“ (>17 Punkte) vorliegt, eine „leichte kognitive Dysfunktion möglich ist“ (15-17 Punkte) oder ob eine „demenzielle Symptomatik wahrscheinlich“ (<15 Punkte) ist.

Zur Messung der Frontalhirnfunktion wurde die deutsche Version der FAB (Frontal lobe Assessment Battery) (Benke et al., 2013) benutzt. Diese enthält 6 verschiedene Aufgaben, die jeweils mit 0-3 Punkten bewertet werden. Dementsprechend können bis zu 18 Punkte vergeben werden. Ab einem Wert von unter 12 Punkten kann eine frontal-dysexekutive Störung angenommen werden (Dubois et al., 2000).

2.2.2 MDS-UPDRS und PDQ-39-Fragebogen

Die Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) wurde erhoben, um die Krankheitsschwere des IPS zu erfassen.

Darüber hinaus wurde die subjektiv empfundene Lebensqualität mittels des Parkinson Disease Questionnaire -39 (PDQ-39) gemessen.

Die MDS-UPDRS besteht aus vier Teilbereichen, welche sich aus nicht-motorischen Aspekten in den Erfahrungen des täglichen Lebens, motorischen Aspekten in den Erfahrungen des täglichen Lebens, motorischer Untersuchung und motorischen Komplikationen zusammensetzen. Jeder Teilbereich besteht aus verschiedenen Items, die abgefragt oder durchgeführt werden. Es können pro Item 0 – 4 Punkte vergeben werden, wobei 4 Punkte der Maximalausprägung eines IPS-typischen Merkmals entsprechen. In unserer Studie wurde der Teil III (MDS-UPDRS III), die motorische Untersuchung erhoben, da dieser die Kardinalsymptome der Parkinsonerkrankung (s.o.) abdeckt und bei wiederholter Erhebung einen Symptomprogress oder eine Verbesserung gut wiedergibt. Es können bei dieser Untersuchung bis zu 132 Punkte vergeben werden.

Auch wenn eine Einteilung in Schweregrade fehlt und die Untersuchungen Schwächen aufweisen, wie z. B. die teilweise ungenauen Angaben zur Ausführung von motorischen Aufgaben, ist die MDS-UPDRS eine Untersuchung mit hoher Reliabilität und Validität beim Vergleich von verschiedenen PmlPS, welche ein breites Spektrum an motorischen Parkinsonsymptomen abdeckt (Martinez-Martin et al., 2013; Werner Poewe, 2003). Die motorische Krankheitsschwere kann deshalb sehr gut anhand der Höhe der Gesamtpunktzahl auf dieser Skala abgeschätzt werden. Jedoch scheint die Reliabilität des MDS-UPDRS bei der Erhebung der Krankheitsschwere innerhalb eines PmlPS limitiert (Evers et al., 2019).

In der Studie wurde der MDS-UPDRS III von zwei erfahrenen Untersuchern mit klinischem Schwerpunkt im Bereich der Bewegungsstörungen erhoben.

In aller Regel wurde ein Studienteilnehmer durchweg von demselben Untersucher geratet, um den Einfluss einer möglichen Interratervariabilität zu minimieren.

Der PDQ-39-Fragebogen ist besonders geeignet, neben einem Gesamteindruck zur Lebensqualität einzelne Teilbereiche von Lebensqualität abzufragen.

Dabei können vor allem bei Studien bestimmte interventionsspezifische Teilbereiche genauer beleuchtet werden (Jenkinson et al., 1997).

Der Fragebogen enthält 39 dem IPS spezifisch zugeordnete Fragen zur Lebensqualität im letzten Monat, die der Patient durchweg mit „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ oder „immer“ zutreffend beantworten kann. Dementsprechend ist pro Frage ein Punktwert von 0 – 4 zu erreichen.

Die 39 Items können folgenden übergeordneten Teilaspekten von Lebensqualität zugeteilt werden, dabei gibt der Wert in Klammer die Anzahl der Fragen zum jeweiligen Aspekt an: Mobilität (10), Aktivitäten des täglichen Lebens (6), Emotionales Wohlbefinden (6), Stigmatisierung (4), Soziale Unterstützung (3), Kognitive Funktionen (4), Kommunikation (3) und Körperliche Missempfindungen (3).

Für die Berechnung der Teilbereiche wird der jeweils ermittelte Rohwert, der sich durch Addieren der Punktwerte der entsprechenden Fragen zusammensetzt, durch die maximal zu erreichende Punktzahl geteilt und mit dem Wert 100 multipliziert. Der Gesamtwert berechnet sich aus dem Mittelwert der 8 Teilbereiche.

Somit können für Gesamtwert und Teilbereiche jeweils höchstens 100 Punkte erreicht werden, wobei ein höherer Zahlenwert eine schlechtere subjektiv empfundene Lebensqualität anzeigt.

Wir haben bei der Analyse der Daten ausschließlich den Gesamtwert berechnet, da er am besten ein Abbild der erlebten generellen Lebensqualität ist.

2.2.3 Propriozeption – Untersuchungen mithilfe des Propriometers

Propriozeption ist ein schwierig zu erfassender Sinn des Körpers. Es gibt noch keine allgemein etablierte und standardisierte Methode, diesen Sinn quantitativ zu messen. Für die Studie war es essentiell, eine robuste Versuchsanordnung zu verwenden, die bestimmte Aspekte der Propriozeption messbar macht, ohne Störfaktoren zu erfassen. Wir haben hierfür ein Gerät entwickelt, welches in unserer wissenschaftlichen Werkstatt eigens angefertigt wurde, das Propriometer (s. Abb. 3A/B).

Es ist eine Abwandlung des „Wrist Position Sense Test“ der Arbeitsgruppe Carey et al. (Carey et al., 1996) und besteht aus zwei schwarzen, halbkreisförmigen Holzplatten, die, getrennt durch ein Plexiglas, welches an der runden Seite der jeweiligen hölzernen Halbkreise angebracht ist, deckungsgleich übereinandergelegt sind. Dadurch entsteht ein Raum zwischen den beiden Platten, welcher über das Plexiglas einsehbar ist (Abb. 3A). Innerhalb dieses Raumes wurde eine Schiene eingebracht, die so gewölbt ist, dass ein Arm bequem abgelegt werden kann (Abb. 3B). Am Ende der Schiene ist ein länglicher, zylinderförmiger Griff befestigt. Die Schiene endet mit einem senkrecht abschließenden Pfeil, den der Untersucher von außen sieht, so dass er die Lage der Schiene bestimmen kann (Abb. 3A). Die Unterlage der Schiene ist mit reibungsarmem Material unterlegt, um ein möglichst störungsfreies Gleiten zu gewährleisten. Außerdem ist der senkrechte Teil der Schiene durch einen Steg über einen durchgehenden Schlitz im Plexiglas außerhalb des geschaffenen Raums mit einem weiteren etwa 3cm großen Pfeil verbunden. Dieser Pfeil ermöglicht dem Untersucher einerseits, die Schiene von außen passiv zu bewegen, und andererseits, die genaue Lage der Schiene anhand einer Skala, die oberhalb des Schlitzes am Plexiglas aufgeklebt wurde, zu bestimmen. Die Skala ist 100cm lang und in 200 gleichmäßige Abschnitte aufgeteilt. Der Nullpunkt befindet sich dabei exakt auf der 90 Grad Position, der Vorstellung eines idealen 180 Grad Halbkreises folgend (Neutral-Null-Position). Die Skalierung beträgt somit je 100 Einheiten à 0,5 cm in beide Richtungen. Auf dem oberen halbkreisförmigen Holzbrett sind über eine hölzerne Erhöhung am runden äußeren Rand im definierten Abstand rote LED-Leuchten angebracht, welche vom Untersucher über eine Fernbedienung angesteuert werden können. Eine LED-Leuchte ist genau oberhalb der Null-Position der Skala angebracht. Ausgehend von dieser LED-Leuchte sind in beide Richtungen des Halbkreises jeweils 5 weitere LED-Leuchten in gleichem Abstand befestigt (Abb. 3A). Weiterhin befindet sich innerhalb der hölzernen Erhöhung eine mobile weitere Skala, die für den Studienteilnehmer sichtbar ist. Die Skala deckt jedoch nicht die komplette Rundung des Halbkreises ab, sondern nur etwa zwei Drittel dieser Rundung.

Sie ist ebenfalls auf 0,5 cm-Einheiten skaliert und verläuft beginnend auf der linken Seite (aus Patientensicht) von 0 bis 100.

Der Versuchsaufbau ist also wie folgt: Der Proband sitzt aufrecht in einer möglichst bequemen Position dem Untersucher gegenüber, wobei sich zwischen Proband und Untersucher ein Tisch befindet, auf welchem das Propriometer gelagert ist. Der Proband legt seinen Arm in die oben beschriebene Schiene und umgreift den zylinderförmigen Griff. Es ist dem Versuchsteilnehmer nun möglich, die Schiene innerhalb des Propriometers frei radial zu bewegen.

Bei der Durchführung wurde darauf geachtet, dass der Proband möglichst gerade und mittig gegenüber dem Propriometer saß, um räumliche Verzerrungen zu vermeiden. Damit sich der Patient auf seine propriozeptive Wahrnehmung konzentrierte und nicht durch die visuelle Wahrnehmung seines Armes beeinflusst wurde, bekam er während der Untersuchung einen handelsüblichen Friseurumhang umgelegt, dessen unteres Ende an der dem Teilnehmer zugewandten Seite des Propriometers befestigt war. Für die Untersuchung wurde jeweils der Arm gewählt, welcher Teil der von der Parkinsonerkrankung stärker betroffenen Seite war, da sich die Parkinsonerkrankung meist asymmetrisch zeigt (Gelb et al., 1999). Bei Patienten mit symmetrischer Symptomausprägung und bei den gesunden Kontrollprobanden wurde der dominante Arm untersucht (bestimmt durch das Edinburgh Handedness Inventory, s. 2.2.1).

Für das Propriometer wurden drei verschiedene Untersuchungsmodi entwickelt, welche möglichst verschiedene Teilaspekte der Propriozeption erfassen sollen. Diese werden im Folgenden beschrieben.

Abbildung 3A: Propriometer mit Testperson, Untersucherseite

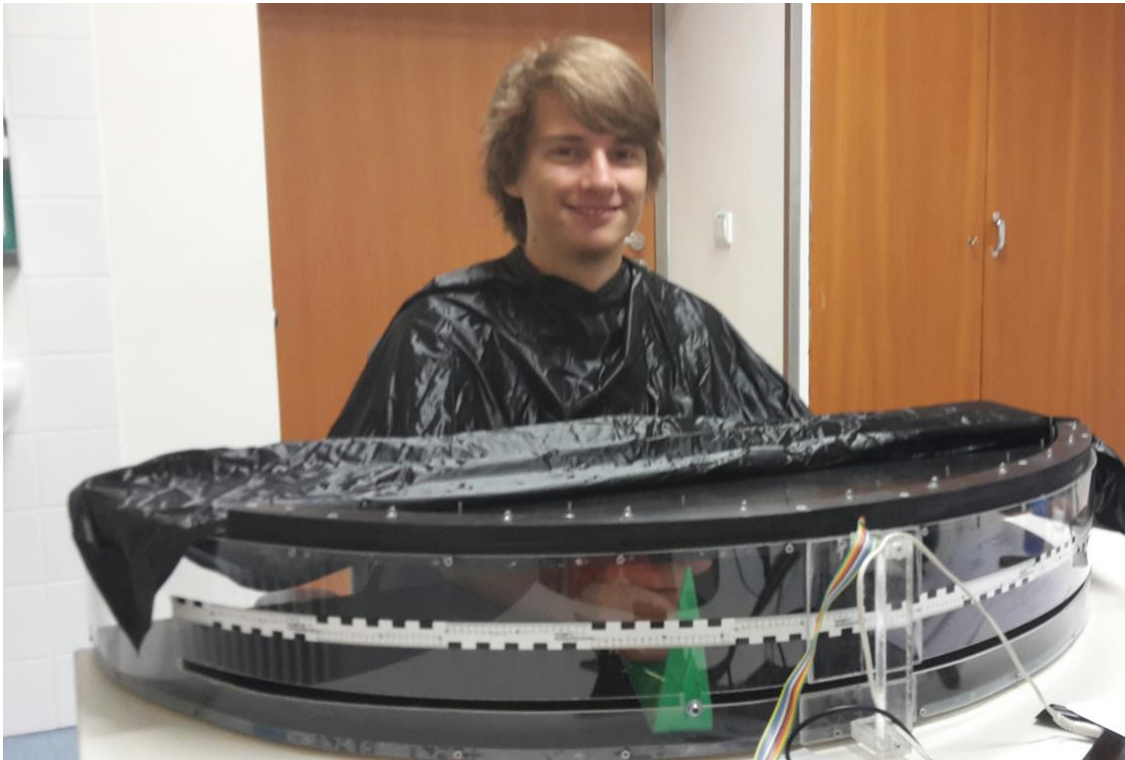


Abbildung 3B: Propriometer von Probandenseite



2.2.3.1 Ansteuern von LED-Leuchten (LED-Test) ohne und mit Dual Task Aufgabe

Ein Verfahren zur Evaluation der Propriozeption bezieht sich auf das möglichst zielgenaue Ansteuern eines visuell dargebotenen Reizes, wobei die Fähigkeit abgefragt wird, die Lage des Armes so zu verändern, dass er möglichst exakt auf den visuellen Eindruck deutet. In der Studie sollte der Patient, ausgehend von einer definierten Position, eine vom Untersucher eingeschaltete LED-Leuchte ansteuern und hierbei versuchen, mit der gedachten Verlängerung seines Armes möglichst genau auf diese LED-Leuchte zu deuten. Als Bewegungsrichtung wurde ausschließlich die Innenrotation gewählt, da diese physiologisch in der Horizontalen den größten Bewegungsumfang bietet. Als Ausgangsposition wurde die LED-Leuchte gewählt, die der in Neutral-Null-Position stehenden LED-Leuchte in Richtung Außenrotation folgt. Dementsprechend wurde bei Untersuchung des rechten Armes die erste LED-Leuchte rechts der mittleren LED-Leuchte und bei Benutzung des linken Armes die erste LED-Leuchte links der mittleren LED-Leuchte als Ausgangsposition ausgewählt.

Daraus ergaben sich insgesamt 6 von der Ausgangsposition aus anzusteuernde Lämpchen. Diese wurden in jeder Untersuchungsreihe dreimal in zufälliger Reihenfolge zum Aufleuchten gebracht, was insgesamt eine Anzahl von 18 Bewegungen ergab. Für jede Zielbewegung wurde ein Wert bestimmt, der die Genauigkeit der ausgeführten Bewegung widerspiegelte. Dieser ermittelt sich aus der Abweichung des mit der Schiene angepeilten Wertes auf der Zentimeterskala zu dem Wert, der die exakte Position der LED Leuchte angibt. Aus den 18 bestimmten Werten wurde pro Durchgang ein durchschnittlicher Wert (zunächst in cm) errechnet.

In gleicher Weise erfolgte ein zweiter Durchgang, allerdings unter Dual-Task-Bedingungen. Die Dual-Task-Aufgabe bestand im Zählen von entweder hohen oder tiefen Tönen. Die Töne (hoher Ton 554 Hertz (Hz), tiefer Ton 220 Hz, Dauer jeweils 100 ms) wurden von dem Programm OpenSesame 2.9.6 erzeugt und durch zwei handelsübliche Computerlautsprecher wiedergegeben.

Die Töne erklangen in zufälliger Reihenfolge, wobei für die genannte Aufgabe durchschnittlich 23 hohe oder tiefe Töne präsentiert wurden. Nach Abschluss der Aufgabe wurde die Anzahl der gehörten Töne erfragt und notiert.

2.2.3.2 Übersetzung einer grafisch präsentierten Pfeillänge auf eine Propriometerbewegung (PFEILE-Test) ohne und mit Dual-Task-Aufgabe

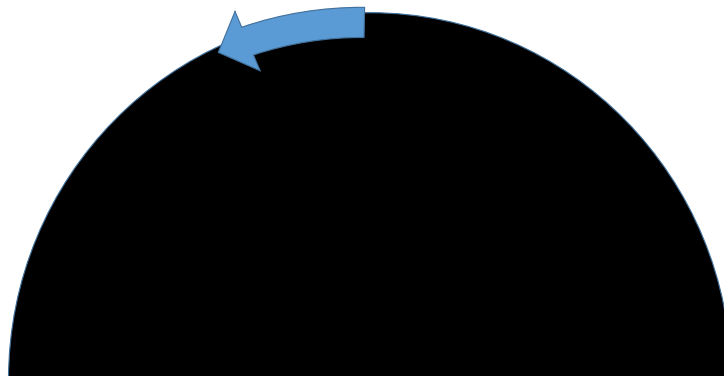
Zusätzlich zu der in 2.2.3.1 beschriebenen Erhebung entwickelten wir einen weiteren Untersuchungsmodus, der neben Integration und Verarbeitung von Propriozeption in das motorische System zusätzlich einen perzeptiven und kognitiven Übertragungsprozess voraussetzt.

Dafür entwarfen wir ein graphisches Modell (beispielhaft s. Abb. 4), welches das Propriometer als schematische Zeichnung, visualisiert durch einen schwarzen Halbkreis, darstellt. In diese Zeichnung wurde ein blauer Pfeil integriert, welcher ausgehend von der mittleren, also der 90-Grad-Position, am äußeren Rand mit einer definierten Länge in einer Pfeilspitze endet. Insgesamt wurden drei derartige Schemazeichnungen verwendet, die sich nur in der Länge des Pfeiles unterscheiden (Pfeilspitze endet bei 15°, 30° und 45°). Die Pfeile wurden dem Probanden drei Mal pro Pfeillänge in zufälliger Reihenfolge auf einem 23 Zoll großen Bildschirm mit dem Format 16:9 in definiertem Abstand angezeigt, was insgesamt eine Anzahl von 9 Bewegungen ergab.

Der Proband hatte nun die Aufgabe, die Länge des Pfeiles in Proportion zum Propriometer abzuschätzen und diese auf dem realen Propriometer anzuzeigen. Hierzu musste der Proband den Arm auf der Schiene, ausgehend von der Neutral-Null-Position, bis zur geschätzten Position der Pfeilspitze auf dem Propriometer bewegen. Entsprechend der LED-Aufgabe wurde ebenfalls ein Wert für das Maß der Genauigkeit der Übertragung ermittelt.

Dieser Wert ergab sich aus der Abweichung der angesteuerten Position von der entsprechend dem Pfeilwinkel errechneten Position auf der Skala des Propriometers. Auch hier wurde jeweils ein Durchgang ohne und ein Durchgang mit Dual-Task-Aufgabe ausgeführt. Die Dual-Task-Aufgabe entsprach derjenigen, die bereits für die LED-Aufgabe beschrieben wurde. Es wurde jedoch die jeweils andere Tonqualität abgefragt – falls der Proband in der LED-Aufgabe die hohen Töne gezählt hatte, wurde er hier zum Zählen der tiefen Töne aufgefordert und umgekehrt. Somit musste ein Proband pro Termin immer einmal die tiefen und einmal die hohen Töne zählen.

Abbildung 4: Mittlere Pfeillänge



2.2.3.3 Schätzen der Armposition im Propriometer nach passiver Auslenkung (PASSIV-Test)

Nachdem in den beiden bisher dargestellten Untersuchungsmethoden vor allem der Aspekt der Propriozeption innerhalb des integrativen motorischen Systems der Extrapiramidalmotorik betrachtet wurde, wird in dieser Untersuchungsmethode vor allem der passiv-sensible Aspekt der Propriozeption untersucht.

Dies geschieht, indem der Untersucher die Schiene des Propriometers zusammen mit dem entspannten Arm des Probanden mit Hilfe der außerhalb liegenden Pfeilspitze passiv zu einem im Protokoll festgelegten Punkt bewegt und der Proband anhand der außen nur für diese Untersuchung angebrachten Skala angeben soll, auf welchen Zahlenwert sein Arm zeigt.

Auch hier wird die Abweichung des angegebenen Wertes auf der Skala von der tatsächlichen Position als Maß für die Genauigkeit ermittelt. Es werden fünf verschiedene Positionen durchlaufen, wobei eine Auslenkung des Armes um in etwa 5°, 20°, 30°, 40° und 50° erfolgt und jede Position zweimal in zufälliger Reihenfolge angesteuert wird. Aus den insgesamt 10 Werten wird der Mittelwert gebildet.

Bei allen drei Untersuchungsmodi wurde die in Zentimeter ermittelte Abweichung im Rahmen der Datenauswertung in Grad umgerechnet. Ausgehend von dem Halbkreis, den das Propriometer bildet (180°), entspricht hierbei eine Abweichung von 0,5cm einem Winkelfehler von 0,57°.

2.2.4 Feinmotorik

Typischerweise ist beim IPS die Feinmotorik krankhaft verändert. Gerade bei feinmotorischen Tätigkeiten werden erlernte, geplante und komplizierte Bewegungsabläufe gefordert. Aufgaben, die besonders exakte Bewegungsabläufe benötigen, wie beispielsweise das Zuknöpfen von Hemden, können daher deutlich schlechter oder gar nicht mehr durchgeführt werden. Deshalb wurden folgende Untersuchungen gewählt, um die Feinmotorik der Patienten und einen möglichen Transfer von der BIG-Therapie auf diese Bewegung zu evaluieren:

Neun-Loch-Stecktest, Zeichnen von Spiralen und Abgeben einer Schriftprobe in Form eines Satzes sowie der Buchstabenfolge „elelel“. Hierbei wurden krankheitstypische Veränderungen wie Bradykinese, Ungenauigkeit der Bewegung und eine Amplitudenverringerng untersucht.

2.2.4.1 Neun-Loch Stecktest

Der Neun-Loch Stecktest (NLST) ist ein seit langem etablierter und breit untersuchter, von Virgil Mathiowetz (Mathiowetz et al., 1985) entwickelter Test zur Überprüfung der Geschicklichkeit der oberen Extremität und gilt mittlerweile dafür als Goldstandard aufgrund seiner sehr guten Reliabilität und Validität (Feys et al., 2017). Der Test, der vor allem auch bei Multiple-Sklerose-Patienten häufig durchgeführt wird, prüft die Fähigkeit, eine Bewegung genau und zügig auszuüben (Feys et al., 2017).

Dem Probanden liegt eine 1,5 cm dicke Plastikplatte mit einer Fläche von 25cm mal 12cm vor. Auf der einen Hälfte der Platte befindet sich eine 1cm tiefe kreisrunde Mulde mit einem Durchmesser von 11cm. Auf der anderen Seite sind neun Löcher, die im Abstand von jeweils 2cm in drei Reihen mit je drei Löchern angeordnet sind. In der Mulde liegen dementsprechend neun 3,3 cm lange und im Durchmesser etwa 6mm dicke Zylinder, welche genau in die Löcher passen.

Der Test besteht darin, dass der Patient auf ein Startkommando hin möglichst schnell die Zylinder in die Löcher steckt und anschließend, nachdem alle neun Zylinder gesteckt worden sind, diese wieder zurück in die Mulde legt. Dabei darf der Patient nur eine Hand verwenden und jeweils nur einen Zylinder in die Hand nehmen. Die Untersuchung wurde zweimal durchgeführt und aus den jeweils gestoppten Zeiten der Mittelwert gebildet.

2.2.4.2 Spiralenzeichnen auf einem Tablet

Eine weitere etablierte Methode, um Feinmotorik zu untersuchen, ist das Nachzeichnen von Spiralen. Dies wurde herkömmlicherweise einfach auf einem Blatt Papier durchgeführt, im digitalen Zeitalter werden jedoch weitestgehend Schrift erkennende Tablets verwendet.

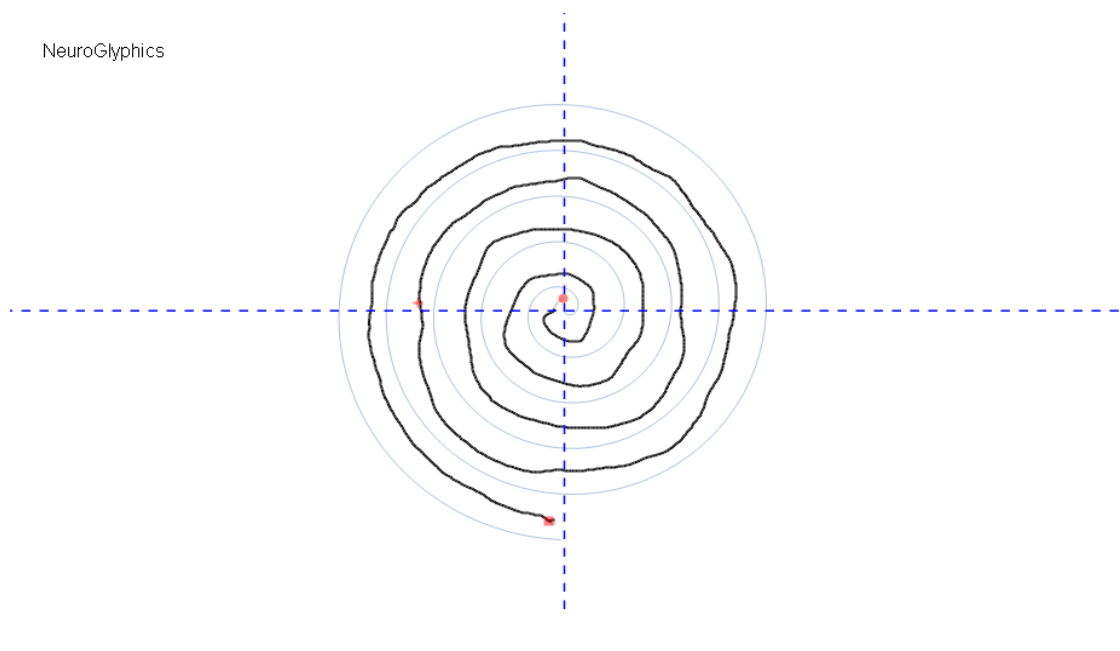
Diese Methode gilt als gutes Maß für gestörte motorische Funktionen bei Parkinsonerkrankungen, besonders auch in frühen Stadien (San Luciano et al., 2016).

Dabei wird eine vorgezeichnete Archimedes-Spirale, welche entsteht, wenn der Radius während einer Drehbewegung proportional zum Drehwinkel wächst, nachgefahren. Um einen objektiv (d.h. computerbasiert) auswertbaren Datensatz zu gewinnen, wurde in unsere Studie ebenfalls ein Tablet zu Hilfe genommen. Es ermöglicht mithilfe des Softwareprogrammes *Neuroglyphics* die digitale Aufzeichnung einer gezeichneten Archimedes-Spirale. Dabei sollten die Probanden möglichst genau eine Spirale zwischen den von der Archimedes-Spirale gebildeten Linien einzeichnen. Eine Anweisung, die Aufgabe möglichst schnell auszuführen, wurde nicht gegeben. Jedoch wurde darauf geachtet, dass die Probanden Unterarm und Ellenbogen beim Zeichnen der Spirale nicht auf das Tablet bzw. den Tisch auflegten. Sie zeichneten jeweils eine Spirale mit der linken und eine mit der rechten Hand. Damit die Spiralen untereinander vergleichbar sind, wurde ein gemeinsamer Anfangs- und Endpunkt bestimmt.

Das Tablet dokumentierte das Einzeichnen der Spirale, indem es mit einer Rate von 100 Hertz zu jedem Zeitpunkt einen Punkt (X/Y) auf einem um die Spirale gebildeten Koordinatensystem bestimmte und diese numerisch auflistete. Dieser Datensatz konnte dann für die Berechnung der von Pullman et al. (Pullman, 1998) entwickelten „First Order Smoothness (FoSm)“ verwendet werden. Diese gibt einen Wert an, der die Abweichung von einer mathematisch konstituierten idealen Spirale widerspiegelt und ist somit ein Maß für die Genauigkeit, mit der eine Spirale gezeichnet worden ist. Für die Berechnung der FoSm wurde das Programm Matlab verwendet, wobei das erforderliche Matlabskript von der Mathematikerin Sophie Gasser erstellt wurde. Außerdem wurde die Zeit, die für das Zeichnen der Spiralen benötigt wurde, aufgezeichnet. Die Dauer, welche jeweils mit der linken und rechten Hand benötigt wurde, addierten wir zu einem Wert. Analog bildeten wir die Summe der zwei berechneten FoSm. Somit wurde ein Wert zur Genauigkeit der gezeichneten Spirale (FoSm) und ein Wert zur benötigten Zeit erhoben.

Es wurde kein Wert zur Messung von Tremor bestimmt, da vorwiegend PmIPS vom hypokinetisch-rigiden Typ eingeschlossen wurden, beim IPS regelhaft eher ein Ruhe- als ein Aktionstremor vorliegt und ein stark ausgeprägter Tremor als Ausschlusskriterium galt.

Abbildung 5: Beispiel einer eingezeichneten Spirale einer PmIPS



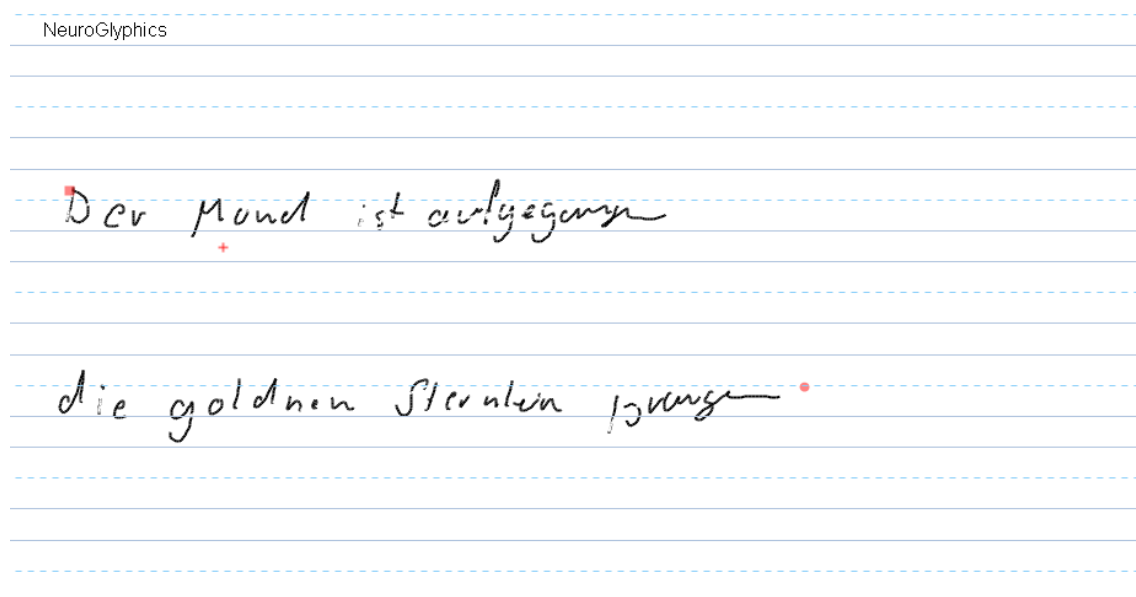
2.2.4.3 Schreiben eines Satzes auf einem Tablet

Mit dem gleichen Tablet und der Auswertungssoftware Neuroglyphics wurde, wie beim Zeichnen der Spiralen, auch ein geschriebener Satz ausgewertet. Hierzu wurde der Proband aufgefordert, auf einem weißen Tablethintergrund mit dünn eingezeichneten blauen Schreiblinien den Satz „Der Mond ist aufgegangen, die goldnen Sternlein prangen“ zu schreiben. Die eingezeichneten Linien sollten dabei nicht beachtet werden. Als Vorlage wurde ein Blatt Papier mit einem Rechteck in der Größe des Tablet Bildschirms vorgelegt, in dem in Druckschrift der oben genannte Satz geschrieben stand.

Die Patienten wurden angewiesen, diesen Satz möglichst in dieser Größe auf das Tablet zu übertragen und dabei das eigene, alltägliche Schriftbild zu verwenden. Der Patient sollte dabei eine möglichst physiologische Schreibhaltung einnehmen und durfte dementsprechend auch die Hand auf dem Tablet abstützen. Es wurde keine Angabe zur Schreibgeschwindigkeit gegeben, um eine Beeinflussung des natürlichen Schreibstils und der Kinetik zu verhindern.

Für die Auswertung wurde die Länge des Satzes und die dafür benötigte Zeit mit Hilfe der Auswertungssoftware *Neuroglyphics* bestimmt. Mit den Werten für die Strecke und Zeit wurde dann die Schreibgeschwindigkeit berechnet. Dadurch wurde ein Wert für die beim IPS charakteristische Bradykinese erhoben.

Abbildung 6: Beispiel eines geschriebenen Satzes einer PmIPS



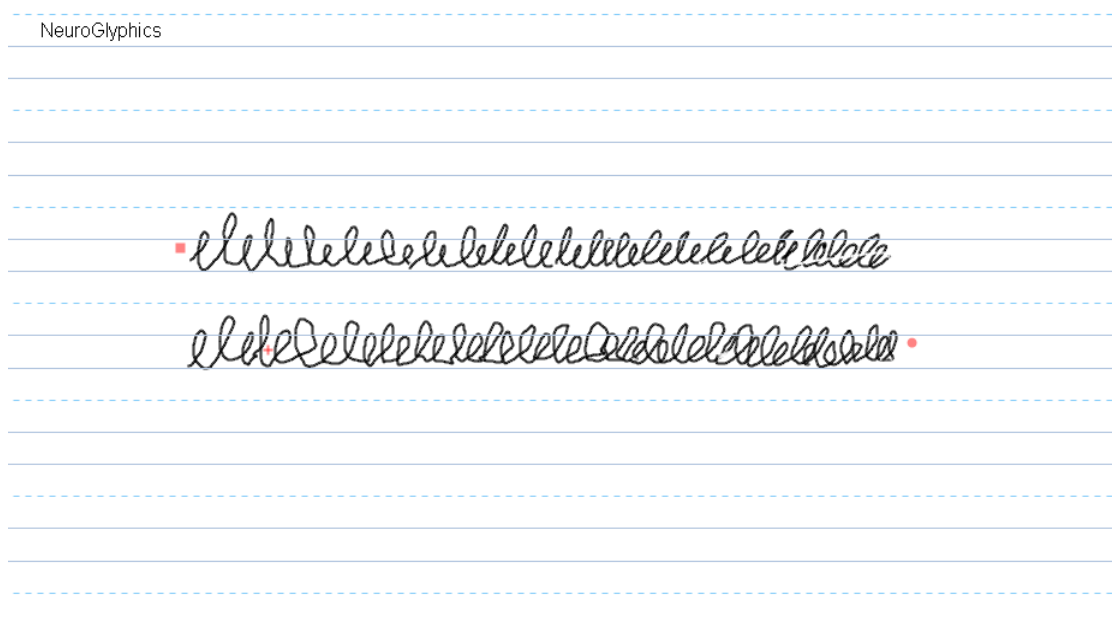
2.2.4.4 Schreiben der Buchstabenfolge „elelel“ auf einem Tablet

Die „elelel“-Schriftprobe wurde mit den gleichen Untersuchungsmaterialien vorgenommen wie bei der Abgabe der Schriftprobe in 2.2.4.3, nur dass in der rechteckigen Orientierungsvorlage statt dem Satz zwei Zeilen „elelel“ geschrieben standen. Dabei bestand eine Zeile aus 13 ‚e‘ und 13 ‚l‘.

Neben der ebenfalls aus Strecke und Zeit ermittelten Geschwindigkeit wurde die durchschnittliche Amplitude und Breite der ‚l‘ bestimmt.

Sie wurden jeweils mit Hilfe der aus Smits et al. entnommenen Formeln berechnet (Smits et al., 2014). Amplitude und Breite des ‚l‘ sollen die IPS-typische Mikrographie widerspiegeln. Die Geschwindigkeit wurde als Maß für die Bradykinese bestimmt.

Abbildung 7: Beispiel von geschriebenen ‚elelel‘’s einer PmIPS



2.2.5 Die Transkranielle Magnetstimulation

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht invasive Untersuchung, die Rückschlüsse über kortikale Strukturen und deren Erregbarkeit zulässt (Rothwell et al., 1987). Mit Hilfe der TMS können krankheitstypische Veränderungen des IPS auf kortikaler Ebene objektiv festgestellt werden (Cantello et al., 2002). Außerdem kann die TMS veränderte Erregungsmuster, die sich durch kortikale Plastizität aufgrund von repetitivem Training entwickeln, darstellen (Classen et al., 1998). Somit kann die TMS Teilaspekte des Krankheitsverlaufes der Parkinsonerkrankung und dessen Modulation auf kortikaler Ebene beleuchten. Es werden im Folgenden der Versuchsaufbau und die mittels TMS untersuchten Parameter erläutert.

2.2.5.1 Versuchsaufbau

Im TMS-Stimulator ist ein Pulskondensator über einen Thyristor mit einer Stimulationsspule verbunden. Bei Entladung des Kondensators wird ein magnetisches Feld am Mittelpunkt der Spule erzeugt. Dieses entsteht nur für eine kurze, vorher definierte Zeit (Barker et al., 1985).

Dabei kann entweder eine Spulenspannung aufgebaut werden, die durch den Einsatz von Widerstand und Diode in der Spule seine Polarität nur gering ändert und als monophasisch bezeichnet wird, oder es wird eine Spannung aufgebaut, die bei geringem Widerstand die Polarität wechselt und dementsprechend biphasisch genannt wird (Weyh & Siebner, 2007).

Wird die Spule während der Stimulation tangential über dem primär motorischen Kortex (M1) auf den Schädel aufgelegt, wird ein magnetisches Feld über diesem aufgebaut.

Kommt es hier – vorwiegend indirekt über Interneurone – zu einer überschwelligem Depolarisierung und folglich zum Auslösen eines Aktionspotentials von Motoneuronen, welche ein bestimmtes Muskelareal repräsentieren, erfolgt eine Kontraktion der zugehörigen Muskeln (Barker et al., 1987). Leitet man diese Kontraktion mittels Oberflächenelektromyogramm ab, kann man damit ein durch die TMS hervorgerufenes Motorisch Evoziertes Potential (MEP) darstellen, abspeichern und analysieren.

Die TMS wurde mit dem Stimulator Magstim (Magstim, Carmarthenshire, UK) und einer Doppelachtpule durchgeführt. Mithilfe des Softwareprogrammes Signal (CED, Cambridge) und eines Micro1403-3 Prozessors (CED, Cambridge, UK) wurden die unterschiedlich definierten Stimulationsabfolgen abgegeben und die ausgelösten MEPs aufgezeichnet. Die MEPs wurden vom M. abductor pollicis brevis (APB) abgeleitet bei Stimulation des M1-Handareals. Dabei wurde durch wiederholte überschwellige Stimulation unter Verschieben der Spule der Ort auf der Kopfoberfläche ermittelt, an dem die maximale MEP-Amplitude ausgelöst wurde (Hot Spot).

Die Präzision dieser funktionellen Hot-Spot-Bestimmung gilt im Hinblick auf wiederholte Untersuchungen bei gleichbleibendem Untersucher als relativ hoch (Sollmann et al., 2013). Nach Auffinden dieses Ortes wurde er mit Hilfe des Neuronavigationssystems Brainsight® (Rough Research Inc., Quebec, Kanada) in einem Standard-MRT markiert, so dass Abweichungen vom Hot spot während der gesamten Untersuchung minimal gehalten werden konnten.

2.2.5.2 Motorische kortikale Reizschwellen

Die kortikale Reizschwelle wird als die Reizintensität definiert, die minimal aufgewendet werden muss, um ein MEP im Zielmuskel auszulösen. Es wurde die Technik von Rossini et al. benutzt, die die Reizintensität ermittelt, bei der etwa 50% der Stimuli zu einem überschwelligem MEP führen (Rossini et al., 2015).

Ein solches MEP wurde als größer $50\mu\text{V}$ bei entspanntem Muskel und als größer $200\mu\text{V}$ bei vorinnerviertem Muskel definiert. Die Reizintensität wurde als Prozentwert der von dem Gerät zu leistenden maximalen Stimulationsstärke angegeben.

Die kortikale Ruheschwelle (engl. Resting Motor Threshold, RMT) (Rossini et al., 2015) wurde bei nicht vorinnerviertem Muskel ermittelt, wobei eine monophasische Stimulationsform verwendet wurde. Die aktive Ruheschwelle (engl. Active Motor Threshold, AMT) (Rossini et al., 2015) wurde bei vorinnerviertem Muskel bestimmt, wobei eine biphasische Stimulationsform zur Anwendung kam. Der Proband wurde hierzu angewiesen, eine Pflasterrolle mit etwa 20% seiner Maximalkraft zwischen Daumen und Mittelfinger zusammenzudrücken.

Diese Untersuchungen dienen der Messung der zentralmotorischen Erregbarkeit, wobei vor allem ein intraindividueller Vergleich im Verlauf zu betrachten ist, da der Einfluss von individuellen physikalischen Einflussfaktoren für den interindividuellen Vergleich zu groß ist (Wassermann, 2002).

2.2.5.3 MEP-Amplitude

Als weiteres Maß für die kortikospinalen Erregbarkeit diene die MEP-Amplitude. Dabei wurden mit einer Reizintensität von 130% der RMT 30 MEPs erzeugt. Von diesen 30 MEPs wurden die Peak-to-peak-Amplituden ermittelt, aus den 30 Einzelwerten wurde der Mittelwert (in mV) errechnet.

2.2.5.4 Postexzitatorische Innervationsstille (PI)

Eine postexzitatorische Innervationstille (engl. Cortical Silent Period, CSP) ist eine nach einem TMS Stimulus bei Vorinnervation des Muskels ausgelöste relative oder absolute Minderung der EMG-Aktivität (CANTELLO et al., 1992).

Diese steht für die Aktivierung inhibitorischer Bahnen im zentralen Nervensystem (ZNS), die zu einer Hemmung der Aktivität der davor angespannten und dann stimulierten Muskeln führen. Diese wird anfangs vor allem durch spinale inhibitorische Bahnen getragen, dann aber immer mehr durch kortikale Bahnen übernommen, die den Hauptanteil der PI ausmachen (Roick et al., 1993). M1 wird also auf die Funktionalität seiner inhibierenden Bahnen und deren Einfluss auf die Muskelentspannung nach Kontraktion untersucht.

Die PI wurde bei 150% AMT mit biphasischer Stimulation unter Vorinnervation des APB mit etwa 20% der Maximalkraft gemessen. Als PI wurde die Zeit vom Anfang des MEPs bis zum Wiedereinsetzen von mindestens 50% der EMG-Grundaktivität vor Stimulation bestimmt. Dabei wurde der Mittelwert von 15 PI (in ms) errechnet.

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die IBM Software SPSS benutzt. Für den Vergleich von Mittelwerten zwischen PmIPS und KTRL wurde zunächst bestimmt, ob die Daten normalverteilt sind. Bei normalverteilten Daten wurde ein t-Test, bei nicht normalverteilten Variablen ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Für die Ermittlung von Korrelationen wurde der Pearson-Test für normalverteilte, der Spearman-Test für nicht-normalverteilte Daten angewandt. Für multiple Vergleiche wurde eine Bonferroni-Holm-Korrektur durchgeführt.

Für die Untersuchungen der Interventionsgruppe BIG wurde eine ANOVA mit Messwiederholungen (MANOVA) durchgeführt, wobei als Post-hoc-Test verbundene T-Tests verwendet wurden. Die Ergebnisse werden, soweit nicht anders angegeben, als Mittelwert \pm Konfidenzintervall berichtet. Das Signifikanzniveau wurde bei allen statistischen Tests auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden zuerst die demographischen Daten der teilnehmenden Parkinsonpatienten aufgezeigt. Daraufhin werden die Ergebnisse der PmIPS-Gesamtgruppe mit denjenigen der gesunden Probanden verglichen. Innerhalb der PmIPS-Gesamtgruppe werden Korrelationen zwischen MDS-UPDRS Teil III, Feinmotorik und Propriozeption geprüft. Schließlich werden die Ergebnisse der Interventionsgruppe BIG über die drei Untersuchungstage hinweg verglichen.

3.1 Demographische Daten

In der PmIPS-Gesamtgruppe lag ein Altersdurchschnitt von 64,8 (Standardabweichung (SD) \pm 7,3) Jahren vor, wobei der jüngste Teilnehmer 51 Jahre und der älteste Teilnehmer 78 Jahre alt war. Die PmIPS-Gruppe bestand aus 20 Männern und 10 Frauen. In der Kontrollgruppe nahmen 10 Frauen und 5 Männer teil und es ergab sich ein Altersdurchschnitt von 65,0 (SD \pm 3,1) Jahren im Bereich zwischen 57 und 74 Jahren.

Tabelle 5 gibt die individuellen demographischen Daten der teilnehmenden Parkinsonpatienten wieder. Die Gruppenzugehörigkeit gibt an, ob der Proband an der LSVT-BIG Intervention teilgenommen hat. Die LÄD änderte sich nur bei jeweils einem Patienten pro Interventionsgruppe geringfügig, blieb hingegen bei allen anderen Patienten über den Untersuchungszeitraum konstant.

Tabelle 5: Demographische Daten

Patient	Gruppe	Alter (Jahre)	ED (Jahre)	MDS-UPDRS III	LÄD (mg)
1	LSVT-BIG	70	4	42	147
2	LSVT-BIG	78	1,5	24	500

3	LSVT-BIG	74	5	25	465
4	LSVT-BIG	66	2,5	23	288
5	LSVT-BIG	72	9	44	788
6	LSVT-BIG	56	7	5	875
7	LSVT-BIG	73	1	25	220
8	LSVT-BIG	65	2,5	12	980
9	LSVT-BIG	67	2,5	18	257
10	LSVT-BIG	71	2	19	620
11	LSVT-BIG	76	3	8	663
12	PmIPS	64	5	18	640
13	PmIPS	63	1	17	780
14	PmIPS	62	1	13	204
15	PmIPS	54	5	37	905
16	PmIPS	52	8	5	1405
17	PmIPS	66	4	10	548
18	PmIPS	53	8	25	715
19	PmIPS	63	8	18	775
20	PmIPS	58	12	18	1380
21	PmIPS	62	2	12	375
22	PmIPS	60	1	4	150
23	PmIPS	58	4	14	915
24	PmIPS	65	5	17	290
25	PmIPS	70	16	18	399
26	PmIPS	74	2	10	1104
27	PmIPS	69	2	19	200
28	PmIPS	64	13	20	1600
29	PmIPS	68	9	25	567
30	PmIPS	51	5	15	400

ED=Erkrankungsdauer, UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III,
LÄD=Levodopa-Äquivalenzdosis,

3.2 Ergebnisse von Parkinsonpatienten und gesunden Probanden im Vergleich

Es werden nun die Ergebnisse der PmIPS-Gesamtgruppe den Ergebnissen der gesunden Kontrollen gegenübergestellt. Zuerst werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen deskriptiv dargelegt. Daraufhin sollen Unterschiede zwischen PmIPS und gesunden Probanden in den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten an D1 (Baseline) herausgearbeitet werden. Anschließend werden Zusammenhänge zwischen den Messergebnissen der Propriozeption und der Feinmotorik bzw. dem MDS-UPDRS Teil III dargelegt.

3.2.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen und Fragebögen

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse des Händigkeitsfragebogens und der neuropsychologischen Untersuchungen zusammen. In keiner Gruppe waren Linkshänder, und nur in der PmIPS-Gruppe fanden sich insgesamt 4 ambidextre Patienten. Der PANDA-Test zeigte, dass vier der PmIPS als „demenzielle Symptomatik wahrscheinlich“ klassifiziert wurden, wobei sich zwei davon in der Interventionsgruppe befanden. Außerdem fand sich ein PmIPS, welcher jedoch nicht an der Intervention teilnahm, und ein Gesunder, der im PANDA-Test mit „leichter kognitiver Dysfunktion“ eingestuft wurde. Dabei lag die im PANDA-Test erreichte mittlere Punktzahl bei der PmIPS-Gruppe insgesamt ebenso wie bei der BIG-Gruppe bei 21 Punkten. Die gesunde Vergleichspopulation erreichte im Durchschnitt 24 Punkte. Die FAB erbrachte bei keinem Teilnehmer Hinweise auf eine frontal-dysexekutive Störung, da keiner eine Punktzahl unterhalb des Grenzwertes von 12 Punkten erzielte.

Tabelle 6: Ergebnisse des Händigkeitsfragebogens und der neuropsychologischen Untersuchungen

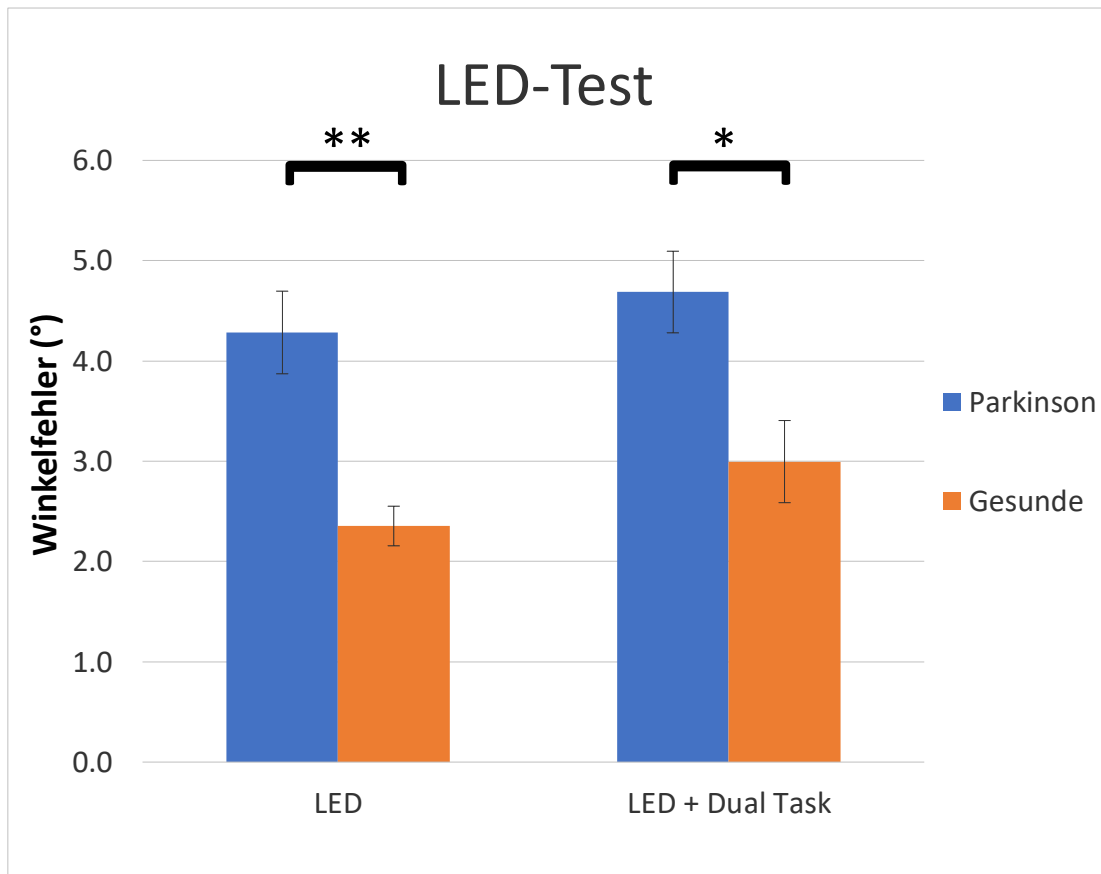
Gruppe	Händigkeit			PANDA*			FAB°	
	rechts	ambidexter	links	>17	15-17	<15	>12	<12
Parkinson (BIG)	26 (8)	4 (3)	0 (0)	24 (8)	2 (1)	4 (2)	30 (11)	0 (0)
Kontrollen	15	0	0	14	1	0	15	0

PANDA=Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, *>17=Leistung im Normalbereich, 15-17=leichte kognitive Dysfunktion möglich, <15 Demenzielle Symptomatik wahrscheinlich, FAB= Frontal lobe Assessment Battery, ° <12=frontal-dysexekutive Demenz.

3.2.2 Propriozeption

Die Ergebnisse des LED-Tests sind in Abb. 8 dargestellt. In der Parkinsongruppe zeigte sich eine mittlere Abweichung von 4,3 (\pm 0,8) Grad ohne und von 4,7 (\pm 0,8) Grad mit Dual Task. Für die gesunde Gruppe wurde eine mittlere Abweichung von 2,4 (\pm 0,4) Grad ohne und von 3,0 (\pm 0,9) Grad mit Dual-Task-Bedingung festgestellt. Der Unterschied zwischen Parkinsongruppe und Vergleichsgruppe ist signifikant sowohl für LED ($p < 0,001$) als auch für LED-dt ($p = 0,006$).

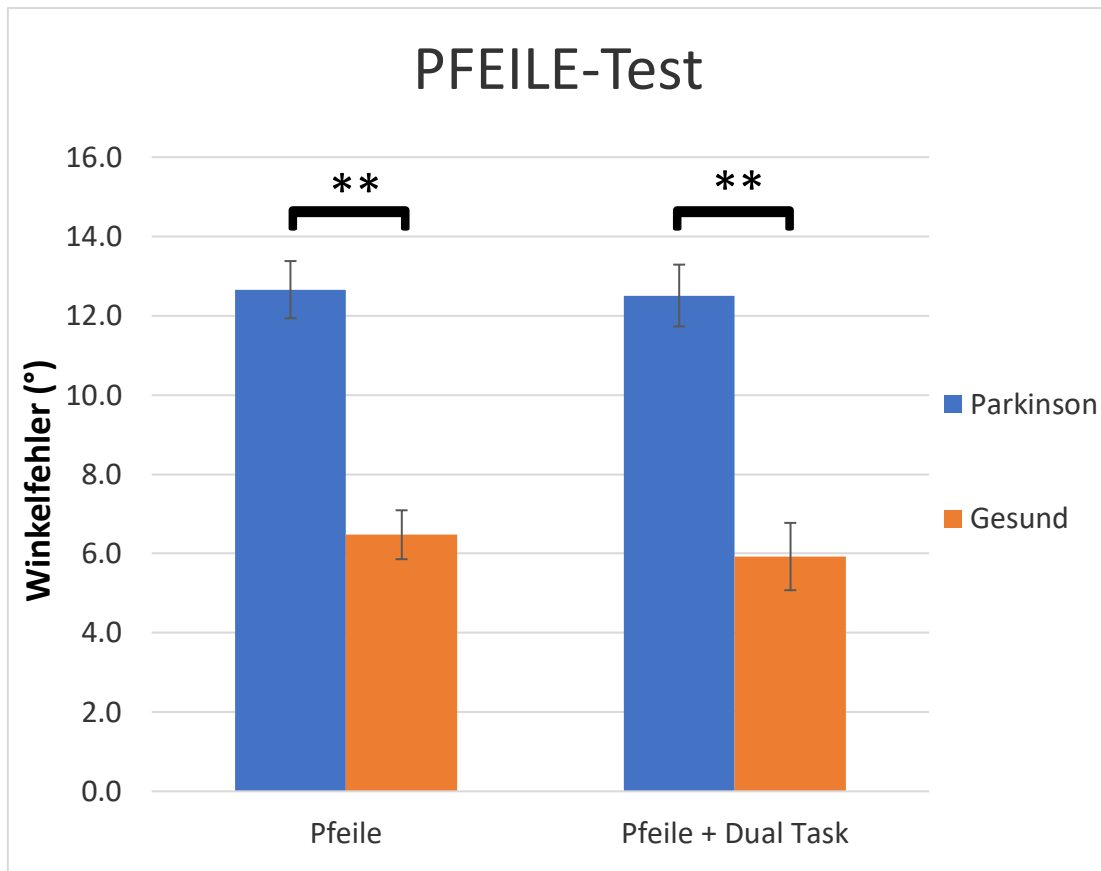
Abbildung 8: Winkelfehler im LED-Test, IPS-Gruppe vs. gesunde Kontrollen



Fehlerbalken zeigen Standardfehler des Mittelwertes an. $*=p<0,05$, $**=p<0,001$.

Auch beim PFEILE-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen PmIPS-Gruppe und KTRL-Gruppe gemessen werden (jeweils $p<0,001$ ohne und mit Dual Task; s. Abb. 9). Es ergaben sich für die Parkinsongruppe Winkelfehler von $12,7 (\pm 1,5)$ Grad ohne und von $12,5 (\pm 1,6)$ Grad mit Dual-Task-Aufgabe. Bei der gesunden Kontrollgruppe konnten mittlere Abweichungen von $6,5 (\pm 1,5)$ Grad ohne und von $5,9 (\pm 1,8)$ Grad mit Dual-Task-Aufgabe ermittelt werden.

Abbildung 9: Winkelfehler im PFEILE-Test, IPS-Gruppe vs. gesunde Kontrollen



Fehlerbalken zeigen Standardfehler des Mittelwertes an. **= $p < 0,001$.

Weder im LED- noch im PFEILE-Test führte die Dual-Task-Bedingung zu einer signifikanten Veränderung der Messergebnisse im Vergleich zum Ansteuern ohne Dual-Task-Bedingung.

Bei der 3. Untersuchungsmodalität, also der Einschätzung der Position der eigenen oberen Extremität durch den Probanden nach passiver Auslenkung durch den Untersucher (PASSIV), konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Parkinsongruppe ($1,9 (\pm 0,3)$ Grad) und Kontrollen ($1,7 (\pm 0,4)$ Grad) festgestellt werden.

3.2.3 Feinmotorik

Tabelle 7 listet die Ergebnisse der Feinmotorikuntersuchungen in Parkinson- und Kontrollgruppe auf. Signifikante Gruppenunterschiede fanden sich lediglich für den NLST.

Tabelle 7: Ergebnisse der Feinmotorik, IPS-Gruppe vs. gesunde Kontrollen

Untersuchung	Parkinson	Gesund	P-Wert
Neun-Loch Stecktest [s]	25,4 (± 1,5)	20,1 (± 1,5)	$p = 0,000^{**}$
Spirale: Zeit [s]	38,2 (± 5,9)	28,1 (± 3,4)	$p = 0,011^*$
Spirale: First Order Smoothness	1,40 (± 0,4)	1,15 (± 0,2)	$p = 0,754$
Text: Geschwindigkeit [mm/s]	9,1 (± 1,3)	11,3 (± 2,0)	$p = 0,055$
ELEL: Geschwindigkeit [mm/s]	8,2 (± 1,7)	9,5 (± 1,7)	$p = 0,107$
ELEL: Amplitude [cm]	1,23 (± 0,2)	1,34 (± 0,2)	$p = 0,458$
ELEL: Breite ,L' [cm]	1,07 (± 0,2)	1,35 (± 0,2)	$p = 0,011^*$

* nicht signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur; **= $p < 0,001$

3.2.4 Transkranielle Magnetstimulation

Mit dem Verfahren der Transkraniellen Magnetstimulation wurden die motorische Ruheschwelle (RMT), die aktive motorische Schwelle (AMT), der Mittelwert aus 30 MEP-Amplituden und die postexzitorische Innervationsstille (PI) bestimmt. Einer der Kontrollprobanden konnte aufgrund eines metallischen Fremdkörpers nicht mittels TMS untersucht werden. Bei zwei der Parkinsonpatienten wurde aufgrund einer hohen RMT mit konsekutiv sehr hoher, nicht tolerabler Stimulationsintensität ebenfalls auf den TMS-Untersuchungsteil verzichtet. Bei keiner der Messungen konnte ein signifikanter Unterschied der Werte zwischen IPS-Gruppe und Kontrollen ermittelt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse der TMS-Untersuchungen, IPS-Gruppe vs. gesunde Kontrollen

Untersuchung (TMS)	Parkinson	Kontrollgruppe	p-Wert
<i>RMT [%]</i>	55,9 (± 4,9)	55,8 (± 5,8)	<i>p = 0,984</i>
<i>AMT [%]</i>	36,8 (± 3,9)	35,6 (± 3,5)	<i>p = 0,692</i>
<i>MEP-Amplitude [mV] (Mittelwert aus 30)</i>	1,87 (± 0,4)	2,34 (± 0,8)	<i>p = 0,215</i>
<i>PI [ms]</i>	0,15 (± 0,1)	0,16 (± 0,1)	<i>p = 0,324</i>

3.2.5 Korrelation von Propriozeption mit MDS-UPDRS III und Feinmotorik

Die Messungen der Propriozeption innerhalb der PmIPS-Gruppe zeigten keine Korrelation mit dem MDS-UPDRS III. In einer explorativen Analyse stellte sich zwar einmalig eine moderate Korrelation zwischen propriozeptiver Performanz und den Ergebnissen des NLST dar; diese ist angesichts der multiplen Vergleiche nach Bonferroni-Holm-Korrektur jedoch als zufällig einzuordnen.

Tabelle 9 listet die jeweiligen Messungen der Propriozeption und zeigt den Korrelationskoeffizienten mit dem jeweiligen Signifikanzwert gegenüber dem MDS-UPDRS III und dem NLST in einer Kreuztabelle.

Tabelle 9: Korrelationen zwischen Propriozeption, MDS-UPDRS III und Feinmotorik, IPS-Gruppe

	LED-TEST OHNE DT	LED-TEST MIT DT	PFEILE-TEST OHNE DT	PFEILE-TEST MIT DT
MDS-UPDRS III	0,054 / 0,779	-0,160 / 0,933	0,259 / 0,168	0,273 / 0,144
NINE HOLE PEG TEST	0,247 / 0,187	0,379 / 0,039*	0,860 / 0,650	0,126 / 0,507

*nicht signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur.

3.3 Ergebnisse der BIG-Gruppe im Zeitverlauf

Ein Teil der Parkinson-Gruppe führte für 4 Wochen die LSVT-BIG-Therapie (BIG-Gruppe) durch. Die Probanden wurden jeweils zu Beginn und nach Abschluss der Therapie und nochmals einen Monat später untersucht. Die Ergebnisse der Interventionsgruppe BIG werden im Folgenden bezüglich der Messergebnisse der Propriozeption, der MDS-UPDRS III, des PDQ-39 und der Feinmotorik dargestellt, wobei die erhobenen Werte über den Zeitverlauf D1, D2 und D3 angegeben werden.

3.3.1 Propriozeption

Die Ergebnisse der Messungen der Propriozeption, die einen signifikanten Unterschied zwischen PmlPS-Gruppe und KTRL ergaben, sollen nun für die BIG-Gruppe über die drei Untersuchungszeitpunkte hinweg verglichen werden:

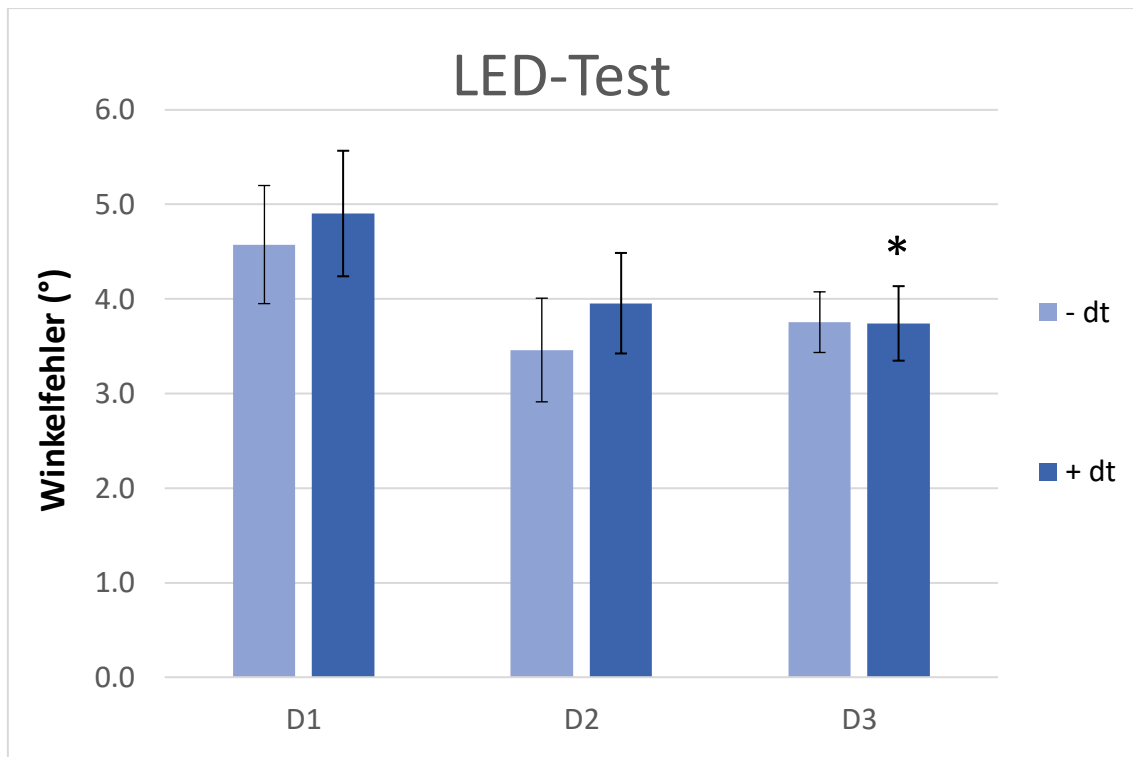
- LED-Test ohne und mit Dual Task
- PFEILE-Test ohne und mit Dual Task

Im LED-Test ohne Dual Task (dt) zeigte die BIG-Gruppe eine Verbesserung des Winkelfehlers um $-1,1 (\pm 1,0)$ [4,6 auf 3,5] Grad nach der Intervention (D2) und um $-0,8 (\pm 1,5)$ [4,6 auf 3,6] Grad nach weiteren vier Wochen „follow up“ (D3), jeweils im Vergleich zur Baseline (D1).

Beim LED-Test mit Dual Task ergab sich ein ähnliches Bild wie bei dem LED-Test ohne Dual-Task-Bedingungen: In der BIG-Gruppe zeigte sich im Vergleich von D2 gegenüber D1 eine Verbesserung um $-0,9 (\pm 1,0)$ Grad [von 4.9° auf 4.0°], welche sich bei D3 mit einer Verringerung des Winkelfehlers um $-1,2 (\pm 1,1)$ Grad [von 4.9° auf 3.7°] gegenüber D1 noch leicht verstärkte.

Die MANOVA für D1, D2 und D3 zeigte einen signifikanten Unterschied für den LED-Test mit dt ($p=0,033$), jedoch keinen signifikanten Unterschied für den LED-Test ohne dt ($p=0,061$). Die Post-Hoc Analyse für den LED-Test mit dt ergab einen signifikanten Unterschied an D3 ($p=0,040$), jedoch nicht an D2.

Abbildung 10: Winkelfehler der BIG-Gruppe im LED-Test an D1, D2 und D3 ohne (-dt) und mit dt (+dt)



Fehlerbalken zeigen Standardfehler des Mittelwertes an. $*=p<0,05$.

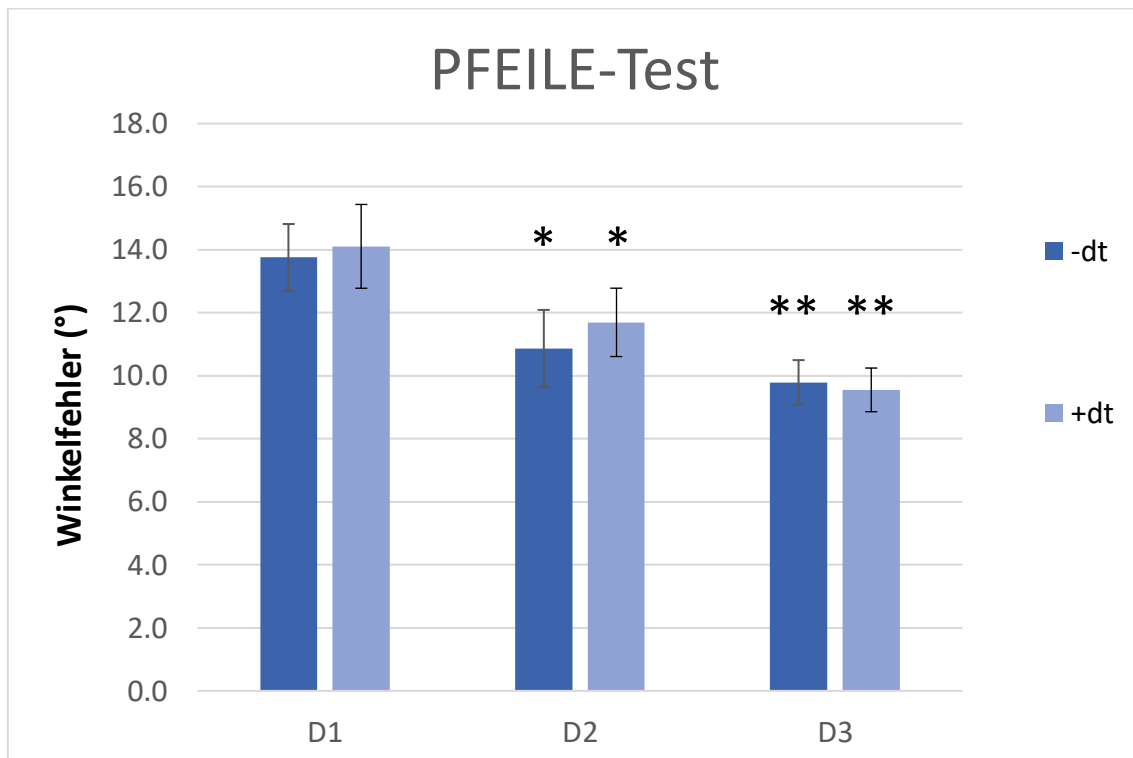
Beim Ansteuern der visuell dargebotenen Pfeile (PFEILE-Test) ohne Dual-Task-Bedingung zeigte sich in der BIG-Gruppe eine stetige Verbesserung der propriozeptiven Fähigkeit um $-2,9 (\pm 2,4)$ Grad [von $13,9^\circ$ auf $10,9^\circ$] von D1 zu D2 und um $-4,0 (\pm 2,1)$ Grad [von $13,8^\circ$ auf $9,8^\circ$] von D1 zu D3.

Im PFEILE-Test mit dt ergab sich für die BIG-Gruppe an D2 gegenüber D1 eine Verbesserung um $-2,4 (\pm 2,0)$ Grad [von $14,1^\circ$ auf $11,7^\circ$] und im Vergleich von D3 gegenüber D1 verbesserte sich die BIG-Gruppe um $-4,6 (\pm 2,2)$ Grad [von $14,1^\circ$ auf $9,6^\circ$].

Die MANOVA ermittelte signifikante Ergebnisse sowohl für den PFEILE-Test ohne ($p=0,004$) als auch mit dt ($p<0,001$). Die Post-Hoc-Analyse für die Daten ohne dt ergab einen signifikanten Effekt sowohl an D2 ($p=0,026$) als auch an D3 ($p=0,002$).

Ein ähnliches Ergebnis ergab sich für die Post-Hoc Analyse für die Daten mit dt (D2: $p=0,022$) und D3: $p=0,001$).

Abbildung 11: Winkelfehler der BIG-Gruppe im PFEILE-Test an D1, D2 und D3 ohne (-dt) und mit dt (+dt)



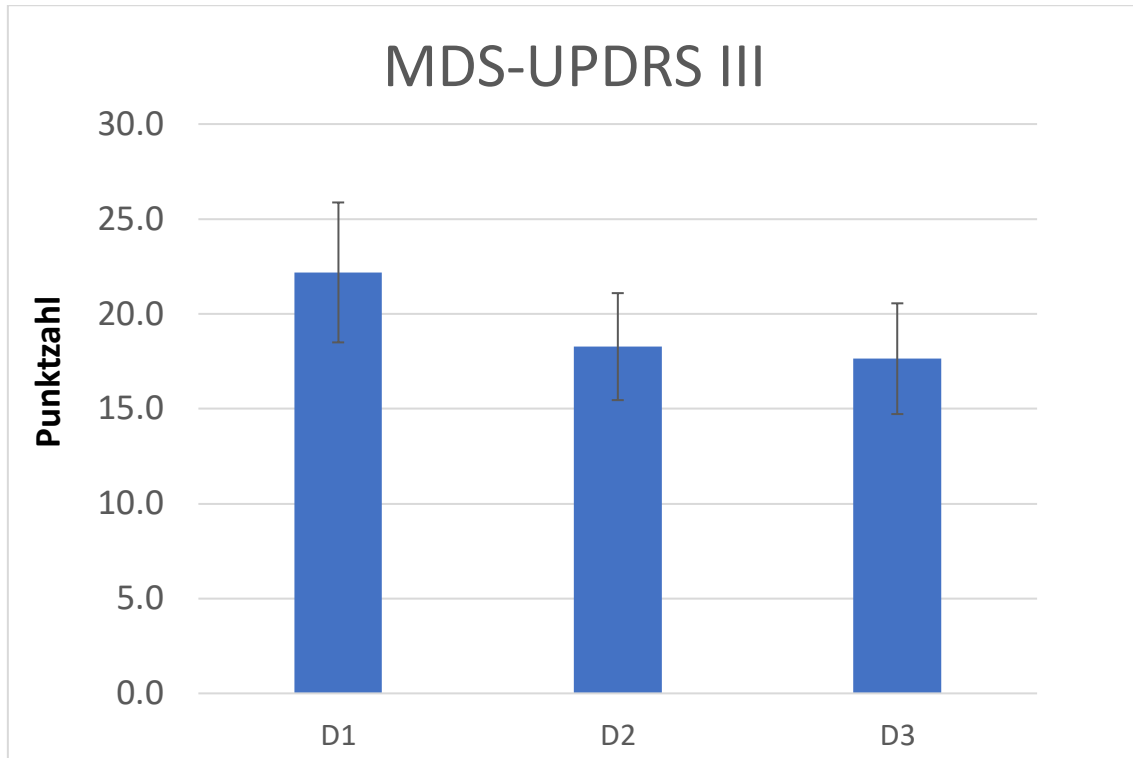
Fehlerbalken zeigen Standardfehler des Mittelwertes an. $*=p<0,05$, $**=p<0,01$.

3.3.2 MDS-UPDRS III und Lebensqualität

Die MDS-UPDRS III verminderte sich in der BIG-Gruppe um 3,9 ($\pm 4,9$) Punkte an D2 im Vergleich zu D1 (von 22,3 auf 18,3 Punkte). An D3 zeigte sich ebenfalls eine, sogar etwas deutlicher ausgeprägte, Verbesserung um 4,5 ($\pm 4,9$) Punkte (von 22,3 auf 17,8 Punkte).

Trotz dieser Mittelwertänderungen des MDS-UPDRS III zeigte sich in der statistischen Überprüfung mittels MANOVA kein signifikanter Unterschied über D1, D2 und D3.

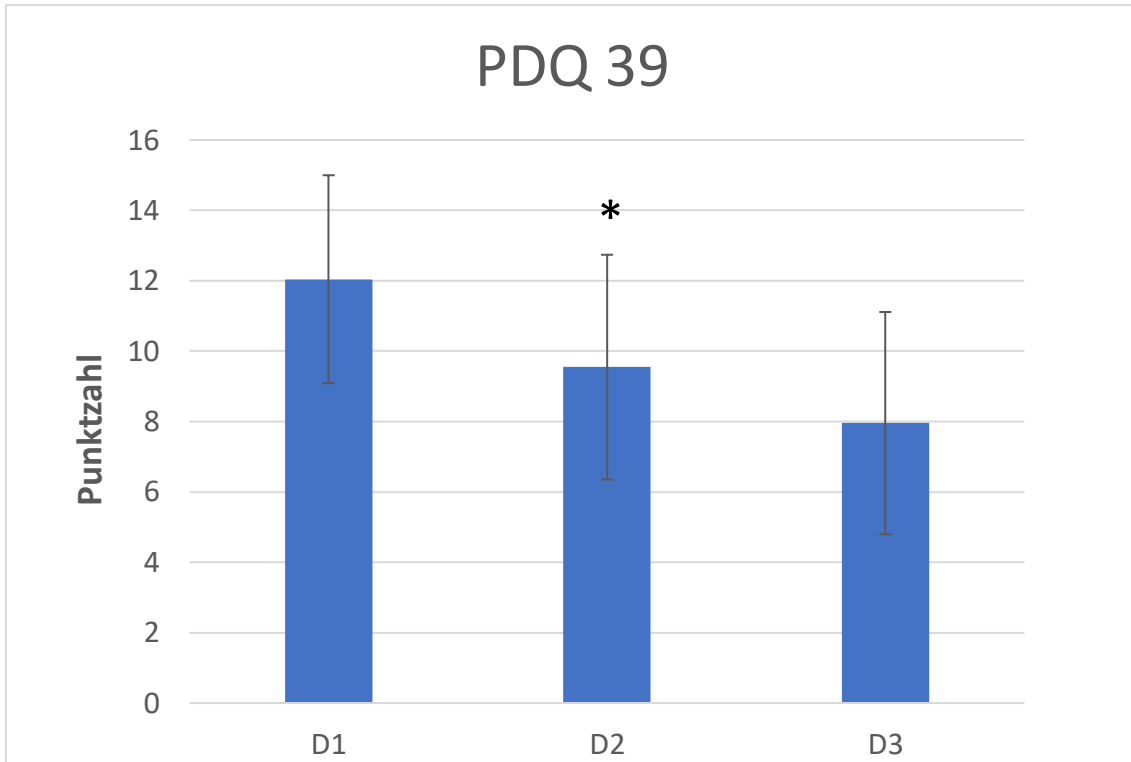
Abbildung 12: MDS-UPDRS III der BIG-Gruppe an D1, D2 und D3



Fehlerbalken zeigen Standardfehler des Mittelwertes an.

Der PDQ-39 Fragebogen zeigte bei der BIG-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität über D1, D2 und D3 an ($p=0,043$). Es kam zu einer Verbesserung bei der BIG-Gruppe um 5,5 ($\pm 4,2$) Punkte an D2 gegenüber D1 [von 19,3 Punkte auf 13,8] und um 7,2 ($\pm 7,2$) Punkte an D3 gegenüber D1 [von 19,3 auf 12,1 Punkte]. Die Post-Hoc Analyse ergab einen signifikanten Effekt für D2 ($p=0,016$), nicht jedoch für D3 ($p=0,052$).

Abbildung 13: PDQ-39 der BIG-Gruppe an D1, D2 und D3

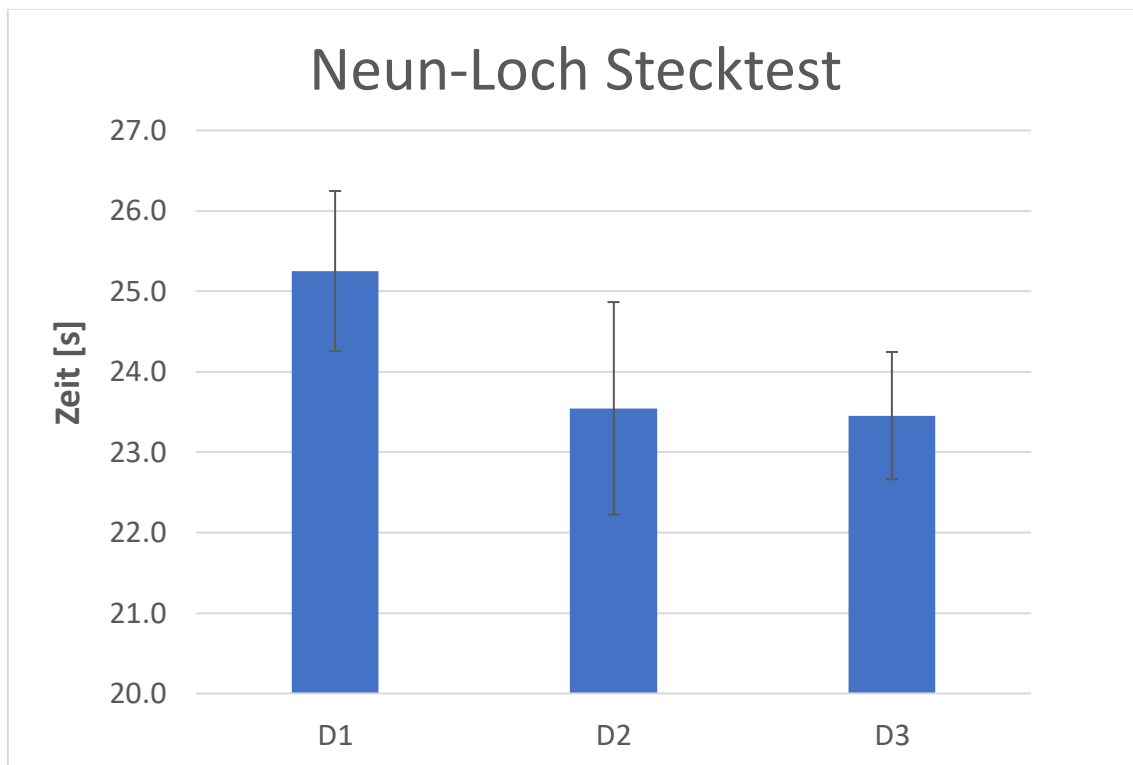


Fehlerbalken zeigen Standardfehler des Mittelwertes an. $*=p<0,05$.

3.3.3 Feinmotorik

Für den Vergleich über die Messzeitpunkte D1, D2 und D3 bei der BIG-Gruppe wurde der Neun-Loch Stecktest als Maß für Feinmotorik benutzt, da die Messergebnisse eine Abgrenzung der PmIPS-Gruppe zur gesunden Gruppe ergeben hatte.

Abbildung 14: NLST der BIG-Gruppe an D1, D2 und D3



Fehlerbalken zeigen Standardfehler des Mittelwertes an.

Beim NLST konnte festgestellt werden, dass die BIG-Gruppe sich im Mittel um 1,7 ($\pm 1,9$) Sekunden an D2 verbesserte [von 25,3 auf 23,6 Sekunden], und an D3 diese Verbesserung mit 1,8 ($\pm 1,6$) Sekunden nahezu konstant blieb [von 25,3 auf 23,5 Sekunden]. Es konnte jedoch in der MANOVA keine statistisch signifikante Verbesserung über die Untersuchungszeitpunkte hinweg festgestellt werden.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Propriozeption, Motorik und Feinmotorik bei PmIPS im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen untersucht. Darüber hinaus wurden Auswirkungen der LSVT-BIG-Therapie auf diese Parameter untersucht. Es zeigte sich, dass die PmIPS-Gruppe schlechter in den aktiv-sensomotorischen propriozeptiven Untersuchungen (LED/PFEIL) abschnitt, die PASSIV Untersuchung jedoch keinen Unterschied gegenüber den gesunden Kontrollen ergab. Die BIG-Gruppe verbesserte sich signifikant in den Zeigeübungen der propriozeptiven Untersuchungen, außerdem ermittelte der PDQ 39 eine signifikante Steigerung der Lebensqualität der PmIPS nach der Intervention. Zudem zeigen die Daten der Auswertung von MDS-UPDRS III und Feinmotorik eine tendenzielle Verbesserung durch die LSVT-BIG-Therapie an, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Arbeit interpretiert, aber auch strukturelle Limitationen der Studie dargelegt werden.

4.1 Demographische Daten

Für den Vergleich zwischen gesunden Probanden (n=15) und PmIPS (n=30) konnte die angestrebte Stichprobengröße erreicht werden. Die BIG-Gruppe mit 11 Patienten fiel aus Rekrutierungsgründen etwas kleiner aus als initial geplant.

Allgemein nahmen mehr männliche (2/3) PmIPS an der Studie Teil, wohingegen die gesunde Vergleichsgruppe zu zwei Dritteln aus weiblichen Teilnehmern bestand. Die Frauenüberzahl in der Kontrollgruppe ergab sich durch die hauptsächliche Rekrutierung von Ehepartnern der PmIPS. Die Prävalenz des IPS liegt bei Männern höher als bei Frauen (Wooten et al., 2004). Folglich ist die höhere Anzahl an Männern, die in die Studie eingeschlossen wurden, nachvollziehbar.

Die Altersverteilung in gesunder Kontrollgruppe und PmIPS-Gruppe ist in etwa ausgeglichen.

Das mediane Alter der BIG-Gruppe lag bei 71 [66,5-73,5] Jahren und entsprach somit einem repräsentativen Alter für PmIPS in Deutschland (Nerius et al., 2016). Der in der BIG-Gruppe erhobene MDS-UPDRS III war bei 23 [15-25] Punkten und die mediane Erkrankungsdauer lag bei 2,5 [2,3-4,5] Jahren.

Es ist also von einer Studienpopulation auszugehen, welche sich vornehmlich im Anfangsstadium der Erkrankung befand und eine leicht- bis mäßiggradig ausgeprägte Symptomatik aufwies. Somit war einerseits eine ausreichende Mitarbeit während der Intervention gegeben, andererseits ist davon auszugehen, dass die durch die Krankheit ausgelösten neurodegenerativen morphologischen und funktionalen Veränderungen noch nicht terminal fortgeschritten waren und somit Adaptionsprozesse noch erlaubten.

Die Levodopa-Äquivalenzdosis (LÄD) in der Interventionsgruppe BIG blieb über die Untersuchungstermine hinweg konstant, so dass von pharmakologischer Seite kein maßgeblicher Einfluss auf die erhobenen longitudinalen Daten zu erwarten ist.

4.2 Ergebnisse von Parkinsonpatienten und gesunden Probanden im Vergleich

Als **neuropsychologische Screening-Werkzeuge** kamen der PANDA- und der FAB-Test zum Einsatz. Der PANDA-Test wies lediglich bei einer gesunden Probandin darauf hin, dass eine „leichte kognitive Dysfunktion möglich ist“. Bei der PmIPS-Gruppe waren dies zwei, außerdem bot der Test bei vier PmIPS Anhalt dafür, dass eine „demenzielle Symptomatik wahrscheinlich“ vorliegt (zwei Patienten davon in der BIG-Gruppe). Die Ergebnisse entsprechen damit der aktuellen Literatur, nach welcher etwa 25% der PmIPS zumindest eine leichte kognitive Einschränkung aufweisen (Aarsland et al., 2010). In unserer IPS-Gruppe traf dies auf 20% der Teilnehmer zu. Jeder der eingeschlossenen Patienten war jedoch in der Lage, den Anforderungen der Studie und Therapie gerecht zu werden.

Eine frontal-dysexekutive Funktionsstörung kommt bei kognitiv eingeschränkten PmIPS gehäuft vor, wurde jedoch bei keinem der hier eingeschlossenen Teilnehmer durch den FAB Test festgestellt.

In dieser Arbeit steht die Bewertung der **Propriozeption** der Studienteilnehmer im Fokus der Betrachtungen. Hierfür verwendeten wir das Propriometer. Dieses Gerät wurde in Anlehnung an eine Untersuchungsvorrichtung entwickelt, die bei einer Studie mit Schlaganfallpatienten bereits erfolgreich eingesetzt worden war.

Sowohl in der Untersuchungsmodalität LED-Test als auch bei PFEILE-Test zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen PmIPS- und Kontrollgruppe. In vergleichbaren Studien konnte ebenfalls festgestellt werden, dass PmIPS bei Zeigeaufgaben, die sie ohne visuelle Kontrolle durchführen mussten, deutlich schlechter abschnitten als die gesunde Kontrollgruppe (Adamovich et al., 2001; Flash et al., 1992; Klockgether & Dichgans, 1994). Avanzino et al. legen in Ihrer Übersichtsarbeit dar, dass die fehlerhafte Verarbeitung propriozeptiver Signale auf subkortikaler/kortikaler Ebene stattfindet. So konnte mittels mikroneurografischer Aufzeichnungen gezeigt werden, dass Muskelspindeln beim IPS nicht pathologisch verändert sind (Avanzino et al., 2018).

Zudem kommen neuroanatomische und klinische Studien zu dem Schluss, dass es beim IPS in den Basalganglien zu einer fehlerhaften Integration von sensiblen Informationen zur präzisen Durchführung von motorischen Tätigkeiten kommt (Abbruzzese & Berardelli, 2003; Desmurget et al., 2004; Kaji et al., 2005; Konczak et al., 2009). Konczak et al. postulieren, dass beim IPS im Speziellen eine fehlerhafte propriozeptiv-motorische Integration in den Basalganglien stattfindet (Konczak et al., 2009). Wir stellten fest, dass die aktiv-sensomotorische Propriozeption bei PmIPS (LED/PFEILE) beeinträchtigt ist. Unsere Ergebnisse unterstützen somit die These der fehlerhaften propriozeptiv-motorischen Integration in den Basalganglien.

Bei der PASSIV-Untersuchung wichen die Ergebnisse bei PmIPS und gesunden Probanden nicht voneinander ab. Der entscheidende Unterschied zwischen der PASSIV-Untersuchung und den Zeigeübungen (PFEILE/LED) ist, dass bei der PASSIV-Untersuchung ausschließlich die passiv-sensorische Komponente der Propriozeption gemessen wird. Es konnte also nur eine pathologische Veränderung der sensomotorischen Verarbeitung propriozeptiver Signale, nicht jedoch deren eigentlicher sensiblen Wahrnehmung gemessen werden.

Unsere Ergebnisse widersprechen hierin einigen Studien, die zu dem Schluss kommen, dass die isoliert passiv-sensible propriozeptive Wahrnehmung beim IPS fehlerhaft ist (Konczak et al., 2007; Maschke et al., 2003; Putzki et al., 2006). Es wird zudem vermutet, dass diese gestörte sensible Wahrnehmung auch ein unabhängiges Symptom des IPS sein könnte, da sie schon in frühen Stadien der Erkrankung gemessen werden konnte (Konczak et al., 2009). Ein möglicher Pathomechanismus könnte eine fehlerhafte Verbindung zwischen somatosensiblen Kortex und den Basalganglien sein (Avanzino et al., 2018).

Es stellt sich also die Frage, ob die hier verwendete Untersuchungsmethode nicht sensitiv genug war, um die in der Literatur gefundenen Unterschiede der passiv-sensiblen propriozeptiven Wahrnehmung zu replizieren. Deshalb soll im Folgenden ein Vergleich mit Methodik und Ergebnissen dieser Studien gezogen werden.

In der bereits erwähnten Studie von Maschke et al. (siehe 1.2.2.3) wurde die Wahrnehmungsschwelle einer passiv veränderten Position des Unterarmes in der Vertikalen bestimmt. Die Untersuchungen ergaben, dass PmIPS eine Veränderung der Position ihres Unterarmes ab einer Auslenkung von etwa 2,1 Grad detektierten. In der vorliegenden Studie wurde in der PASSIV-Untersuchung die Abschätzung der Position des Unterarms nach passiver Bewegung in der Horizontalen untersucht (siehe 2.2.3.3). Es zeigte sich, dass die IPS-Erkrankten mit einer fehlerhaften Abweichung von $1,9 (\pm 0,3)$ Grad die Position ihres Unterarmes bestimmten.

Somit stehen die PASSIV-Daten unserer IPS-Gruppe, die hinsichtlich Alter, MDS-UPDRS III, LÄD und Erkrankungsdauer vergleichbar sind, im Einklang mit den Daten der älteren Studie (Maschke et al. 2003).

Im Gegensatz dazu erkannten die gesunden Probanden in unserer Studie die Position der Extremität mit einer fehlerhaften Abweichung von etwa 1,7 ($\pm 0,4$) Grad, wohingegen die gesunde Kontrollgruppe bei Maschke et al. eine veränderte Extremitäten Position bereits ab 1 Grad detektierte (Maschke et al., 2003). Nach Maschke et al. wäre also bei unseren gesunden Probanden eine höhere Genauigkeit in der PASSIV-Untersuchung zu erwarten gewesen. Allerdings war unsere Kontrollgruppe durchschnittlich etwa 15 Jahre älter als bei Maschke et al., und ein höheres Alter geht mit einer Abnahme von sensorischer propriozeptiver Wahrnehmung einher (Goble et al., 2009). Möglicherweise hat eine physiologische Abnahme propriozeptiver Fähigkeiten im Alter zu einer Angleichung zwischen IPS-Gruppe und Kontrollgruppe geführt.

Auch die sensible propriozeptive Wahrnehmung am Zeigefinger ist bei Parkinsonpatienten eingeschränkt (Putzki et al., 2006). Die Ergebnisse sind jedoch quantitativ nicht vergleichbar, da die propriozeptive Wahrnehmung im Zeigefinger deutlich präziser ist als im Unterarm (Putzki et al., 2006).

Die PASSIV-Untersuchung mittels Propriometer ist dem „Wrist Position Sense Test (WPST)“ nachempfunden. Der WPST konnte bei Schlaganfall Patienten mit einer hohen Reliabilität erfolgreich pathologische sensible propriozeptive Wahrnehmung abgrenzen (Carey et al., 1996). In der PASSIV-Untersuchung konnten Probanden ihre Handposition auf einer Skala angeben, deren Intervall $0,6^\circ$ entspricht. Hierdurch war eine relativ genaue Bestimmung der Unterarmposition möglich.

Als weitere Stärke unserer Studie ist festzustellen, dass wir Daten bei einer deutlich größeren Anzahl an Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollen erhoben, als dies bei den genannten Studien der Fall war.

Zudem führten wir Messungen sowohl zur aktiv-sensomotorischen (LED; PFEIL) also auch zur passiv-sensiblen (PASSIV) propriozeptiven Wahrnehmung durch. Aufgrund möglicher Einflüsse der passiven Bewegung selbst (Konczak et al., 2007) oder einer unbemerkten aktiven Mitbewegung durch den Probanden ist gleichwohl nicht sicher auszuschließen, dass die Sensitivität der PASSIV-Untersuchung nicht ausreicht, um eine subtile fehlerhafte sensible propriozeptive Wahrnehmung bei Parkinsonpatienten zu ermitteln.

Insgesamt sind unsere Ergebnisse mit der Annahme einer fehlerhaften zentralen sensomotorischen Integration bei PmIPS vereinbar. Es werden weitere Studien benötigt, um zu analysieren, ab welchem Krankheitsstadium und in welchem Ausmaß eine Störung der propriozeptiven Verarbeitung gemessen werden kann, sowohl im sensiblen als auch im sensomotorischen Teilaspekt.

Eine Nebenbeobachtung der Untersuchungen ist, dass die **Dual-Task-Bedingung** jeweils keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Untersuchungen ohne Dual Task erbrachten. Frühere Studien hatten gezeigt, dass PmIPS verschiedene Tasks unter gleichzeitiger Ausführung einer weiteren Aufgabe (Dual Task) signifikant schlechter durchführen (Brown & Marsden, 1991; O'Shea et al., 2002). Dies wurde beispielsweise beim „Stroop Test“ unter gleichzeitiger Durchführung von Fußstippen, einer Sprachproduktionsaufgabe oder einer Rechenaufgabe gezeigt (Brown & Marsden, 1991). Der „Stroop Test“ bestand darin, dass in unterschiedlicher Reihenfolge das in grüner Farbe geschriebene Wort „rot“ oder das in roter Farbe geschriebene Wort „grün“ auf einem Bildschirm angezeigt wurde. In zwei unterschiedlichen Durchgängen mussten die Wörter entweder nach Farbe oder Schrift richtig als grün oder rot eingeordnet werden. In einer weiteren Studie mussten Patienten eine Gangübung absolvieren, während sie eine Rechenaufgabe oder eine Geschicklichkeitsaufgabe durchführen mussten. Beide Aufgaben hatten einen Effekt auf die Ausübung der Gangprobe.

Es gab jedoch keinen Unterschied in der Effektgröße zwischen der kognitiven Rechenaufgabe und der motorischen Geschicklichkeitsaufgabe (O'Shea et al., 2002). Eine neuere Untersuchung erbrachte allerdings Hinweise, dass sich PmIPS im Gegensatz zu Alzheimer-Patienten kaum durch „Dual Task“ beeinflussen lassen und dass die oben aufgeführten Studien methodische Schwächen aufweisen (Foley et al., 2013).

Wir konnten keine Korrelation zwischen dem MDS-UPDRS III einem Maß für die motorische Krankheitsschwere, und den Ergebnissen der propriozeptiven Messungen beobachten. Ältere Studien, in welchen ebenfalls Zeigeübungen ohne Sicht bei Parkinsonpatienten durchgeführt wurden (Adamovich et al., 2001; Klockgether & Dichgans, 1994), treffen keine Aussage über einen möglichen Zusammenhang zwischen propriozeptiver Performanz und MDS-UPDRS Teil III. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass zwischen dem Ausmaß der motorischen Krankheitsschwere und der Fähigkeit, propriozeptive Informationen in Motorik zu integrieren, kein unmittelbarer Zusammenhang besteht.

Eine mögliche Fehlerquelle stellt hier allerdings die Einnahme von Levodopa durch die Patienten dar, ohne dass für alle Patienten ein fester Zeitabstand zwischen der letzten Tabletteneinnahme und den Untersuchungen festgelegt war. Da die Schwere der Ausprägung der motorischen Symptome und damit der MDS-UPDRS III von der Einnahme des Levodopa Präparates abhängt, die Propriozeption aber entweder nicht (Jobst et al., 1997; Konczak et al., 2007; Maschke et al., 2003) oder sogar negativ mit ihr assoziiert ist (Mongeon et al., 2009; O'Suilleabhain et al., 2001), könnte ein möglicher Zusammenhang verschleiert worden sein. Für eine abschließende Klärung der Frage des Zusammenhangs zwischen fehlerhafter propriozeptiver Integration und Krankheitsschwere wäre es daher am ehesten zielführend, eine Studie mit PmIPS im medikamentösen OFF-Zustand durchzuführen.

Von den hier durchgeführten Untersuchungen zur **Feinmotorik**, für die in vorangegangenen Studien schon IPS-assoziierte Veränderungen gezeigt worden waren, konnte nur bei dem Neun-Loch-Stecktest ein signifikanter Unterschied zwischen PmIPS und gesunden Probanden festgestellt werden.

Die Zeiten im Neun-Loch-Stecktest waren vergleichbar mit entsprechenden Werten in der Literatur für gesunde Probanden (Oxford Grice et al., 2003) und PmIPS (Earhart et al., 2011) bei größerer Teilnehmerzahl.

Die Untersuchungen mithilfe eines Computer Tablets bestanden im Zeichnen von Spiralen, dem Schreiben eines Satzes und dem Schreiben von zwei Zeilen ‚elelel‘, wobei die Auswertung dem Vorbild einschlägiger Publikationen folgte (Banaszkiewicz et al., 2009; Gangadhar et al., 2009; Letanneux et al., 2014; Pullman, 1998; Smits et al., 2014).

Die für das Zeichnen von zwei Spiralen erhobene Zeit ergab zwar unterschiedliche Werte zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant unterschiedlich. Eine Studie von Smits et. al (Smits et al., 2014) mit 10 PmIPS kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die PmIPS deutlich länger für das Einzeichnen einer Spirale benötigen, dies hielt jedoch der statistischen Signifikanzprüfung gleichermaßen nicht stand. Im Gegensatz dazu zeigten Banaszkiwicz et al. für eine Kohorte von 54 PmIPS einen statistisch signifikanten Unterschied (Banaszkiewicz et al., 2009). Somit ist zu spekulieren, dass PmIPS zwar länger für das Einzeichnen von Spiralen benötigen, dieser Unterschied jedoch gering ausgeprägt ist und vor dem Hintergrund einer hohen Varianz nur bei einer hohen Zahl an PmIPS ermittelt werden kann.

Die von Pullman (Pullman, 1998) entwickelte Formel für die ‚First Order Smoothness‘ berechnet die Genauigkeit, mit der eine Spirale gezeichnet wird. Wir analysierten die von den Probanden gezeichneten Spiralen mit Hilfe dieser Formel, konnten aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.

Mikrographie lässt sich einteilen in eine allgemeine Verringerung der Schreibamplitude und eine progressive Abnahme der Schreibamplitude während des Schreibprozesses (Graybiel, 2005; Thomas et al., 2017). Wir untersuchten ausschließlich die allgemeine Verringerung der Schreibamplitude.

So bestimmten wir die mittlere Höhe und Breite der geschriebenen ‚L’s der ‚elelel‘-Sequenzen als Korrelat einer eventuellen Mikrographie. In vorangegangenen Studien konnten sowohl für die Breite (Ma et al., 2013) als auch die Höhe (Rosenblum et al., 2013) Unterschiede zwischen PmIPS und gesunden Kontrollen festgestellt werden. Wir konnten weder für die Höhe noch für die Breite der ‚L’s ein signifikantes Ergebnis ermitteln. Zu diesem Ergebnis kamen auch Smits et. al (Smits et al., 2014).

Bei weiterhin heterogener Studienlage sollte eine geeignete Untersuchungsmethode ermittelt werden, um Mikrographie objektiv erheben zu können. Eine davon mag die gemischte Analyse von Höhe und Breite von geschriebenen Buchstaben sein (Wagle Shukla et al., 2012). Weitere Ansätze liegen darin, die Schreibkinetik genauer zu untersuchen (Thomas et al., 2017).

Gemäß einer Übersichtsarbeit wurden in 78% der Studien zur Mikrographie Unterschiede zwischen Gesunden und PmIPS bei der Berechnung der Schreibgeschwindigkeit gefunden (Gangadhar et al., 2009; Smits et al., 2014).

Die von uns ermittelten Geschwindigkeiten des geschriebenen Satzes und der geschriebenen ‚elelel’s, die als Maß für die Bradykinese erhoben wurden, zeigten sich jedoch ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

Die Gründe für den negativen Befund bleiben offen, wobei die Möglichkeit eines Publikationsbias für positive Ergebnisse zur Schreibgeschwindigkeit erwogen werden muss.

In einem explorativen Analyseschritt berechneten wir die Korrelationen zwischen den Messungen der Feinmotorik und der Propriozeption.

Die hierbei gefundenen Korrelationen sind zwar nachvollziehbar, hielten allerdings einer ausreichend konservativen statistischen Untermauerung nicht stand und wurden daher als koinzident gewertet.

Bei den durchgeführten Messungen mithilfe der **Transkraniellen Magnetstimulation** konnte kein signifikanter Unterschied zwischen PmIPS und Kontrollen festgestellt werden. Für RMT und AMT, die als Maß für die kortikale Erregbarkeit gelten, war auch in vorangegangenen Studien bei Parkinsonpatienten kein Unterschied zu Gesunden beschrieben worden, unabhängig von der eingenommenen dopaminergen Medikation (Abbruzzese et al., 1997; Cantello et al., 2002; Ridding et al., 1995; Strafella et al., 2000). Als weiteres Maß für die kortikale Erregbarkeit analysierten wir die in motorischer Ruhestellung des Muskels erzeugten MEP-Amplituden. Hierbei ergab sich bei IPS eine etwas geringere Amplitudengröße als bei gesunden Probanden (1,9 mV vs. 2,3 mV), ohne dass dieser Unterschied signifikant war. Eine andere Studie hatte hingegen eine erhöhte motorische Erregbarkeit in Ruhe auf der krankheitsführenden Seite bei Parkinsonpatienten mit ausgeprägtem Rigor berichtet (Cantello et al., 1991). Alle hier aufgeführten Vergleichsstudien hatten eine relativ geringe Teilnehmerzahl. Bei hohen interindividuellen Unterschieden (Wassermann, 2002) bei den Messungen der AMT, RMT und MEP-Amplituden werden jedoch höhere Fallzahlen oder eine Einteilung der PmIPS nach führenden Kardinalsymptomen benötigt, um signifikante Unterschiede zu demaskieren (Cantello et al., 2002).

Auch bei unserer Studie scheint die Fallzahl nicht ausreichend zu sein, um abschließende Aussagen über die erhobenen neurophysiologischen Parameter treffen zu können.

Zudem erhoben wir die PI, welche ein Maß für die Aktivierung motorischer inhibitorischer Bahnen im zentralen Nervensystem (ZNS) darstellt.

Während frühere Arbeiten bei PmIPS im medikamentösen OFF-Status auf der klinisch dominant betroffenen Seite eine verkürzte PI gezeigt hatten (Cantello et al., 1991; Nakashima et al., 1995; Priori et al., 1994), hatte im ON-Status kein signifikanter Unterschied bestanden (Nakashima et al., 1995; Priori et al., 1994). Übereinstimmend zeigte sich auch bei unseren Messungen, bei denen alle PmIPS im ON-Zustand untersucht wurden, dass zwischen PmIPS und Kontrollprobanden kein signifikanter Unterschied der PI nachweisbar war.

4.3 Ergebnisse der BIG-Gruppe im Zeitverlauf

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der LSVT-BIG-Therapie auf PmlPS hinsichtlich Propriozeption, MDS-UPDRS III, Lebensqualität und Feinmotorik untersucht.

Vorab muss hier auf Limitationen dieses Teils der Studie hingewiesen werden, die sich vor allem auf Grund einer schwierigen Rekrutierung ergaben. So konnten nicht die angestrebten 15, sondern nur 11 Patienten für die BIG-Gruppe gewonnen werden. Gründe für die schwierige Rekrutierung waren die teilweise ungesicherte Kostenübernahme der LSVT-BIG-Therapie durch die jeweiligen Krankenversicherungen und der erhöhte organisatorische Aufwand für die Patienten, die für die Physiotherapie täglich an einem Therapiezentrum vorstellig werden mussten. Desweiteren war der zeitliche Abstand zwischen der Einnahme einer dopaminergen Medikation und der Untersuchung nicht festgelegt. Zwar blieb die LÄD über die Untersuchungsstufen bei allen Patienten in etwa konstant – es ist aber nicht auszuschließen, dass variable zeitliche Abstände zur L-DOPA-Einnahme einen gewissen Einfluss auf die Outcome-Parameter hatten, wenngleich sich dieser Effekt bei insgesamt 11 Teilnehmern mutmaßlich mindestens teilweise relativiert.

In vorangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass propriozeptives Training einen positiven Einfluss auf die Symptomausprägung des IPS hat (Byblow et al., 2003; Herz et al., 2013; Ma et al., 2012; Picelli et al., 2014). Es gibt jedoch nach unserer Kenntnis keine Studie, die nach Anwendung der LSVT-BIG-Therapie misst, ob eine Verbesserung der Propriozeption stattgefunden hat. Entscheidend für die Arbeit sind dementsprechend die Untersuchungen der Propriozeption im Zeitverlauf mit der expliziten Frage, ob es zu einer propriozeptiven Rekalibrierung durch spezifisches propriozeptives Training im Rahmen der LSVT-BIG-Therapie kam.

Dafür wurden die Untersuchungen „LED“ und „PFEIL“ im Zeitverlauf, also vor (D1) und nach der Intervention (D2) und nach weiterem vierwöchigem „Follow-up“ (D3) betrachtet.

In den beiden LED-Untersuchungen (mit und ohne dt) konnten wir folgende Tendenz beobachten: Die BIG-Gruppe verbesserte sich sowohl an D2 als auch an D3 gegenüber D1. Die MANOVA ergab allerdings nur einen statistisch signifikanten Unterschied für die Messungen mit dt und einen Haupteffekt an D3, wobei die Messergebnisse unabhängig von der dt annähernd übereinstimmten.

Die Dual Task Aufgabe führt im Regelfall zu einer höheren Fehlerquote bei der Durchführung einer bewusst auszuführenden Aufgabe, wobei ein unbewusst also automatisiert durchgeführter Bewegungsablauf davon unbeeinträchtigt bleibt (Bayot et al., 2018; Braun & Julesz, 1998; Matthews et al., 2018).

Es kann also davon ausgegangen werden, dass sich der Effekt der LSVT-BIG-Therapie nicht nur auf eine bewusste Vergrößerung der fehlerhaft wahrgenommenen Amplitude beschränkt, sondern vor allem auch eine dauerhafte unbewusste Normalisierung der pathologischen Bewegungsmuster nach sich zieht und somit eine stattgefundene propriozeptive Rekalibrierung nahelegt.

Diese Beobachtungen lassen sich in den PFEIL-Untersuchungen replizieren. So konnten wir in der PFEIL-Untersuchung bei signifikanter MANOVA sowohl mit als auch ohne dt an D2 sowie und D3 in der Post-Hoc Analyse einen signifikanten Unterschied gegenüber D1 feststellen.

In der PFEIL-Untersuchung scheint sich also der Effekt der LSVT-BIG-Therapie stärker zu manifestieren, als in der LED-Untersuchung. In der LSVT-BIG-Therapie wird trainiert eine Bewegung intuitiv in ihrer Amplitude richtig abzuschätzen und dem entsprechend durchzuführen. Dabei sollen die beim IPS ursprünglich zu klein wahrgenommenen und umgesetzte Bewegungen wieder in der ursprünglichen Amplitude durchgeführt werden. Somit scheint die PFEIL-Untersuchung, die diesen kognitiven Prozess beinhaltet, geeigneter den propriozeptiven Therapieerfolg wiederzugeben.

Zudem ist festzustellen, dass sich der Effekt der LSVT-BIG-Therapie tendenziell mit der Zeit verfestigt und einen langanhaltenden Prozess im Bewegungsablauf bedingt. Dies lässt den Rückschluss zu, dass durch gezieltes Erlernen eine neuronale Umstrukturierung nach dem Prinzip der neuronalen Plastizität stattgefunden hat. Es kann spekuliert werden, dass die gezeigte propriozeptive Rekalibrierung im Bereich der Basalganglien stattfindet, indem sich dopaminerge Verbindungen reorganisieren. Diese These unterstützen Daten aus einer PET-Studie, welche für das Lee Silverman Voice Treatment (LSVT-LOUD), den logopädischen Vorgänger der LSVT-BIG-Therapie, durchgeführt wurde (Liotti et al., 2003). Es ist außerdem möglich, dass das Training die Wahrnehmung von sensomotorischem Input moduliert und somit auf einer kortikalen Ebene die fehlerhafte sensomotorische Integration ausgleicht. Hinweise dafür lieferten bereits Studien bei Patienten mit einem Hirninfarkt (Manganotti et al., 2002) oder bei Patienten mit einer Beinamputation (Chen et al., 1998).

Die Ergebnisse weisen somit darauf hin, dass durch ein spezifisches propriozeptives Training eine propriozeptive Rekalibrierung möglich ist, auch wenn wir momentan über die genauen neuronalen Prozesse nur spekulieren können.

Da eine direkte visuelle Kontrolle bei den propriozeptiven Aufgaben nicht gegeben war, sind die erhobenen Verbesserungen nicht durch einen Lerneffekt zu erklären. Es ist zu spekulieren, dass der beobachtete Effekt der LSVT-BIG-Therapie mit einer größeren Teilnehmerzahl in der BIG-Gruppe sich noch klarer in den Ergebnissen widerspiegeln würde.

Zudem könnte eine Untersuchung 16 Wochen nach Intervention weiteren Aufschluss geben, inwieweit eine länger anhaltende propriozeptive Rekalibrierung stattgefunden hat.

Im Hinblick auf die motorische Beeinträchtigung haben wir für den MDS-UPDRS III keinen signifikanten Unterschied in der MANOVA gefunden. Tendenziell zeigte die BIG-Gruppe jedoch eine Verbesserung des MDS-UPDRS III: Der motorische MDS-UPDRS Subscore der BIG-Gruppe verbesserte sich direkt nach der Therapie um etwa 4 Punkte und nach 8 Wochen um 4,6 Punkte.

Die Verbesserung um 4 Punkte nach 4 Wochen entspricht dabei dem errechneten Mittelwert von Ebersbach et al. , die ihre Messungen nach 16 und nicht nach 8 Wochen wiederholten (Ebersbach et al., 2010).

Es ist denkbar, dass sich eine Verbesserung der propriozeptiven Integration mit der Zeit verfestigt und sich eine dementsprechende klinisch messbare Verbesserung erst mit einer längeren Latenz einstellt. Demgegenüber verstärkt sich allerdings bei stärker betroffenen Patienten der signifikant positive Effekt der LSVT-BIG-Therapie auf den MDS-UPDRS III mit der Zeit nicht, sondern schwächt sich eher ab (Ueno et al., 2017). Farley et al. zeigten, dass der Effekt von LSVT-BIG-Training bei geringer betroffenen Patienten stärker ist (Farley & Koshland, 2005). Ebenso konnte bei einer geringeren Intensität des LSVT-BIG-Trainings ein kürzer anhaltender Effekt beobachtet werden (Ebersbach et al., 2015). Auch wenn also bei herabgesetzter Trainingsintensität und fortgeschrittener Erkrankung eine Verbesserung des MDS-UPDRS III durch die LSVT-BIG-Therapie möglich erscheint, muss für einen optimalen Therapieerfolg am ehesten das ursprüngliche Trainingsprotokoll beibehalten werden, und dieses von PmIPS, deren neurodegenerative Erkrankung noch nicht zu weit fortgeschritten ist absolviert werden, damit die postulierte propriozeptive Rekalibrierung im Sinne der neuronalen Plastizität stattfinden kann. Die meisten systematisch untersuchten physiotherapeutischen Interventionen zeigten vor allem einen kurzfristigen Erfolg. Die LSVT-BIG-Therapie hingegen scheint, im Rahmen der neuronalen Umstrukturierung, vor allem längerfristige positive Ergebnisse zu erzielen. Es sind jedoch weitere Studien nötig, um zu beurteilen, wie lange Effekte der LSVT-BIG-Therapie – in Abhängigkeit vom Ausmaß der expliziten Fortführung der Therapie – tatsächlich anhalten.

Um zu bestimmen, inwieweit die Lebensqualität der PmIPS durch die LSVT-BIG-Therapie beeinflusst wird, erhoben wir den PDQ-39-Fragebogen. In der BIG-Gruppe zeigte sich eine deutliche Verbesserung von 5,5 Punkten vom 1. zum 2. Termin und von 7,2 Punkten nach 8 Wochen. In der MANOVA ermittelten wir einen statistisch signifikanten Unterschied über den Zeitverlauf mit einem Haupteffekt an D2.

Wir gehen davon aus, dass zu dieser Verbesserung neben spezifischen Einflüssen der LSVT-BIG-Therapie auch unspezifische Trainingseffekte bei erhöhter physischer Aktivität (Camila Quel de Oliveira, 2017) und die größere soziale Zuwendung im Rahmen der Untersuchungstermine (DiNapoli et al., 2016) beigetragen haben.

Bei der „The Berlin LSVT BIG Study“ gaben die Patienten 12 Wochen nach angeleiteter LSVT-BIG-Therapie im Mittel eine Verbesserung der Lebensqualität um 3,5 Punkte an, im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch ohne statistische Signifikanz. (Ebersbach et al., 2010). Lebensqualität ist eine subjektive Empfindung, deren objektive Erhebung im Rahmen einer Studie deutlich erschwert ist. So ergeben sich allein schon durch die Teilnahme an einer Studie mit einem prospektiven Design verschiedene Einflussfaktoren, die zu einer verminderten Trennschärfe und Aussagekraft für die Erhebung von Lebensqualität durch einen Fragebogen führen (Blome & Augustin, 2015).

Bei den Untersuchungen der Feinmotorik zeigte sich zwar, dass die BIG-Gruppe eine Verbesserungstendenz im NLST aufwies; dieser Effekt hielt jedoch einer statistischen Prüfung nicht stand.

Andere Untersuchungen zur LSVT-BIG-Therapie haben meist keine feinmotorischen Messungen durchgeführt. Lediglich in einer Studie wurde gezeigt, dass bei einem Geschicklichkeitstest, dem „Box and Block Test“, eine signifikante Verbesserung nach BIG-Therapie vorlag (Ebersbach et al., 2015). Allerdings unterscheidet sich der „Box and Block Test“ stark von dem in unserer Studie durchgeführten NLST. Außerdem war in der genannten Studie die Teilnehmerzahl größer. Es kann also keine abschließende Aussage über Transfereffekte der LSVT-BIG-Therapie auf die feinmotorische Performanz getroffen werden.

5 Zusammenfassung

Beim idiopathischen Parkinson Syndrom (IPS) gewinnen nicht-motorische Symptome in Forschung und Klinik zunehmend an Bedeutung. So findet sich in der Literatur vermehrt Evidenz, dass die Propriozeption bei Patienten mit IPS (PmIPS) gestört ist. Verschiedene klinische und neuroanatomische Studien weisen darauf hin, dass es beim IPS zu einer fehlerhaften sensomotorischen Integration von propriozeptiven Informationen in den Basalganglien kommt. Zudem gibt es Hinweise, dass die passiv-sensible Wahrnehmung von Propriozeption pathologisch verändert ist. Außerdem wird vermutet, dass durch propriozeptives Training eine Verbesserung der Parkinsonsymptomatik erreicht werden kann. Ein spezielles Trainingsprogramm, die LSVT-BIG-Therapie, bei der gezielt trainiert wird, Bewegungen mit einer großen Amplitude durchzuführen, konnte motorische Symptome und Mobilität beim IPS effektiv verbessern.

In der vorliegenden Arbeit stellten wir folgende Hypothesen auf: Das IPS geht mit einer fehlerhaften sensomotorischen Integration von Propriozeption einher. Die afferente propriozeptive Wahrnehmung ist ebenfalls pathologisch verändert. Eine propriozeptive Rekalibrierung ist möglich, entsprechend der Theorie der neuronalen Plastizität.

Für die Überprüfung dieser Hypothesen schlossen wir 30 PmIPS und 15 gesunde Probanden in unsere Fall-Kontroll-Studie ein und führten eine Eingangsuntersuchung durch. 11 PmIPS absolvierten anschließend eine vierwöchige LSVT-BIG-Therapie. Die Folgeuntersuchungen fanden 4 und 8 Wochen nach der Eingangsuntersuchung statt.

Diese beinhalteten neuropsychologische Testungen, außerdem die Bestimmung der Lebensqualität, die Erhebung des motorischen Teils der Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS III), Untersuchungen zur Feinmotorik, die Durchführung einer diagnostischen Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) sowie Testverfahren zur Propriozeption, darunter sowohl Zeigerversuche, als auch die Bestimmung der Position einer Extremität, ohne visuelle Kontrolle.

Die Ergebnisse zeigten, dass die IPS-Gruppe gegenüber der gesunden Kontrollgruppe signifikant größere Zeigefehler machte, wohingegen die Bestimmung der Position einer Extremität in beiden Gruppen vergleichbar präzise möglich war. Zusätzlich zeigte eine von sieben Messungen der Feinmotorik einen signifikanten Unterschied zwischen PmIPS und Kontrollen. Die Messungen der TMS erbrachten hingegen keine signifikant messbaren Unterschiede zwischen den Gruppen.

In den Folgeuntersuchungen nach therapeutischer Intervention ergaben die Zeigebungen eine signifikante Verbesserung der BIG-Gruppe im Zeitverlauf. Die Untersuchungen zu Feinmotorik und MDS-UPDRS III ergaben zwar eine tendenzielle Verbesserung durch die LSVT-BIG-Therapie, waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die Lebensqualität der PmIPS in der BIG-Gruppe verbesserte sich signifikant nach Intervention.

Die Ergebnisse sprechen für die Hypothese der fehlerhaften propriozeptiven Integration beim Morbus Parkinson. Dies zeigte sich für aktive sensomotorische Tasks, nicht hingegen in der passiv-sensiblen propriozeptiven Testung.

Auch wenn weitere Studien mit größeren Kohorten benötigt werden, legt unsere Studie nahe, dass die LSVT-BIG-Therapie mit einer propriozeptiven Rekalibrierung einhergeht. Damit erklärt sich möglicherweise der nachhaltige Erfolg der Therapie.

6 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., Barone, P., Pagonabarraga, J., Allcock, L., Santangelo, G., Foltynie, T., Janvin, C., Larsen, J. P., Barker, R. A., & Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062-1069. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e>
- Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *24*(15), 2175-2186. <https://doi.org/10.1002/mds.22589>
- Abbruzzese, G., & Berardelli, A. (2003). Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord*, *18*(3), 231-240. <https://doi.org/10.1002/mds.10327>
- Abbruzzese, G., Marchese, R., & Trompetto, C. (1997). Sensory and motor evoked potentials in multiple system atrophy: A comparative study with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *12*(3), 315-321. <https://doi.org/10.1002/mds.870120309>
- Adamovich, S. V., Berkinblit, M. B., Hening, W., Sage, J., & Poizner, H. (2001). The interaction of visual and proprioceptive inputs in pointing to actual and remembered targets in Parkinson's disease. *Neuroscience*, *104*(4), 1027-1041.
- Almeida, Q. J., Frank, J. S., Roy, E. A., Jenkins, M. E., Spaulding, S., Patla, A. E., & Jog, M. S. (2005). An evaluation of sensorimotor integration during locomotion toward a target in Parkinson's disease. *Neuroscience*, *134*(1), 283-293. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.02.050>
- Andersen, P., & Soleng, A. F. (1998). Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses. *Brain Res Brain Res Rev*, *26*(2-3), 353-359.

- Ashton-Miller, J. A. W., Edward M.; Huston, Laura J.; Fry-Welch, Donna; (2001). (2001-05). Can proprioception really be improved by exercises? *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 9(3), 128-136. .
- Avanzino, L., Fiorio, M., & Conte, A. (2018). Actual and Illusory Perception in Parkinson's Disease and Dystonia: A Narrative Review. *Frontiers in neurology*, 9, 584-584. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00584>
- Ballard, P. A., Tetrud, J. W., & Langston, J. W. (1985). Permanent human parkinsonism due to 1 - methy 1-4 - phenyl - 1,2,3,6 - tetrahydropyridine (MPTP). *Seven cases*, 35(7), 949-949. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.7.949>
- Banaszkiewicz, K., Rudzinska, M., Bukowczan, S., Izvorski, A., & Szczudlik, A. (2009). Spiral drawing time as a measure of bradykinesia. *Neurol Neurochir Pol*, 43(1), 16-21.
- Barker, A. T., Freeston, I. L., Jalinous, R., & Jarratt, J. A. (1987). Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*, 20(1), 100-109.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet*, 325(8437), 1106-1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Bayot, M., Dujardin, K., Tard, C., Defebvre, L., Bonnet, C. T., Allart, E., & Delval, A. (2018). The interaction between cognition and motor control: A theoretical framework for dual-task interference effects on posture, gait initiation, gait and turning. *Neurophysiologie Clinique*, 48(6), 361-375. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.10.003>
- Bear, M. F., Cooper, L. N., & Ebner, F. F. (1987). A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science*, 237(4810), 42-48.

- Benke, T., Karner, E., & Delazer, M. (2013). FAB-D: German version of the Frontal Assessment Battery. *J Neurol*, *260*(8), 2066-2072.
<https://doi.org/10.1007/s00415-013-6929-8>
- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovin, H., Abeles, M., & Vaadia, E. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci*, *21*(1), 32-38.
- Bevan, M. D., Magill, P. J., Terman, D., Bolam, J. P., & Wilson, C. J. (2002). Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci*, *25*(10), 525-531.
- Biggins, C. A., Boyd, J. L., Harrop, F. M., Madeley, P., Mindham, R. H., Randall, J. I., & Spokes, E. G. (1992). A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *55*(7), 566-571.
- Blandini, F., & Armentero, M. T. (2014). Dopamine receptor agonists for Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs*, *23*(3), 387-410.
<https://doi.org/10.1517/13543784.2014.869209>
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, *232*(2), 331-356.
- Blome, C., & Augustin, M. (2015). Measuring Change in Quality of Life: Bias in Prospective and Retrospective Evaluation. *Value in Health*, *18*(1), 110-115.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.10.007>
- Bouça-Machado, R., Venturelli, M., Tinazzi, M., Schena, F., & Ferreira, J. (2020). Treating Patients Like Athletes: Sports Science Applied to Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00228>
- Braak, H., & Braak, E. (2000). Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *247*(2), 113-110. <https://doi.org/10.1007/PL00007758>

- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging, 24*(2), 197-211.
- Braun, J., & Julesz, B. (1998). Withdrawing attention at little or no cost: Detection and discrimination tasks [journal article]. *Perception & Psychophysics, 60*(1), 1-23. <https://doi.org/10.3758/bf03211915>
- Brown, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: Relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders, 18*(4), 357-363. <https://doi.org/10.1002/mds.10358>
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1991). Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain, 114* (Pt 1A), 215-231.
- Buddhala, C., Loftin, S. K., Kuley, B. M., Cairns, N. J., Campbell, M. C., Perlmutter, J. S., & Kotzbauer, P. T. (2015). Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology, 2*(10), 949-959. <https://doi.org/10.1002/acn3.246>
- Buhmann, C., Glauche, V., Sturenburg, H. J., Oechsner, M., Weiller, C., & Buchel, C. (2003). Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain, 126*(Pt 2), 451-461.
- Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). CORTICAL PLASTICITY: From Synapses to Maps. *Annual Review of Neuroscience, 21*(1), 149-186. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.149>
- Burini, D., Farabollini, B., Iacucci, S., Rimatori, C., Riccardi, G., Capecci, M., Provinciali, L., & Ceravolo, M. G. (2006). A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease. *Eura Medicophys, 42*(3), 231-238.

- Burns, R. S., Chiueh, C. C., Markey, S. P., Ebert, M. H., Jacobowitz, D. M., & Kopin, I. J. (1983). A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *80*(14), 4546-4550.
- Byblow, W. D., Lewis, G. N., & Stinear, J. W. (2003). Effector-specific visual information influences kinesthesia and reaction time performance in Parkinson's disease. *J Mot Behav*, *35*(2), 99-107. <https://doi.org/10.1080/00222890309602125>
- Camila Quel de Oliveira, K. R., James Middleton, Lysanne de Jong, and Glen M. Davis. (2017). Effects of Activity-Based Therapy Interventions on Mobility, Independence, and Quality of Life for People with Spinal Cord Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurotrauma*, *34*(9), 1726-1743. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4558>
- Candy, J. M., Perry, R. H., Perry, E. K., Irving, D., Blessed, G., Fairbairn, A. F., & Tomlinson, B. E. (1983). Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci*, *59*(2), 277-289.
- CANTELLI, #160, R., GIANELLI, #160, M., CIVARDI, #160, C., MUTANI, #160, & R. (1992). *Magnetic brain stimulation : the silent period after the motor evoked potential* (Vol. 42). Lippincott Williams & Wilkins.
- Cantello, R., Gianelli, M., Bettucci, D., Civardi, C., De Angelis, M. S., & Mutani, R. (1991). Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*, *41*(9), 1449-1456.
- Cantello, R., Tarletti, R., & Civardi, C. (2002). Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Research Reviews*, *38*(3), 309-327. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00158-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00158-8)

- Carey, L. M., Oke, L. E., & Matyas, T. A. (1996). Impaired limb position sense after stroke: a quantitative test for clinical use. *Arch Phys Med Rehabil*, 77(12), 1271-1278.
- Chaudhuri, K. R. (2001). Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol*, 14(4), 505-511.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H., & National Institute for Clinical, E. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235-245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- Chen, R., Corwell, B., Yaseen, Z., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1998). Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci*, 18(9), 3443-3450.
- Classen, J., Liepert, J., Wise, S. P., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1998). Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol*, 79(2), 1117-1123.
- Conte, A., Khan, N., Defazio, G., Rothwell, J. C., & Berardelli, A. (2013). Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 9(12), 687-697. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.224>
- Conway, K. A., Harper, J. D., & Lansbury, P. T. (1998). Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat Med*, 4(11), 1318-1320. <https://doi.org/10.1038/3311>
- Daneshvar, P., Ghasemi, G., Zolaktaf, V., & Karimi, M. T. (2019). Comparison of the Effect of 8-Week Rebound Therapy-Based Exercise Program and Weight-Supported Exercises on the Range of Motion, Proprioception, and the Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. *International journal of preventive medicine*, 10, 131-131. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_527_18

- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 281-285.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-V](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-V)
- Desmurget, M., Grafton, S. T., Vindras, P., Grea, H., & Turner, R. S. (2004). The basal ganglia network mediates the planning of movement amplitude. *Eur J Neurosci*, *19*(10), 2871-2880. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03395.x>
- Deuschl, G., Oertel, W., & Reichmann, H. (2016). *S3 Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Retrieved 14.05.2020 from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf
- Dibble, L. E., Hale, T. F., Marcus, R. L., Droge, J., Gerber, J. P., & LaStayo, P. C. (2006). High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord*, *21*(9), 1444-1452.
<https://doi.org/10.1002/mds.20997>
- DiNapoli, E. A., Scogin, F., Bryant, A. N., Sebastian, S., & Mundy, M. J. (2016). Effect of individualized social activities on quality of life among older adults with mild to moderate cognitive impairment in a geriatric psychiatry facility. *Aging & Mental Health*, *20*(3), 262-270. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1008990>
- Djaldetti, R., Shifrin, A., Rogowski, Z., Sprecher, E., Melamed, E., & Yarnitsky, D. (2004). Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, *62*(12), 2171-2175.
- Doppler, K., Ebert, S., Üçeyler, N., Trenkwalder, C., Ebentheuer, J., Volkmann, J., & Sommer, C. (2014). Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathologica*, *128*(1), 99-109.
<https://doi.org/10.1007/s00401-014-1284-0>

- Doppler, K., Jentschke, H.-M., Schulmeyer, L., Vadasz, D., Janzen, A., Luster, M., Höffken, H., Mayer, G., Brumberg, J., Booij, J., Musacchio, T., Klebe, S., Sittig-Wiegand, E., Volkmann, J., Sommer, C., & Oertel, W. H. (2017). Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease [journal article]. *Acta Neuropathologica*, *133*(4), 535-545. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1684-z>
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kieburtz, K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A. and Tanner, C.M. . (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. . *Neurology*, *68*, 384-386.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621-1626.
- Earhart, G. M., Cavanaugh, J. T., Ellis, T., Ford, M. P., Foreman, K. B., & Dibble, L. (2011). The 9-hole PEG test of upper extremity function: average values, test-retest reliability, and factors contributing to performance in people with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther*, *35*(4), 157-163. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e318235da08>
- Ebersbach, G., Ebersbach, A., Edler, D., Kaufhold, O., Kusch, M., Kupsch, A., & Wissel, J. (2010). Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT(R)BIG study. *Mov Disord*, *25*(12), 1902-1908. <https://doi.org/10.1002/mds.23212>
- Ebersbach, G., Grust, U., Ebersbach, A., Wegner, B., Gandor, F., & Kuhn, A. A. (2015). Amplitude-oriented exercise in Parkinson's disease: a randomized study comparing LSVT-BIG and a short training protocol. *J Neural Transm (Vienna)*, *122*(2), 253-256. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1245-8>
- 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.
- Elbaz, A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., ... Rocca, W. A. . (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55(1), 25-31.
- Evers, L. J. W., Krijthe, J. H., Meinders, M. J., Bloem, B. R., & Heskes, T. M. (2019). Measuring Parkinson's disease over time: The real-world within-subject reliability of the MDS-UPDRS. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.27790>
- 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.
<https://doi.org/10.1007/s00221-005-0179-7>
- Feldman, D. E. (2000). Timing-Based LTP and LTD at Vertical Inputs to Layer II/III Pyramidal Cells in Rat Barrel Cortex. *Neuron*, 27(1), 45-56.
[https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00008-8](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00008-8)
- Fenelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123 (Pt 4), 733-745.
- Feys, P., Lamers, I., Francis, G., Benedict, R., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., & Rudick, R. (2017). The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 23(5), 711-720.
<https://doi.org/10.1177/1352458517690824>
- Flash, T., Inzelberg, R., Schechtman, E., & Korczyn, A. D. (1992). Kinematic analysis of upper limb trajectories in Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 118(2), 215-226. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-4886\(92\)90038-R](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-4886(92)90038-R)

- Foley, J. A., Kaschel, R., & Sala, S. D. (2013). Dual task performance in Parkinson's disease. *Behav Neurol*, 27(2), 183-191. <https://doi.org/10.3233/BEN-110238>
- Fox, C., Ebersbach, G., Ramig, L., & Sapir, S. (2012). LSVT LOUD and LSVT BIG: Behavioral Treatment Programs for Speech and Body Movement in Parkinson Disease. *Parkinsons Dis*, 2012, 391946. <https://doi.org/10.1155/2012/391946>
- 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. <https://doi.org/10.1002/mds.22491>
- Frischer, M. (1989). Voluntary vs autonomous control of repetitive finger tapping in a patient with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 27(10), 1261-1266. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0028-3932\(89\)90038-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0028-3932(89)90038-9)
- Gangadhar, G., Joseph, D., Srinivasan, A. V., Subramanian, D., Shivakeshavan, R. G., Shobana, N., & Chakravarthy, V. S. (2009). A computational model of Parkinsonian handwriting that highlights the role of the indirect pathway in the basal ganglia. *Human Movement Science*, 28(5), 602-618. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.humov.2009.07.008>
- Gasser, A. I., Calabrese, P., Kalbe, E., Kessler, J., & Rossier, P. (2016). Cognitive screening in Parkinson's disease: Comparison of the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) with 3 other short scales. *Rev Neurol (Paris)*, 172(2), 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.08.004>
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 56(1), 33-39.

- Gerlach, M., Reichmann, H., Riederer, P. (2007a). Hypothesen zur molekularen und zellulären Pathogenese der Parkinson-Krankheit. In *Die Parkinson-Krankheit Grundlagen, Klinik, Therapie* (pp. 137-162). Springer Verlag/Wien.
- Gerlach, M., Reichmann, H., Riederer, P. (2007b). Konzepte zur Funktion und Dysfunktion der Basalganglien bei der Parkinson-Erkrankung. In *Die Parkinson-Krankheit Grundlagen, Klinik, Therapie* (pp. 72-79). Springer-Verlag/Wien.
- Ghez, C., Gordon, J., & Ghilardi, M. F. (1995). Impairments of reaching movements in patients without proprioception. II. Effects of visual information on accuracy. *J Neurophysiol*, *73*(1), 361-372.
- Glickstein, M. (2000). How are visual areas of the brain connected to motor areas for the sensory guidance of movement? *Trends Neurosci*, *23*(12), 613-617.
- Goble, D. J., Coxon, J. P., Wenderoth, N., Van Impe, A., & Swinnen, S. P. (2009). Proprioceptive sensibility in the elderly: Degeneration, functional consequences and plastic-adaptive processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *33*(3), 271-278.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.012>
- Grant, A. C., Fernandez, R., Shilian, P., Yanni, E., & Hill, M. A. (2006). Tactile spatial acuity differs between fingers: A study comparing two testing paradigms [journal article]. *Perception & Psychophysics*, *68*(8), 1359-1362.
<https://doi.org/10.3758/bf03193734>
- Graybiel, A. M. (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neurobiol*, *15*(6), 638-644. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.006>
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jennum, P., Jordanova, A., Jonsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., Lieb, R., Linde, M., Ljungcrantz, C., Maercker, A., Melin, B., Moscarelli, M., Musayev, A., Norwood, F., Preisig, M., Pugliatti, M., Rehm, J., Salvador-Carulla,

- L., Schlehofer, B., Simon, R., Steinhausen, H. C., Stovner, L. J., Vallat, J. M., Van den Bergh, P., van Os, J., Vos, P., Xu, W., Wittchen, H. U., Jonsson, B., Olesen, J., & Group, C. D. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(10), 718-779.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>
- Hardy, J., Cai, H., Cookson, M. R., Gwinn-Hardy, K., & Singleton, A. (2006). Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Annals of Neurology*, *60*(4), 389-398.
<https://doi.org/10.1002/ana.21022>
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Heremans, E., Nieuwboer, A., Feys, P., Vercruyssen, S., Vandenberghe, W., Sharma, N., & Helsen, W. F. (2012). External cueing improves motor imagery quality in patients with Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair*, *26*(1), 27-35.
<https://doi.org/10.1177/1545968311411055>
- Herz, N. B., Mehta, S. H., Sethi, K. D., Jackson, P., Hall, P., & Morgan, J. C. (2013). Nintendo Wii rehabilitation ("Wii-hab") provides benefits in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *19*(11), 1039-1042.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.014>
- Hess, G., & Donoghue, J. P. (1994). Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol*, *71*(6), 2543-2547.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism [10.1212/WNL.17.5.427]. *Neurology*, *17*(5), 427.
- Hornykiewicz, O., & Kish, S. J. (1987). Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Advances in neurology*, *45*, 19-34.

- Jackson, S. R., Jackson, G. M., Harrison, J., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). The internal control of action and Parkinson's disease: a kinematic analysis of visually-guided and memory-guided prehension movements. *Exp Brain Res*, *105*(1), 147-162.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*(4), 368-376.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Javitch, J. A., D'Amato, R. J., Strittmatter, S. M., & Snyder, S. H. (1985). Parkinsonism-inducing neurotoxin, N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *82*(7), 2173-2177.
- Jellinger, K. (1988). The pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *51*(4), 540-543.
- Jellinger, K. A. (1999). Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl*, *56*, 1-29.
- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., & Hyman, N. (1997). The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*, *26*(5), 353-357.
- Jobst, E. E., Melnick, M. E., Byl, N. N., Dowling, G. A., & Aminoff, M. J. (1997). Sensory perception in parkinson disease. *Archives of Neurology*, *54*(4), 450-454.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550160080020>
- Kaji, R. (2001). Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J Med Invest*, *48*(3-4), 142-146.

- Kaji, R., Urushihara, R., Murase, N., Shimazu, H., & Goto, S. (2005). Abnormal sensory gating in basal ganglia disorders. *J Neurol*, *252 Suppl 4*, IV13-IV16. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-4004-9>
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H.-U., Dodel, R., Otto, J., Ebersbach, G., & Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & Related Disorders*, *14*(2), 93-101. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.008>
- King, L. K., Almeida, Q. J., & Ahonen, H. (2009). Short-term effects of vibration therapy on motor impairments in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, *25*(4), 297-306. <https://doi.org/10.3233/NRE-2009-0528>
- Klockgether, T., & Dichgans, J. (1994). Visual control of arm movement in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *9*(1), 48-56. <https://doi.org/10.1002/mds.870090108>
- Konczak, J., Corcos, D. M., Horak, F., Poizner, H., Shapiro, M., Tuite, P., Volkmann, J., & Maschke, M. (2009). Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *J Mot Behav*, *41*(6), 543-552. <https://doi.org/10.3200/35-09-002>
- Konczak, J., Krawczewski, K., Tuite, P., & Maschke, M. (2007). The perception of passive motion in Parkinson's disease [journal article]. *Journal of Neurology*, *254*(5), 655. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0426-2>
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., LeBas, J. F., Benabid, A. L., & Pollak, P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, *349*(20), 1925-1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035275>
- Letanneux, A., Danna, J., Velay, J. L., Viallet, F., & Pinto, S. (2014). From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. *Mov Disord*, *29*(12), 1467-1475. <https://doi.org/10.1002/mds.25990>

- Li, F., Harmer, P., Fitzgerald, K., Eckstrom, E., Stock, R., Galver, J., Maddalozzo, G., & Batya, S. S. (2012). Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, *366*(6), 511-519.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107911>
- Lim, S.-Y., & Lang, A. E. (2010). The nonmotor symptoms of Parkinson's disease—An overview. *Movement Disorders*, *25*(S1), S123-S130.
<https://doi.org/10.1002/mds.22786>
- Liotti, M., Ramig, L. O., Vogel, D., New, P., Cook, C. I., Ingham, R. J., Ingham, J. C., & Fox, P. T. (2003). Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*, *60*(3), 432-440.
<https://doi.org/10.1212/wnl.60.3.432>
- Ma, H.-I., Hwang, W.-J., Chang, S.-H., & Wang, T.-Y. (2013). Progressive micrographia shown in horizontal, but not vertical, writing in Parkinson's disease. *Behavioural neurology*, *27*(2), 169-174. <https://doi.org/10.3233/BEN-120285>
- Ma, H. I., Hwang, W. J., Wang, C. Y., Fang, J. J., Leong, I. F., & Wang, T. Y. (2012). Trunk-arm coordination in reaching for moving targets in people with Parkinson's disease: comparison between virtual and physical reality. *Hum Mov Sci*, *31*(5), 1340-1352. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2011.11.004>
- Manganotti, P., Patuzzo, S., Cortese, F., Palermo, A., Smania, N., & Fiaschi, A. (2002). Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol*, *113*(6), 936-943.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Alvarez-Sanchez, M., Arakaki, T., Bergareche-Yarza, A., Chade, A., Garretto, N., Gershanik, O., Kurtis, M. M., Martinez-Castrillo, J. C., Mendoza-Rodriguez, A., Moore, H. P., Rodriguez-Violante, M., Singer, C., Tilley, B. C., Huang, J., Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (2013). Expanded and independent validation of the Movement Disorder

- Society–Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *Journal of Neurology*, 260(1), 228-236. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6624-1>
- Maschke, M., Gomez, C. M., Tuite, P. J., & Konczak, J. (2003). Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain*, 126(Pt 10), 2312-2322. <https://doi.org/10.1093/brain/awg230>
- Mathiowetz, V., Weber, K., Kashman, N., & Volland, G. (1985). Adult Norms for the Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity. *The Occupational Therapy Journal of Research*, 5(1), 24-38. <https://doi.org/doi:10.1177/153944928500500102>
- Matthews, J., Schröder, P., Kaunitz, L., Boxtel, J. J. A. v., & Tsuchiya, N. (2018). Conscious access in the near absence of attention: critical extensions on the dual-task paradigm. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1755), 20170352. <https://doi.org/doi:10.1098/rstb.2017.0352>
- Mhyre, T. R., Boyd, J. T., Hamill, R. W., & Maguire-Zeiss, K. A. (2012). Parkinson’s Disease. *Sub-cellular biochemistry*, 65, 389-455. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5416-4_16
- Millage, B., Vesey, E., Finkelstein, M., & Anheluk, M. (2017). Effect on Gait Speed, Balance, Motor Symptom Rating, and Quality of Life in Those with Stage I Parkinson's Disease Utilizing LSVT BIG(R). *Rehabil Res Pract*, 2017, 9871070. <https://doi.org/10.1155/2017/9871070>
- Miyasaki, J. M., Martin, W., Suchowersky, O., Weiner, W. J., & Lang, A. E. (2002). Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 58(1), 11-17.
- Mongeon, D., Blanchet, P., & Messier, J. (2009). Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing. *Neuroscience*, 158(2), 426-440. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.10.013>

- Moore, D. J., West, A. B., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2005). MOLECULAR PATHOPHYSIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 57-87. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135718>
- Moustafa, A. A., Chakravarthy, S., Phillips, J. R., Gupta, A., Keri, S., Polner, B., Frank, M. J., & Jahanshahi, M. (2016). Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 727-740. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.010>
- Nakashima, K., Wang, Y., Shimoda, M., Sakuma, K., & Takahashi, K. (1995). Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 130(2), 209-214.
- Nerius, M., Fink, A., & Doblhammer, G. (2016). Parkinson's disease in Germany: Prevalence and incidence based on health claims data. *Acta neurologica Scandinavica*, 136. <https://doi.org/10.1111/ane.12694>
- Nolano, M., Provitera, V., Estraneo, A., Selim, M. M., Caporaso, G., Stancanelli, A., Saltalamacchia, A. M., Lanzillo, B., & Santoro, L. (2008). Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*, 131(Pt 7), 1903-1911. <https://doi.org/10.1093/brain/awn102>
- Nudo, R. J., Milliken, G. W., Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1996). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*, 16(2), 785-807.
- O'Shea, S., Morris, M. E., & Iansek, R. (2002). Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks. *Phys Ther*, 82(9), 888-897.
- O'Suilleabhain, P., Bullard, J., & Dewey, R. B. (2001). Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 71(5), 607-610. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.5.607>

- Oertel W, D. G., Poewe W. (2012). *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Thieme Verlag.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
[https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Ostergaard, K., Sunde, N., & Dupont, E. (2002). Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord*, *17*(4), 693-700. <https://doi.org/10.1002/mds.10188>
- Oxford Grice, K., Vogel, K. A., Le, V., Mitchell, A., Muniz, S., & Vollmer, M. A. (2003). Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *Am J Occup Ther*, *57*(5), 570-573.
- Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L. G., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., & Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol*, *74*(3), 1037-1045.
- Pfann, K. D., Buchman, A. S., Comella, C. L., & Corcos, D. M. (2001). Control of movement distance in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *16*(6), 1048-1065.
- Pfeiffer, R. F. (2012). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, *12*(6), 697-706. <https://doi.org/10.1586/ern.12.17>
- Picard, N., & Strick, P. L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*, *6*(3), 342-353.
- Picelli, A., Melotti, C., Origano, F., Waldner, A., Fiaschi, A., Santilli, V., & Smania, N. (2012). Robot-assisted gait training in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*, *26*(4), 353-361.
<https://doi.org/10.1177/1545968311424417>

- Picelli, A., Tamburin, S., Passuello, M., Waldner, A., & Smania, N. (2014). Robot-assisted arm training in patients with Parkinson's disease: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil*, *11*, 28. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-28>
- Playford, E. D., Jenkins, I. H., Passingham, R. E., Nutt, J., Frackowiak, R. S., & Brooks, D. J. (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*, *32*(2), 151-161. <https://doi.org/10.1002/ana.410320206>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(12), 1591-1601. <https://doi.org/doi:10.1002/mds.26424>
- Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, M., Accornero, N., & Manfredi, M. (1994). Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain*, *117* (Pt 2), 317-323.
- Pullman, S. L. (1998). Spiral analysis: a new technique for measuring tremor with a digitizing tablet. *Mov Disord*, *13 Suppl 3*, 85-89.
- Putzki, N., Stude, P., Konczak, J., Graf, K., Diener, H.-C., & Maschke, M. (2006). Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Movement Disorders*, *21*(6), 754-760. <https://doi.org/10.1002/mds.20799>
- Ramig, L. O., Countryman, S., O'Brien, C., Hoehn, M., & Thompson, L. (1996). Intensive speech treatment for patients with Parkinson's disease: short-and long-term comparison of two techniques. *Neurology*, *47*(6), 1496-1504.

- Ramig, L. O., Countryman, S., Thompson, L. L., & Horii, Y. (1995). Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson disease. *J Speech Hear Res*, *38*(6), 1232-1251.
- Rascol, O., Sabatini, U., Brefel, C., Fabre, N., Rai, S., Senard, J. M., Celsis, P., Viallard, G., Montastruc, J. L., & Chollet, F. (1998). Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain*, *121* (Pt 3), 527-533.
- Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(2), 183-189.
<https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Ridding, M. C., Inzelberg, R., & Rothwell, J. C. (1995). Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *37*(2), 181-188. <https://doi.org/10.1002/ana.410370208>
- Robakis, D., & Fahn, S. (2015). Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson's Disease [journal article]. *CNS Drugs*, *29*(6), 433-441.
<https://doi.org/10.1007/s40263-015-0249-8>
- Rocha, J.-F., Sicard, É., Fauchoux, N., Falcão, A., Santos, A., Loureiro, A. I., Pinto, R., Bonifácio, M. J., Nunes, T., Almeida, L., & Soares-da-Silva, P. (2017). Effect of opicapone multiple-dose regimens on levodopa pharmacokinetics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *83*(3), 540-553.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13156>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, *8*(12), 1128-1139.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)

- Roick, H., von Giesen, H. J., & Benecke, R. (1993). On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects [journal article]. *Experimental Brain Research*, *94*(3), 489-498.
<https://doi.org/10.1007/bf00230207>
- Rosenblum, S., Samuel, M., Zlotnik, S., Erikh, I., & Schlesinger, I. (2013). Handwriting as an objective tool for Parkinson's disease diagnosis. *Journal of Neurology*, *260*(9), 2357-2361. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6996-x>
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P. B., George, M. S., Hallett, M., Lefaucheur, J. P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., Rothwell, J. C., Siebner, H. R., Ugawa, Y., Walsh, V., & Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, *126*(6), 1071-1107.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
- Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Dick, J. P., & Marsden, C. D. (1987). Some experiences of techniques for stimulation of the human cerebral motor cortex through the scalp. *Neurosurgery*, *20*(1), 156-163.
- Ruiz, P. J. G., Catalán, M. J., & Carril, J. M. F. (2011). Initial Motor Symptoms of Parkinson Disease. *The Neurologist*, *17*, S18-S20.
<https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31823966b4>
- Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Colonnese, C., Bozzao, L., Berry, I., Montastruc, J. L., Chollet, F., & Rascol, O. (2000). Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain*, *123* (Pt 2), 394-403.

- San Luciano, M., Wang, C., Ortega, R. A., Yu, Q., Boschung, S., Soto-Valencia, J., Bressman, S. B., Lipton, R. B., Pullman, S., & Saunders-Pullman, R. (2016). Digitized Spiral Drawing: A Possible Biomarker for Early Parkinson's Disease. *PLOS ONE*, *11*(10), e0162799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162799>
- Schneider, J. S., Diamond, S. G., & Markham, C. H. (1986). Deficits in orofacial sensorimotor function in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *19*(3), 275-282. <https://doi.org/10.1002/ana.410190309>
- Shin, H. W., Kang, S. Y., & Sohn, Y. H. (2005). Dopaminergic influence on disturbed spatial discrimination in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *20*(12), 1640-1643. <https://doi.org/10.1002/mds.20642>
- Simuni, T., & Sethi, K. (2008). Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *64*(S2), S65-S80. <https://doi.org/10.1002/ana.21472>
- Smits, E. J., Tolonen, A. J., Cluitmans, L., van Gils, M., Conway, B. A., Zietsma, R. C., Leenders, K. L., & Maurits, N. M. (2014). Standardized handwriting to assess bradykinesia, micrographia and tremor in Parkinson's disease. *PLOS ONE*, *9*(5), e97614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097614>
- Sollmann, N., Hauck, T., Obermüller, T., Hapfelmeier, A., Meyer, B., Ringel, F., & Krieg, S. M. (2013). Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor policis brevis muscle [journal article]. *BMC Neuroscience*, *14*(1), 94. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-94>
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., & Toga, A. W. (2004). Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *Neuroscientist*, *10*(4), 372-392. <https://doi.org/10.1177/1073858404263960>
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). [alpha]-Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, *388*(6645), 839-840.

- Stiasny-Kolster, K., Doerr, Y., Möller, J. C., Höffken, H., Behr, T. M., Oertel, W. H., & Mayer, G. (2005). Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for α -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, *128*(1), 126-137. <https://doi.org/10.1093/brain/awh322>
- Strafella, A. P., Valzania, F., Nasseti, S. A., Tropeani, A., Bisulli, A., Santangelo, M., & Tassinari, C. A. (2000). Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clinical Neurophysiology*, *111*(7), 1198-1202. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00316-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00316-3)
- Thomas, M., Lenka, A., & Kumar Pal, P. (2017). Handwriting Analysis in Parkinson's Disease: Current Status and Future Directions. *Movement disorders clinical practice*, *4*(6), 806-818. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12552>
- Thompson, S. M. (2000). Synaptic plasticity: Building memories to last. *Curr Biol*, *10*(6), R218-221.
- Tolleson, C. M., & Fang, J. Y. (2013). Advances in the mechanisms of Parkinson's disease. *Discov Med*, *15*(80), 61-66.
- Tomlinson, C. L., Herd, C. P., Clarke, C. E., Meek, C., Patel, S., Stowe, R., Deane, K. H., Shah, L., Sackley, C. M., Wheatley, K., & Ives, N. (2014). Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Syst Rev*(6), CD002815. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002815.pub2>
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., Shah, L., Sackley, C., Deane, K. H., Wheatley, K., & Ives, N. (2012). Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *345*, e5004. <https://doi.org/10.1136/bmj.e5004>

- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 25*(15), 2649-2653. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>
- Toni, N., Buchs, P. A., Nikonenko, I., Bron, C. R., & Muller, D. (1999). LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature, 402*(6760), 421-425. <https://doi.org/10.1038/46574>
- Ueno, T., Sasaki, M., Nishijima, H., Funamizu, Y., Kon, T., Haga, R., Arai, A., Suzuki, C., Nunomura, J.-i., Baba, M., & Tomiyama, M. (2017). LSVT-BIG Improves UPDRS III Scores at 4 Weeks in Parkinson's Disease Patients with Wearing Off: A Prospective, Open-Label Study. *Parkinson's Disease, 2017*, 4, Article 8130140. <https://doi.org/10.1155/2017/8130140>
- van Hilten, J. J., van Eerd, A. A., Wagemans, E. A. H., Middelkoop, H. A. M., & Roos, R. A. C. (1998). Bradykinesia and hypokinesia in Parkinson's disease: what's in a name? [journal article]. *Journal of Neural Transmission, 105*(2), 229-237. <https://doi.org/10.1007/s007020050051>
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., & Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology, 15*(4), 473-490. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>
- Wagle Shukla, A., Ounpraseuth, S., Okun, M. S., Gray, V., Schwankhaus, J., & Metzger, W. S. (2012). Micrographia and related deficits in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMJ Open, 2*(3), e000628. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000628>
- Wassermann, E. M. (2002). Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol, 113*(7), 1165-1171.

- Werner Poewe, O. R., Cristina Sampaio, and Glenn T. Stebbins. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders*, 18(7), 738-750. <https://doi.org/10.1002/mds.10473>
- Weyh, T., & Siebner, H. R. (2007). Hirnstimulation — Technische Grundlagen. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (pp. 17-26). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71905-2_2
- Wichmann, T., & Dostrovsky, J. O. (2011). Pathological basal ganglia activity in movement disorders. *Neuroscience*, 198, 232-244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.048>
- Wooten, G., Currie, L., Bovbjerg, V., Lee, J., & Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(4), 637-639. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.020982>

7 Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Klassifikation der Parkinson Syndrome (Deuschl et al., 2016)

Tabelle 2: Mögliche molekulare Mechanismen bei der Entstehung des IPS

Tabelle 3: Gruppen nach Anzahl, Geschlecht und Alter

Tabelle 4: BIG-Gruppe nach Anzahl, Geschlecht und Alter

Tabelle 5: Demographische Daten

Tabelle 6: Ergebnisse des Händigkeitsfragebogens und der neuropsychologischen Untersuchungen

Tabelle 7: Ergebnisse der Feinmotorik, IPS-Gruppe vs. gesunde Kontrollen

Tabelle 8: Ergebnisse der TMS-Untersuchungen, IPS-Gruppe vs. gesunde Kontrollen

Tabelle 9: Korrelationen zwischen Propriozeption, MDS-UPDRS III und Feinmotorik, IPS-Gruppe

8 Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Neuroanatomie, Neurochemie und Pathofunktion der motorischen Schleife bei der Parkinson-Krankheit

Abbildung 2: Flussdiagramm zum Aufbau und Ablauf der Studie

Abbildung 3A: Propriometer mit Testperson, Untersucherseite

Abbildung 3B: Propriometer von Probandenseite

Abbildung 4: Mittlere Pfeillänge

Abbildung 5: Beispiel einer eingezeichneten Spirale einer PmIPS

Abbildung 6: Beispiel eines geschriebenen Satzes einer PmIPS

Abbildung 7: Beispiel von geschriebenen „elelel’s einer PmIPS

Abbildung 8: Winkelfehler im LED-Test, IPS-Gruppe vs. gesunde Kontrollen

Abbildung 9: Winkelfehler im PFEILE-Test, IPS-Gruppe vs. gesunde Kontrollen

Abbildung 10: Winkelfehler der BIG-Gruppe im LED-Test an D1, D2 und D3 ohne (-dt) und mit dt (+dt)

Abbildung 11: Winkelfehler der BIG-Gruppe im PFEILE-Test an D1, D2 und D3 ohne (-dt) und mit dt (+dt)

Abbildung 12: MDS-UPDRS III der BIG-Gruppe an D1, D2 und D3

Abbildung 13: PDQ-39 der BIG-Gruppe an D1, D2 und D3

Abbildung 14: NLST der BIG-Gruppe an D1, D2 und D3

9 Abkürzungsverzeichnis

AMT = engl. Active Motor Threshold

AP = Aktionspotential

APB = M. abductor pollicis brevis

ATP = Adenosinriphosphat

BIG = LSVT-BIG-Therapie Gruppe

D1 = Untersuchungstermin 1

D2 = Untersuchungstermin 2

D3 = Untersuchungstermin 3

DA = Dopamin

D_{Ag} = Dopaminagonisten

dt = dual task

ED = Erkrankungsdauer

EPMS = Extrapiramidalmotorische Störungen

FAB = Frontal lobe Assessment Battery

FoSm = First order Smoothness

GABA = γ -Aminobuttersäure

Glu = Glutamat

GPi = Globus Pallidus Pars interna

GPI = Globus pallidus pars lateralis

GPM = Globus pallidus pars medialis

Hz = Hertz

IPS = Idiopathisches Parkinson Syndrom
LÄD = Levodopa Äquivalenz Dosis
LED-Test = Ansteuern von LED-Leuchten
L-DOPA = Levodopa
LTD = Langzeitdepression
LTP = Langzeitpotenzierung
LSVT = Lee Silverman Voice Treatment
M1 = primär motorischer Kortex
MAO-B = Monoamin-Oxidase, Typ B
MEP = Motorisch Evoziertes Potential
MPTP = 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
NLST = Neun-Loch Stecktest
NMDA = N-Methyl-D-Aspartat
NOS = Stickoxid-Synthase
PASSIV-Test = Schätzen der Armposition im Propriometer nach passiver Auslenkung
PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PD = Parkinson's Disease
PFEILE-Test = Übersetzung einer grafisch präsentierten Pfeillänge auf eine Propriometerbewegung
PDQ -39 = Parkinson Disease Questionnaire-39
PI = Postexzitatorische Innervationsstille
PmIPS = Patient/in mit Idiopathischen Parkinson Syndrom
RMT = engl. Resting Motor Threshold
SMK = supplementär motorischer Kortex
SNpC = Substantia nigra pars compacta
SNr = Substantia nigra pars reticulata
STN = Nucleus subthalamicus
THS = tiefe Hirnstimulation
TMS = Transkranielle Magnetstimulation
TNF- α = Tumor-Nekrosis-Faktor- α

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

Teil III

UKW = Universitätsklinikum Würzburg

10 Anhang

10.1 Oldfield-Händigkeitsinventar


Name: _____

Händigkeitsfragebogen nach Oldfield (1971)

- Bitte geben Sie Ihre bevorzugte Hand für die folgenden Tätigkeiten an, indem Sie die passende Ziffer in der untenstehenden Tabelle einkreisen. Bei Tätigkeiten, bei denen Ihre Bevorzugung einer Hand so ausgeprägt ist, dass Sie niemals die andere Hand einsetzen würden, es sei denn, es geht absolut nicht anders, kreuzen Sie bitte entsprechend die "-2" für links oder "2" für rechts an. Wenn Sie eine Hand der anderen ein wenig vorziehen, kreuzen Sie die "-1" oder "1" an. Wenn Sie wirklich beiden Hände gleichwertig einsetzen, wählen Sie bitte "0".
- Für einige Tätigkeiten benötigt man beide Hände. In diesen Fällen ist der Teil der Aufgabe oder des Objektes, für den die Handpräferenz gefragt ist, in Klammern angegeben.
- Bitte versuchen sie, alle Fragen zu beantworten und lassen Sie wirklich nur die Fragen aus, bei denen Sie überhaupt keine Erfahrung mit dem Objekt oder der Tätigkeit haben.

Tätigkeit	Bevorzugte Hand				
	Links			Rechts	
Schreiben	-2	-1	0	1	2
Zeichnen	-2	-1	0	1	2
Werfen	-2	-1	0	1	2
Mit einer Schere schneiden	-2	-1	0	1	2
Eine Zahnbürste benutzen	-2	-1	0	1	2
Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)	-2	-1	0	1	2
Einen Löffel benutzen	-2	-1	0	1	2
Einen Besen halten (die obere Hand)	-2	-1	0	1	2
Ein Streichholz anzünden (das Streichholz halten)	-2	-1	0	1	2
Eine Schachtel öffnen (Deckel)	-2	-1	0	1	2

10.2 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)



Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment

Name und Vorname Alter Datum

PANDA®

1. Paarassoziationslernen

Vorlesen	Abruf 1	Abruf 2	Abruf 3
Blatt - Frosch	Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/>	Feder - (Schal) <input type="checkbox"/>	Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/>
Banane - Anzug	Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/>	Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/>	Feder - (Schal) <input type="checkbox"/>
Sturm - Ball	Feder - (Schal) <input type="checkbox"/>	Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/>	Banane - (Anzug) <input type="checkbox"/>
Feder - Schal	Sturm - (Ball) <input type="checkbox"/>	Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/>	Blatt - (Frosch) <input type="checkbox"/>
	Punkte <input style="width: 50px;" type="text"/>	Punkte <input style="width: 50px;" type="text"/>	Punkte <input style="width: 50px;" type="text"/>
			Gesamtpunkte <input style="width: 50px;" type="text"/>

2. Wortflüssigkeit (z.B.: Gemüse und Kleidungsstücke: Kartoffeln - Hose - Lauch - Hemd etc.)

Alternierend: Tiere und Möbelstücke korrekte Wörter Wechsefehler

3. Räumliches Vorstellungsvermögen

siehe Rückseite (bitte Blatt mittig falten und Aufgabenteil dem Patienten vorlegen) korrekte Reihen

4. Arbeitsgedächtnis (z.B.: 5 - 2, 6 - 1 - 9)

6 - 3 <input type="checkbox"/>	9 - 4 - 6 <input type="checkbox"/>	7 - 2 - 8 - 6 <input type="checkbox"/>	4 - 1 - 8 - 5 - 2 <input type="checkbox"/>	9 - 2 - 6 - 4 - 7 - 1 <input type="checkbox"/>
3 - 6	4 - 6 - 9	2 - 6 - 7 - 8	1 - 2 - 4 - 5 - 8	1 - 2 - 4 - 6 - 7 - 9
8 - 4 <input type="checkbox"/>	1 - 7 - 3 <input type="checkbox"/>	3 - 1 - 9 - 4 <input type="checkbox"/>	7 - 9 - 6 - 3 - 5 <input type="checkbox"/>	7 - 3 - 8 - 5 - 4 - 2 <input type="checkbox"/>
4 - 8	1 - 3 - 7	1 - 3 - 4 - 9	3 - 5 - 6 - 7 - 9	2 - 3 - 4 - 5 - 7 - 8
				längste Reihe <input style="width: 50px;" type="text"/>


5. Verzögerte Abfrage


Abruf


Banane - (Anzug) Blatt - (Frosch) Sturm - (Ball) Feder - (Schal)


Punkte

zu 3. Räumliches Vorstellungsvermögen

Beispiel: 







Stimmungsfragen	A: trifft vollständig zu	B: trifft weitgehend zu	C: trifft weniger zu	D: trifft gar nicht zu
1. Ich bin in letzter Zeit in gedrückter Stimmung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich muss mich zu allem zwingen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mich interessieren Dinge, die mir früher Freude bereiteten, nicht mehr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Auswertung

A) Kognition	Paarassoziationslernen 1	Wortflüssigkeit 2	Räumliches Vorstellungsvermögen 3	Arbeitsgedächtnis 4	Verzögerte Abfrage 5
Aufgaben					
Rohwert	<input type="text"/> (max. 12)	<input type="text"/> (kein max.)	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 6)	<input type="text"/> (max. 4)
Punkte laut Umrechnungstabelle	<input type="text"/> (max. 5)	<input type="text"/> (max. 7)	<input type="text"/> (max. 5)	<input type="text"/> (max. 6)	<input type="text"/> (max. 7)
Zwischensumme					<input type="text"/> (max. 30)
Anzahl der Wechselsehler bei der Wortflüssigkeits-Aufgabe (bei 1 Fehler kein Punktabzug): Punktabzug für Regelverstöße: 2 bis 3 Fehler: minus 1 Pkt. / ab 4 Fehler: minus 2 Pkte.					minus <input type="text"/> Punkte
Gesamtwert PANDA[®] - Kognition					<input type="text"/> (max. 30)

PANDA[®] - Kognition: Interpretationshinweise

Punktzahl	bis 14 Punkte	15-17 Punkte	ab 18 Punkte
Interpretation	demenzielle Symptomatik wahrscheinlich	leichte kognitive Dysfunktion möglich	Leistungen im Normbereich

B) Stimmungsfragen	1. Stimmung	2. Antrieb	3. Interesse
Multiplizieren Sie die einzelnen Werte mit folgendem Faktor: A x 3, B x 2, C x 1, D x 0	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 3)
Gesamtwert PANDA[®] - Stimmung			<input type="text"/> (max. 9)
PANDA[®] - Stimmung: Interpretationshinweis: über 4 Punkte: depressive Stimmungslage wahrscheinlich			

PANDA®: Durchführung

Benötigtes Material: Protokollbogen, Stoppuhr oder Uhr mit Sekundenzeiger

1. Paarassoziationslernen

A) Kognition

„Ich lese Ihnen jetzt vier Wortpaare vor. Diese merken Sie sich bitte. Anschließend werde ich Ihnen immer nur das erste der beiden Wörter nennen und Sie sollen das dazugehörige Wort sagen. Wenn ich Ihnen z.B. die beiden Wörter »Stuhl/Kind« vorlese und Ihnen dann das Wort »Stuhl« vorgebe, so müssen Sie »Kind« sagen. Wir machen drei Durchgänge.“

Durchführung: Die Liste mit den Wortpaaren wird nach jedem Durchgang noch einmal vorgelesen. Bei der Abfrage der einzelnen Paare wird nicht informiert, ob die vom Patienten gegebene Antwort richtig war bzw. – falls der Patient die Antwort nicht weiß – welches das richtige Wort ist.

Auswertung: Alle korrekt genannten Wörter pro Durchgang werden angekreuzt. Für jede richtige Antwort gibt es einen Punkt. Am Ende wird die Gesamtpunktzahl errechnet.

2. Wortflüssigkeit

„Ich werde Ihnen gleich zwei Oberbegriffe sagen, zu denen Sie abwechselnd möglichst viele Beispiele nennen sollen. Zur Veranschaulichung: Gebe ich Ihnen die Oberbegriffe »Gemüse« und »Kleidungsstücke« vor, müssen Sie zuerst ein Gemüse, dann ein Kleidungsstück und dann wieder ein Gemüse – und so fort – nennen.“

Also z.B. »Kartoffeln – Hose – Lauch – Hemd« usw. Nennen Sie jetzt innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter, die abwechselnd zu folgenden Begriffen passen: »Tiere und Möbelstücke«.“

Durchführung: Es werden alle genannten Wörter protokolliert.

Auswertung: Zunächst wird die Anzahl aller korrekt generierten Wörter ermittelt – unabhängig davon, ob die alternierende Reihenfolge eingehalten wurde. Wiederholungen werden dabei nicht gezählt. Danach wird die Anzahl der „Wechselfehler“ bestimmt, d.h. als Fehler wird gewertet, sobald zwei Wörter derselben Kategorie hintereinander aufgezählt wurden. So zählen zwei Wörter derselben Kategorie (z.B. »Kamel – Affe«) als 1 Wechselfehler und drei Wörter derselben Kategorie (z.B. »Tisch – Schrank – Stuhl«) als 2 Wechselfehler etc.

3. Räumliches Vorstellungsvermögen: mentales Spiegeln

„Bei dieser Aufgabe sollen Sie sich vorstellen, dass die Zeichnung hier links ein viereckiges Blatt Papier darstellt, das schräg (diagonal) gefaltet ist und in das entweder 2 oder 3 Löcher gestanzt sind (am besten an Papiermuster demonstrieren). Die schwarzen Punkte stellen dabei immer die Löcher dar. Sie sollen aus den vier Zeichnungen, die Sie rechts daneben sehen, diejenige herausuchen, welche durch Aufklappen dieses Papierblattes links entstanden ist. Kreuzen Sie bitte die richtige Lösung an. Ein Beispiel: Hier (bitte auf die Beispielzeile zeigen) sehen Sie zwei Punkte, die zwei ausgestanzte Löcher darstellen. Klappt man dieses Blatt Papier auf, ergibt sich dieses Muster hier (auf markiertes Beispielbild zeigen).“

Auswertung: Es wird die Anzahl korrekter Antworten gezählt. Für die erste Zeile ist die richtige Lösung das 1. Muster, für die zweite Zeile das 3. Muster für die dritte Zeile das 4. Muster.

4. Arbeitsgedächtnis

„Ich lese Ihnen gleich einige Zahlenreihen vor. Sortieren Sie bitte die einzelnen Zahlen im Kopf der Größe nach und zählen sie dann mit der kleinsten beginnend auf. Sage ich z.B. »5 – 2« wäre die richtige Antwort »2 – 5«. Beim Beispiel »6 – 1 – 9« wäre die richtige Antwort »1 – 6 – 9«.“

Durchführung: Bei Unklarheiten wiederholen Sie bitte die Anleitung. Wird ein Fehler gemacht, erhält der Patient einen zweiten Versuch (eine Zeile tiefer). Wird auch diese Folge nicht richtig wiedergegeben, wird die Aufgabe beendet.

Auswertung: Die Anzahl der Ziffern der längsten richtig gelösten Zahlenreihe wird notiert. Ist z.B. die letzte korrekte Reihe eine Viererreihe, notieren Sie eine 4. Auch, wenn nur eine der beiden Viererreihen richtig war.

5. Verzögerte Abfrage

„Ich habe Ihnen vorhin Wortpaare vorgelesen. Ich gebe Ihnen jetzt noch einmal jeweils eines der Wörter vor, und Sie nennen mir wieder das dazugehörige zweite Wort.“

Auswertung: Notieren Sie die Anzahl der korrekt genannten Wörter.

Stimmungsfragen

B) Stimmung

„Ich gebe Ihnen nun drei Fragen dazu, wie es Ihnen in letzter Zeit „stimmungsmäßig“ gegangen ist. Bitte kreuzen Sie an, ob die Aussage »vollständige«, »weitgehend«, »weniger« oder »gar nicht« zutrifft.“

Durchführung: Bitte bei der Erklärung auf die jeweiligen Spalten zeigen

Auswertung: Jedes Kreuz des Patienten wird mit dem jeweiligen Faktor (siehe Auswertungsbogen) multipliziert und übertragen. Die Summe aus diesen drei Zahlen ergibt den Gesamtwert (max. 9).

PANDA®: Auswertung und Interpretation

A) Kognition

Die Einzelergebnisse der fünf Aufgabenteile werden in die Ergebnistabelle auf der Rückseite des Testbogens eingetragen, jeweils laut Umrechnungstabellen transformiert und dann summiert. Anschließend wird eine Punkte-Korrektur nach den Wechselfehlern in der Wortflüssigkeitsaufgabe vorgenommen; die Gesamtpunktzahl stellt den PANDA®-Gesamtwert dar, anhand dessen sich das kognitive Leistungsniveau des Patienten bestimmen lässt. Hinweise zur Interpretation finden Sie im Anschluss an die Ergebnistabelle.

B) Stimmungsfragen

Die Einzelergebnisse und die Summe der Selbstbeurteilung werden in die entsprechende Ergebnistabelle auf der Rückseite des Testbogens eingetragen. Der Interpretationshinweis darunter gibt den Cut-Off an, ab welchem von einer klinisch relevanten Symptomatik auszugehen ist.

bis 59 Jahre	
1. Paarassoziationslernen	
Rohwerte	Transformierte Punkte
8-12	5
7	4
6	3
5	2
4	1
0-3	0
2. Wortflüssigkeit	
Rohwerte	Transformierte Punkte
≥ 19	7
17-18	6
14-16	5
12-13	4
9-11	3
7-8	2
4-6	1
0-3	0
3. Räumliches Vorstellungsvermögen	
Rohwerte	Transformierte Punkte
3	5
2	3
1	1
0	0
4. Arbeitsgedächtnis	
Rohwerte	Transformierte Punkte
6	6
5	5
4	3
3	2
2	1
0	0
5. Verzögerte Abfrage	
Rohwerte	Transformierte Punkte
4	7
3	4
2	3
1	2
0	0

ab 60 Jahre	
1. Paarassoziationslernen	
Rohwerte	Transformierte Punkte
7-12	5
6	4
4-5	3
3	2
2	1
0-1	0
2. Wortflüssigkeit	
Rohwerte	Transformierte Punkte
≥ 15	7
13-14	6
11-12	5
8-10	4
6-7	3
4-5	2
2-3	1
0-1	0
3. Räumliches Vorstellungsvermögen	
Rohwerte	Transformierte Punkte
3	5
2	4
1	2
0	0
4. Arbeitsgedächtnis	
Rohwerte	Transformierte Punkte
6	6
5	5
4	3
3	2
2	1
0	0
5. Verzögerte Abfrage	
Rohwerte	Transformierte Punkte
4	7
3	6
2	5
1	3
0	0

10.3 Frontal lobe Assessment Battery (FAB)

Frontal Assessment Battery (FAB)

Sinn und Zweck

Die FAB ist ein einfaches Werkzeug, um im Rahmen eines Bedside-Tests zwischen Demenzen mit frontal dysexekutivem Syndrom und einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu unterscheiden. Die FAB ist validiert für die Abgrenzung einer Fronto-temporalen Demenz von einer Alzheimer-Demenz bei Patienten mit milder Demenzsymptomatik (MMSE > 24). Der maximale Score beträgt 18 Punkte, eine höhere Punktzahl steht für eine bessere Performance.

1. Ähnlichkeiten ("conceptualization")

"Auf welche Weise gleichen sich ...?"

- eine Banane und eine Orange

(Bei einem kompletten falschen Antwort (z.B.: "Sie gleichen sich nicht") oder einer nicht ganz richtigen bzw. konkreten Antwort (z.B.: "beide haben eine Schale") helfen Sie dem Patienten, in dem Sie sagen: "beides, eine Banane und eine Orange, sind Früchte.", der Patient bekommt für dieses Paar 0 Punkte, für die weiteren Wortpaare wird keine Hilfestellung mehr gegeben.

- ein Tisch und ein Stuhl
- eine Tulpe, eine Rose und ein Gänseblümchen

Auswertung (nur abstrakte, Kategorien-Antworten [Früchte, Möbel, Blumen] werden als korrekt gewertet)

Drei richtig: 3

Zwei richtig: 2

Eine richtig: 1

Keine Richtig: 0

2. Wortflüssigkeit ("mental flexibility")

"Nennen Sie so viele Wörter wie sie kennen, die mit dem Buchstaben S beginnen. Alle Wörter ausser Familien- oder Eigennamen sind erlaubt"

Falls der Patient nach 5 Sekunden noch eine Antwort gegeben hat, helfen Sie: "Zum Beispiel Schlange." Wenn der Patient 10 Sekunden pausiert, fordern Sie ihn auf und sagen: „Jedes Wort, das mit S beginnt. Insgesamt hat der Patient 60 Sekunden Zeit.

Wertung (Wiederholung und Variationen [Schuh, Schuhmacher], Familien- und Eigennamen werden nicht mitgezählt)

> 9 Begriffe: 3

6 -9 Begriffe: 2

3 -5 Begriffe: 1

< 3 Begriffe: 0

3. Motorische Abfolge "Luria" Test ("programming")

"Schauen Sie genau was ich vormache."

Der Untersucher sitzt vor dem Patienten und führt alleine dreimal die folgenden Handbewegungen mit seiner linken Hand durch: Faust auf den Tisch legen, mit Handkante der Handkante den Tisch berühren, mit der offenen Handfläche den Tisch berühren. Faust-Kante-Handfläche".

"Jetzt führen Sie diese Handbewegungen in der gleichen Reihenfolge durch. Zunächst einmal mit mir gemeinsam, dann alleine!"

Der Untersucher führt die Handbewegungen dreimal gemeinsam mit dem Patienten durch, dann sagen Sie:

"Und jetzt Sie alleine."

Wertung

Der Patient führt 6 aufeinanderfolgende Serien korrekt aus: 3

Der Patient führt zumindest 3 aufeinanderfolgende Serien korrekt alleine aus: 2

Der Patient führt alleine keine korrekte Serie durch, aber 3 korrekte mit dem Untersucher: 1

Auch mit dem Untersucher sind keine 3 aufeinanderfolgenden Serien korrekt: 0

4. Gegensätzliche Befehle („sensitivity to interference“)

“Klatschen Sie zweimal, wenn ich einmal klatsche.”

Um zu prüfen, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, führen sie drei Abfolgen durch: 1-1-1.

“Klatschen Sie einmal, wenn ich zweimal klatsche.”

Um zu prüfen, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, führen sie drei Abfolgen durch: 2-2-2.

Der Untersucher klatscht die folgende Serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Wertung Kein Fehler: 3 1 – 2 Fehler: 2 > 2 Fehler: 1
Klatscht der Patient mindestens 4mal hintereinander genauso wie der Untersucher: 0

5. Go–No Go (“inhibitory control“)

“Klatschen Sie einmal, wenn ich einmal klatsche.”

Um zu prüfen, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, führen sie drei Abfolgen durch: 1-1-1.

“Klatschen Sie nicht, wenn ich zweimal klatsche.”

m zu prüfen, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, führen sie drei Abfolgen durch: 2-2-2.

Der Untersucher klatscht die folgende Serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Wertung Kein Fehler: 3 1 – 2 Fehler: 2 > 2 Fehler: 1
Klatscht der Patient mindestens 4mal hintereinander genauso wie der Untersucher: 0

6. Greif-Verhalten (“environmental autonomy“)

“Greifen Sie nicht nach meinen Händen.”

Der Untersucher sitzt vor dem Patienten. Der Patient legt seine Hände mit den Handflächen nach oben auf seinen Schoß. Ohne etwas zuzusagen oder den Patienten anzuschauen, nähern Sie Ihre Hände den Händen des Patienten und berühren seine Handflächen, um zu testen, ob der Patient spontan zugreift. Falls der Patient zugreift, wiederholen Sie den Versuch und sagen Sie: “Jetzt greifen Sie bitte nicht nach meinen Händen.”

Wertung
Der Patient greift nicht nach den Händen des Untersuchers: 3
Der Patient zögert und fragt, was er/sie tun soll: 2
Der Patient greift ohne zu zögern zu: 1
Der Patient nimmt die Hand des Untersuchers trotz Hinweis auch beim zweiten Versuch: 0

Gesamt-Score: _____

Untersucher: _____ **Datum:** _____._____._____

Interpretation

Ein Cutoff –Wert von 12 Punkten unterscheidet mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 87% zwischen einer frontal-dysexekutiven Demenz und einer Alzheimer-Demenz

References

Dubois, B. ; Litvan, I.; The FAB: A frontal assessment battery at bedside. Neurology. 55(11): 1621-1626, 2000.
Slachevsky, A; Dubois, B. Frontal Assessment Battery and Differential Diagnosis of Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. Archives of Neurology. 61(7): 1104-1107, 2004.
Frontal assessment battery_SVUH_MedEl_tool

1/2

Wie oft haben Sie im letzten Monat wegen Ihrer Parkinson Erkrankung ...	Nie- mals	Selten	Manch- -mal	häufig	immer
18. sich isoliert oder einsam gefühlt?					
19. sich verärgert oder verbittert gefühlt?					
20. sich den Tränen nahe gefühlt?					
21. sich ängstlich gefühlt?					
22. sich Sorgen über die Zukunft gemacht?					
23. das Gefühl gehabt, Ihre Parkinsonerkrankung vor anderen verheimlichen zu müssen?					
24. Situationen vermieden, die mit dem Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit verbunden waren?					
25. sich in der Öffentlichkeit wegen Ihrer Erkrankung geschämt?					
26. sich Sorgen über die Reaktion anderer Ihnen gegenüber gemacht?					
27. Probleme im Verhältnis mit Ihnen nahe stehenden Menschen gehabt?					
28. nicht die Unterstützung erhalten, die Sie von Ihrem (Ehe-)Partner benötigt hätten.					
29. nicht die Unterstützung erhalten, die Sie von Ihren Verwandten oder engen Freunden benötigt hätten?					
30. das Problem gehabt, tagsüber unerwartet einzuschlafen?					
31. Probleme gehabt, sich zu konzentrieren (z.B. beim Lesen oder Fernsehen)?					
32. das Gefühl gehabt, daß Sie ein schlechtes Gedächtnis hätten?					
33. schlechte Träume oder Halluzinationen gehabt?					
34. Schwierigkeiten mit dem Sprechen gehabt?					
35. sich außer Stande gefühlt, mit anderen richtig zu kommunizieren?					
36. den Eindruck gehabt, von anderen nicht beachtet zu werden?					
37. Schmerzhaftes Muskelkrämpfe gehabt?					
38. Schmerzen in den Gelenken oder anderen Körperteilen gehabt?					
39. Sich unangenehm heiß oder kalt gefühlt?					

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Volkmann bedanken, dass ich an seiner Klinik promovieren durfte und er sich zudem als Gutachter für diese Arbeit bereiterklärt hat.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. Zeller. Als mein Doktorvater stand er mir stets hilfsbereit, freundlich und geduldig beiseite. Bei jeglichen Fragen bekam ich immer schnell und zuverlässig eine konstruktive Antwort. Deshalb vielen Dank für die hervorragende Betreuung.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Odorfer bedanken, der als mein Betreuer mir durchweg schnell, unkompliziert und freundlich geholfen hat. Zudem vielen Dank an die Arbeitsgruppe Neurophysiologie für die vielen Anregungen und den kollegialen Austausch. Vielen Dank auch an Frau Dr. Christine Daniels, Frau Schneider und Frau Göttert vom Bürgerspital und der Physiotherapie Praxis HM Kaufmann für die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Patienten und Probanden, die die vielen Untersuchungen freiwillig mitgemacht haben und sich somit freundlich, verständnisvoll und zu meist sehr zuverlässig an der Studie beteiligten. Ein spezieller Dank geht an die Parkinson Selbsthilfegruppe Würzburg, die sich rege an den Untersuchungen beteiligt haben.

Danken möchte ich auch meinen Freunden und Familie für ihre Unterstützung, Rat und Motivation. Vielen Dank an Andreas Legner, der sich bereit erklärte bei Probe Untersuchungen mitzumachen und sich als Fotomodell zur Verfügung stellte.

Einen großen Dank auch an meine Cousine Dipl.-Math. Sophie Gasser, die mir bei der Auswertung eine große Hilfe war bezüglich der Berechnung einiger anspruchsvoller Auswertungsschritte. Ein großer Dank an meine Eltern, meine Schwester und meiner Freundin Camila, die immer für mich da sind. Besonders möchte ich mich bei meinem Vater bedanken für die Unterstützung bei der sprachlichen Gestaltung und für sein Interesse.

Publikationen

Proprioception in Parkinson's disease – explorative assessment of proprioceptive impairment and potential recalibration by LSVT-BIG therapy

Peterka M., Odorfer T., Volkmann J., Zeller D.

Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen, Düsseldorf, 2019

LSVT-BIG therapy in Parkinson's disease: physiological evidence for proprioceptive recalibration

Peterka M., Odorfer T., Schwab M., Volkmann J., Zeller D.

BMC Neurology, 2020, <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01858-2>

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Manuel Peterka

Geburtsdatum: 27.04.1991

Geburtsort: Ulm

Eltern: Irene Gasser, Wolfgang Peterka

Familienstand: ledig

Schulbildung

2010 – Abitur

2008 – Wellington Boys College (Neuseeland)

2001 – 2010 Bertha-von-Suttner Gymnasium Neu-Ulm

1997 – 2001 Grundschule Burlafingen

Studium:

12/2018 Approbation als Arzt

12/2018 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2013 – 2018 Erweitertes Zertifikat Globale Systeme Interkulturelle Kompetenzen,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

04/2017 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2013 – 2014 Studium der Humanmedizin, Universidad Icesi, Santiago de Cali
(Kolumbien)

02/2013 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2011 – 2018 Studium der Humanmedizin, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Berufserfahrung

Ab 04/2019 – Arzt zur Weiterbildung – Innere Medizin, Jüdisches Krankenhaus Berlin

07/2018 – 10/2018 Praktisches Jahr 3. Tertial – Neurologie, Charité – Campus
Benjamin Franklin, Berlin

03/2018 – 06/2018 Praktisches Jahr 2. Tertial – Allgemein- und Viszeralchirurgie, King
Edward VIII Hospital, Nelson Mandela School of Medicine, Durban (Südafrika)

01/2018 – 03/2018 Praktisches Jahr 1. Tertial – Innere Medizin, Hospital Universitario
del Valle, Universidad del Valle, Santiago de Cali (Kolumbien)

11/2017 – 01/2018 Praktisches Jahr 1. Tertial – Innere Medizin, Universitätsklinikum
Würzburg

11/2016 – 11/2016 Studentischer Mitarbeiter in der allgemeinmedizinischen Sprechstunde in der Gemeinschaftsunterkunft für Asylbewerber, Missionsärztliches Klinikum, Würzburg

09/2016 Famulatur – Neurologie, Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin

03/2016 Famulatur – Allgemeinmedizin, Internisten am Dominikanerplatz, Würzburg

08/2015 Famulatur – Innere Medizin, Juliusspital, Würzburg

07/2013 Famulatur – Allgemein- und Visceralchirurgie, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Santiago de Cali (Kolumbien)

09/2012 – 02/2013 Studentischer Tutor, Anatomisches Institut der Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

Berlin, Juli 2020