

Der Effekt von rhythmisch-auditorischer Stimulation auf das Gehen bei Parkinson-Patienten – applizierte Frequenzen und Langzeiteffekte

A. P. Kacsir^{1,2}, T. Braun^{1,3,4}, M. Pinter¹

Zusammenfassung

Hintergrund: Die rhythmisch-auditorische Stimulation (RAS) hat tiefgreifende Wirkungen auf das motorische System von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (iPS), wie physiologische Untersuchungen zeigen konnten. Der Wirkmechanismus scheint sich hierbei über verschiedene Pfade im Gehirn sowie auf Rückenmarksebene abzuspielen. Eine Vielzahl klinischer Studien untersuchte daher die therapeutische Wirksamkeit von Rhythmus und Musik auf das Gehen von Patienten mit iPS.

Zielstellungen: Das Ziel des vorliegenden systematischen Reviews war es, die Effekte der RAS auf das Gehen bei iPS-Patienten zusammenzufassen. Der Schwerpunkt lag hierbei auf neueren Untersuchungen der letzten zehn Jahre, welche eine Intervention mit RAS mit einem Placebo oder anderen Interventionsmethoden verglichen. Überprüft wurden zudem die applizierten Frequenzen, welche selbst gewählt oder vorgegeben wurden, die Interventionsintervalle, sowie Follow-up-Messungen zur Darstellung der Langzeiteffekte der Gangverbesserungen.

Suchstrategie und Selektionskriterien: Zwei Untersucher durchsuchten unabhängig voneinander die wissenschaftlichen Datenbanken Medline, Cochrane Movement Disorders Group Specialized Register, the Cochrane Controlled Trials Register, CINAHL, REHABDATA und PEDro. Es wurden nur klinische Studien, RCTs oder quasi-RCTs eingeschlossen. Die Veröffentlichung musste zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2013 erfolgt sein.

Sammlung und Datenanalyse: Die methodologische Qualität der Studien wurde anhand der PEDro-Skala von beiden Untersuchern bewertet, die Extraktion der Daten wurde vom Hauptautor vorgenommen. Waren zwei oder mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) gleichwertig aufgebaut, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Resultate: Es konnten 24 Studien in dieses Review eingeschlossen werden (16 klinische Studien, sechs kontrollierte Studien mit moderater Evidenz und zwei methodologisch hochwertige RCTs). Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns war kein Datenpooling möglich. Die Hälfte der Studien verwendete Einzelsession-Experimente, und die restlichen Studien untersuchten RAS über eine oder mehrere Wochen. Nur wenige Studien (34%) untersuchten die Effekte mit Follow-up-Messungen. Damit kann keine Aussage über die Evidenz der langzeitigen Effekte der RAS gemacht werden. Zudem bleibt unklar, welche individuellen Frequenzen für die Patienten gewählt werden sollten.

Schlussfolgerung: Spatio-temporale Parameter können durch ein Training mit RAS kurzzeitig verbessert werden. Einzelne Follow-up-Messungen deuten darauf hin, dass die Effekte der RAS nur bei konstantem Training erhalten bleiben. Bei einer zunehmenden kognitiven Verschlechterung kann die RAS zu einer Doppelaufgabe werden und das Sturzrisiko der Patienten erhöhen. Inwiefern eine längere Anwendung von auditorischen Cues Adaptationsmechanismen hervorruft, bleibt unklar.

Schlüsselwörter: Parkinson Syndrom, auditorische Stimulation, Cues, Gang, Physiotherapie

1 Department für Klinische Medizin und Präventionsmedizin – Zentrum für Klinische Neurowissenschaften an der Donau-Universität Krems, AT

2 Zentrum für Physiotherapie am Markt – Fachpraxis für Physiotherapie mit Schwerpunkt Neurologie und Orthopädie, Heerbrugg, CH

3 Department für Angewandte Gesundheitswissenschaften, Hochschule für Gesundheit, Bochum, D

4 Rehaklinik Zihlschlacht, Zentrum für Neurorehabilitation, Zihlschlacht, CH

Einleitung

Erkrankung und Symptome

Die Parkinsonerkrankung ist eine progressive neurologische Erkrankung, welche durch die Degeneration von dopaminproduzierenden Zellen in der Substantia nigra verursacht wird. Klinische Symptome wie Tremor, Rigidität, Bradykinese und posturale Instabilitäten beeinflussen das Gehen und andere motorische Funktionen [29, 31]. Typischerweise haben Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (iPS) Schwierigkeiten beim Aufrechterhalten von internen rhythmischen Bewegungen, wie zum Beispiel des Gehens [15]. Dies führt zu einem abnormalen Gangmuster, welches durch einen kleinschrittigen Gang, reduzierten Armschwung [52], Freezing-Episoden [15, 38], Festination, reduzierter Schrittlänge [31], reduzierter Gehgeschwindigkeit, einer höheren Kadenz und erhöhtem Doppelstand gekennzeichnet ist. Eine weitere Auffälligkeit ist die um ein zwei- bis dreifach erhöhte Gangvariabilität bei iPS-Patienten, welche auch mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert [19]. Jedoch ist die genaue Pathophysiologie dieser komplexen Gehfunktionsstörungen bis heute sehr schwer zu bestimmen [43].

Unregelmäßige interne und zeitliche Kontrollen der Schritte führen anlässlich der Generierung von rhythmisch-lokomotiven Aktivitäten zu einer Störung des Bewegungsapparates [10]. Das Risiko von Immobilität kann dadurch weiter steigen. Dieser Mangel an Mobilität kann Auswirkungen auf die physischen und sozialen Funktionen der Patienten haben [45, 54] und infolgedessen die Lebensqualität negativ beeinflussen [39].

Die gestörte Ausführung von automatischen und repetitiven Bewegungen ist unter anderem ein Resultat der fundamentalen Probleme der internen motorischen Kontrolle bei iPS-Patienten. Eine Möglichkeit, die reduzierte oder sogar fehlende interne Kontrolle zu vervollständigen oder zu ersetzen, ist das sogenannte Cueing. Diese Cues, oder auch Stimulationen, können intern oder extern appliziert werden und sind in der Rehabilitation des iPS mittlerweile weit verbreitet. Nieuwboer et al. [39] beschreiben Cueing folgendermaßen: »Cueing kann als das Benutzen von externen zeitlichen oder räumlichen Stimulationen definiert werden, um eine Bewegung zu initiieren oder konstant zu halten.« Grundsätzlich lassen sich zwei Arten von Cues definieren [39]:

■ Externe Cues

- temporal: Auditorische Reize, wobei die Patienten die Schrittfrequenz zum Rhythmus synchronisieren sollen
- spatial: Markierungen, wie zum Beispiel Lichtstreifen am Boden, wobei die Patienten auf oder über diese Markierungen gehen müssen

■ Interne Cues

- Strategien zur Aufmerksamkeitsvergrößerung oder Selbstinstruktionen bei der Ausführung einer Bewegung oder von Bewegungssequenzen

In der Rehabilitation von iPS-Patienten werden vermehrt Cueing-Strategien eingesetzt, obwohl die Datenlage auf methodologisch moderaten Studien basiert [12]. Eine international anerkannte Guideline zur Physiotherapie bei iPS [32] empfiehlt die Benutzung von Cueing-Strategien nur bei wenigen Patienten mit bestimmten Schweregraden der Erkrankung. Ein systematisches Review aus dem Jahre 2005 untersuchte die Evidenzlage der Effekte von externen rhythmischen Cues auf das Gehen bei Patienten mit iPS [12]. Nur drei der experimentellen Studien waren von hinreichender methodologischer Qualität [62, 21, 58]. Die Autoren konnten eine hohe Evidenz von auditorischen Cues auf die Gehgeschwindigkeit aufzeigen. Es konnte kein Nachweis für die Verbesserung der Schrittlänge und der Kadenz gefunden werden. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt in ihren Leitlinien unter anderem die visuelle und akustische Stimulation zur Verbesserung der Gehfähigkeit (DGN 2012)[11].

Bewegungen, welche mit einem externen Stimulus durchgeführt werden, benötigen weniger Gehirnaktivität als intern generierte Stimulationen. Diese könnten bei iPS-Patienten mit kognitiven Störungen von Vorteil sein [39]. Eine Form des externen Cueings ist die rhythmisch-auditorische Stimulation (RAS). Die RAS kann über ein Metronom oder einen digitalen Musikspieler abgespielt und in jeder ambulanten oder stationären Phase der Behandlung der Patienten eingesetzt werden. Sie ist somit eine kostengünstige, leicht verfügbare, einfach zu bedienende und mobil anwendbare (da kompakt und tragbar) Interventionsform.

Der Wirkmechanismus wird so beschrieben, dass Cueing alternative kortikale Netzwerke (visuell-motorische Netzwerke) stimuliert, welche die Basalganglien umgehen. Das RAS könnte also vermutlich über den prämotorischen Kortex die pallido-kortikalen Netzwerke übergehen, und somit könnte ein externer Rhythmus zum Führen von Bewegungen genutzt werden [12, 17, 33]. Für Patienten mit iPS wirkt RAS wie ein Schrittgeber. Es generiert einen externen Rhythmus, welcher die defizitären Funktionen der internen Rhythmen der Basalganglien verbessert [22, 30, 35, 56, 62]. Andere Autoren postulierten, dass Cueing die simultane intermuskuläre Koordination des Cerebellums synchronisiert, welche für ein normales Gehen erforderlich ist [7, 8].

RAS kann die spatio-temporale Funktionen des Ganges von iPS-Patienten verbessern [27, 53]. Thaut et al. [57] konnten schon 1996 in einer der ersten Untersuchungen der RAS aufzeigen, dass ein Gehtraining in Kombination mit auditorischen Cues einen deutlich höheren, statistisch signifikanten Effekt auf die Gehgeschwindigkeit hatte als ein Training alleine.

In den oben erwähnten Studien wurden zumeist unterschiedliche Frequenzen verwendet [3, 14, 21, 58]. Wurde zum Beispiel die Frequenz auf 100% oder 110% der gewohnten Gehgeschwindigkeit gesetzt, konnte die Dauer des Doppelstands reduziert und die Schrittlänge vergrößert werden [3]. Bei einer Frequenz von 90%

hingegen wurden Verschlechterungen einiger Gangparameter beobachtet (Abnahme der Gehgeschwindigkeit, Zunahme der Dauer des Doppelstandes) [3]. Die Effekte der RAS scheinen also frequenzabhängig zu sein [3, 14, 21, 58]. Welche Frequenz jedoch am wirksamsten ist, um das Gehen von Patienten mit iPS zu verbessern, ist unklar. Auch ist unklar, wie lange eine Cueing-Intervention durchgeführt werden sollte.

Aus Sicht der Patienten scheint das RAS die beliebteste Cueing-Methode zu sein. So bevorzugten von 153 iPS-Patienten, die in der RESCUE-Untersuchung, einem großen Multi-Center-RCT teilnahmen, 68% das audiotische Cueing und 32% das somato-sensorische Cueing. Kein Patient wählte das visuelle Cueing vor einer anderen Cueing-Möglichkeit [39]. Daher werden in der vorliegenden Arbeit nur die auditorischen Cues (RAS) sowie deren Effekte auf das Gehen bei iPS-Patienten untersucht.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden systematischen Reviews war es, Studienergebnisse der letzten zehn Jahre in Bezug auf rhythmisch-auditorische Stimulation beim Gehen bei iPS-Patienten zusammenzufassen. Weiterhin sollte ein Vergleich mit Placebobehandlungen oder anderen Therapien aufgezeigt werden. Es wurden folgende Fragestellungen speziell untersucht:

- a) Welche Frequenzen der RAS wurden bei den Untersuchungen eingesetzt (vom Patienten selbst gewählt oder vorgegeben)?
- b) Wurden Follow-up-Messungen durchgeführt, um die erzielten Gehverbesserungen und deren Retention zu evaluieren?

Methode

Die systematische Literatursuche wurde von zwei Untersuchern (AK/TB) in den wissenschaftlichen Datenbanken Medline, Cochrane Movement Disorders Group Specialized Register, the Cochrane Controlled Trials Register, Clinical-trials-register, REHABDATA and PEDro durchgeführt. Folgende Schlüsselwörter wurden dabei verwendet: Parkinson's Disease, Parkinsonism, auditory, external, cueing, cued, rhythm, rhythmic, metronome, stimulation, gait, walking; die Schlüsselwörter wurden mit den boleanischen Funktionen AND und OR verbunden. Falls kein Volltextzugriff möglich war, wurden die Autoren angeschrieben. Die Referenzlisten wurden ferner manuell überprüft, um weitere Studien zu inkludieren. Studien wurden eingeschlossen, wenn:

- (1) die Effekte von externen rhythmisch-auditorischen Reizen auf das Gehen von iPS-Patienten untersucht wurden,
- (2) eine Intervention zur Verbesserung des Ganges verwendet wurde,
- (3) die Publikation in einem Journal mit »peer review« erfolgte,

Primäre Outcome-Parameter	Sekundäre Outcome-Parameter
<ul style="list-style-type: none"> - Gehgeschwindigkeit (Meter/Sekunde) - Kadenz (Schritte/Sekunde) - Schrittlänge (Meter) - Zeit für Drehungen (Sekunden) - Zeit des Doppelstandes (Sekunden oder Variabilitätskoeffizienten (CV)) 	<ul style="list-style-type: none"> - Assessments wie Gehtestungen, Gehgeschwindigkeit, Community Walk Test, Functional Ambulation Categories (FAC), Timed Up and Go Test (TUG), Tinetti-Test, Dynamic Gait Index (DGI) wurden verwendet. - Statisches Gleichgewicht: Berg Balance Scale (BBS).

Tab. 1: Primäre und sekundäre Outcome-Parameter

- (4) die Studie nicht älter als 10 Jahre alt war (Veröffentlichungszeitraum 1.1.2004 – 31.12.2013),
- (5) eines der folgenden Studiendesigns verwendet wurde: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review,
- (6) Die Studie auf Englisch oder Deutsch geschrieben war,
- (7) iPS-Patienten im Alter von 50-80 Jahren eingeschlossen wurden.
- (8) Fallbeispiele und Studienprotokolle wurden ausgeschlossen.

Population

Die Studienpopulation musste die Diagnose »idiopathisches Parkinsonsyndrom« (WHO) aufweisen und im Durchschnitt 50–80 Jahre alt sein. Studien mit Patienten mit einem sekundären Parkinsonsyndrom oder einem Parkinson Plus-Syndrom wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Interventionsarten

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

Outcome

Mindestens eines der vordefinierten Outcomeparameter (s. Tab. 1) musste untersucht werden.

Datenanalyse

Zwei Untersucher (AK/TB) suchten unabhängig voneinander nach Studien, screeneten die Abstracts und bewerteten dann die methodologische Qualität der eingeschlossenen Studien anhand der PEDro-Skala [32]. Bei fehlender Übereinstimmung wurden die Fälle besprochen, um einen Konsens zu erzielen. Die Extraktion der Daten aus den Studien erfolgte durch einen Untersucher (AK). Es wurde eine qualitative und quantitative Analyse aller eingeschlossener Studie durchgeführt. Wenn RCTs gefunden wurden und diese sich bezüglich der Intervention, den demographischen Daten der Patienten und den Outcome-Parametern glichen, wurde ein statistisches Pooling durchgeführt. Falls die Studien bezüglich der

erwähnten Eigenschaften zu heterogen waren, wurden sie Best-Evidence-entsprechend synthetisiert.

Um die Risiken von Bias in den inkludierten Studien zu minimieren, wurde das »The Cochrane Collaboration's risk of bias tool« benutzt, um die methodologische Qualität der inkludierten Studien zu verdeutlichen. Subgruppen-Analysen sollten die unterschiedlichen Effekte der Studien aufzeigen, dies in Relation zum Alter, zum Schweregrad der Erkrankung, zur Dauer seit der Erkrankung, zur Frequenz der Interventionen (Anzahl an Sessions in der Woche), zur Intensität der Intervention (Umfang der Intervention, in Anzahl an Stunden). Die Analysen sollten zudem Hinweise darüber liefern, ob Follow-up-Messungen, verwendete Frequenzen, unterschiedliche primäre und sekundäre Outcomes für einen erzielten Effekt verantwortlich sein könnten.

Ergebnisse

Die Suche konnte insgesamt 928 Studien identifizieren (siehe Flussdiagramm in Abb. 1). Davon wurden 754 Studienduplikate ausgeschlossen. Von den verbleibenden 174 Studien wurden die Abstracts geprüft, wonach weitere 122 exkludiert wurden. Schlussendlich blieben 52 Studien, deren Analyse des Volltextes zum Ausschluss von 28 weiteren Studien führte. Insgesamt erfüllten 24 Studien die Ein- und Ausschlusskriterien (17 klinische Studien [1–3, 6, 20, 21, 23, 24, 41, 43, 44, 48–51, 55, 59], eine einfach-blindierte Parallelgruppen-Studie [9], fünf einfach-blindierte randomisierte Crossover-Studien [13, 28, 37, 39, 47] und eine vergleichende Studie [58]. Der Mittelwert der qualitativen Beurteilung (PEDro-Skala) der inkludierten Studien betrug 5,58 [Range = 4–9]. Der Risk of Bias der inkludierten Studien ist in Abbildung 2 dargestellt.

Allgemeine Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Alle Studien wurden in Englisch publiziert und untersuchten sowohl Männer als auch Frauen. Neun Studien wiesen eine Stichprobe von weniger als 25 iPS-Patienten auf [6, 9, 21, 23, 24, 42, 44, 47, 55], neun Studien inkludierten zwischen 26 und 50 iPS-Patienten [1–3, 13, 43, 48, 49, 58, 59] und sechs Studien untersuchten mehr als 50 iPS-Patienten [18, 28, 39, 40, 47, 50].

Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie medikamentös stabil waren, mehrere Meter frei gehen konnten und keinerlei Erfahrungen mit jeglicher Art von rhythmisch-auditorischer Stimulation aufzuweisen hatten. Es wurden vorwiegend Patienten ausgeschlossen, die an anderen schweren neurologischen oder orthopädischen Krankheiten erkrankt waren (Modified Dyskinesia Scale, MDS > 2), welche das Gehen beeinflussen könnten. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, welche an anderen schweren Erkrankungen (zum Beispiel kardiale oder pulmonale Erkrankungen) litten, welche die Teilnahme an den Studien verhinderten. Schließlich wurden Patienten mit Seh- oder Hörstörungen aus-

geschlossen, kognitive Störungen (Mini Mental State Examination, MMSE < 24) wurden ebenfalls häufig als Ausschlusskriterium genannt.

14 Studien wurden in einem Forschungslabor [1–3, 6, 9, 20, 23, 24, 41, 44, 49, 55, 58, 59], eine Studie in einer Rehabilitationseinrichtung [43], acht Studien im häuslichen Umfeld [13, 28, 37, 39, 47, 48, 50, 51] und eine Studie in einem physiotherapeutischen Gymnasium [21] durchgeführt.

Interventionsdauer, verwendete Frequenzen und Follow-up-Messungen (s. a. Anhang)

Vorwiegend konnten zwei unterschiedliche Arten von Intervention identifiziert werden: Einzel-Sessions und ein- oder mehrwöchige Interventionen. In 15 Studien wurden die Patienten an ein oder zwei Tagen mit der rhythmisch-auditorischen Stimulation behandelt [1–3, 18, 21, 23, 37, 42, 44, 48, 49, 50, 55, 58, 59]. In zwei Studien dauerte die Intervention eine Woche [6, 9], in vier Studien drei Wochen [28, 39, 47, 51], in zwei Studien vier Wochen [13, 43] und in einer Studie sechs Wochen [24].

In zwölf Studien konnten die Patienten die Frequenz der rhythmisch-auditorischen Stimulation selbst wählen [9, 13, 28, 37, 39, 46–51, 59]. In einer Studie wurde die Frequenz von 100 Klicks pro Minute verwendet [41], in zwei Studien entsprach die Frequenz 90% der normalen Kadenz [2, 3], in zwei weiteren Studien wurde die Frequenz von 125% der gewohnten Kadenz benutzt [6, 55] und in sieben Studien wurden mehrere unterschiedlichen Frequenzen untersucht (normale Kadenz und 110%, [1]; 60, 90, 120, 150 bpm, [43]; 100% und 110%, [18]; 85, 92,5, 107,5 und 115% [21]; 110 und 120% [24]; 90, 100 und 110%, [44]; 80, 90, 100, 110 und 120%, [58]).

Bei den selbstgewählten Frequenzen wurde nicht beschrieben, wie hoch sie wirklich waren. In den Studien mit selbstgewählten Frequenzen konnte eine signifikante Verbesserung ($p = 0,005$) der Ganginitiierung [23] sowie der statischen und dynamischen Aktivitäten ($p = 0,01$) [28] und von schnellen Drehbewegung ($p \leq 0,01$) beobachtet werden [37]. Einzelne Gangparameter wurden durch ein selbstgewähltes RAS verbessert, wie zum Beispiel einer Zunahme der Schrittlänge [39, 49] und der Gehgeschwindigkeit [39, 51] sowie der Schrittfrequenz in Einzel- und Doppelaufgaben [47]. In weiteren Studien wurden über Nachteile der RAS berichtet. In der Studie von Cubo et al. 2004 nahm die Gehgeschwindigkeit signifikant ab, und das RAS hatte keinen Einfluss auf das Freezing des Gehens [9]. Das RAS-Training scheint wenig Einfluss auf die ADL-Aktivitäten der Patienten zu haben [39, 13].

Niedrige Frequenzen (90%) zeigten keine Effekt auf die Gehgeschwindigkeit ($p = 1,00$), CV der Schrittzeit ($p = 1,00$) und der Zeit des Doppelstands ($p = 0,98$) in Einzel-, sowie in Doppelaufgaben ($p = 1,00/p = 0,32/p = 0,313$) [2, 3, 21, 59]. Bei einer Frequenz von 100% verbesserte sich die Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Schwungphase ($p \leq 0,02$), sie hatte jedoch keinen signi-

fikanten Effekt auf die Schritt- und Schwung-Variabilität [20]. Bei einer Frequenz von 110 – 115% wurden Reduktionen der Variabilität beobachtet ($p \leq 0,03$) [20, 44] und eine signifikante Reduzierung der Freezing-Attacken der Patienten mit Freezing ($p = 0,014$) und der durchschnittlichen Dauer der Freezing-Episoden ($p = 0,017$) [1, 21]. Bei einer Frequenz von 125% wurde eine Zunahme der Gehgeschwindigkeit und der Kadenz beobachtet ($p \leq 0,0167$) [6, 55]. In den übrigen Studien wurden einzelne Parameter verbessert, jedoch war unklar, bei welcher Frequenz die Patienten am meisten profitierten [24, 43]

In 16 Studien (67%) wurden keine Follow-up-Messungen durchgeführt [1–3, 6, 9, 21, 23, 41, 42, 44, 48, 49, 55, 58, 59]. In einer Studie wurde 2 Minuten und 15 Minuten nach der Intervention eine Follow-up-Messung durchgeführt. Die Frequenz der RAS lag bei 110% und es wurden im Follow-up Reduktionen der Gangvariabilität beobachtet ($p \leq 0,03$) [18]. In der Studie von Elston et al. 2010 konnte sechs und zehn Wochen nach der Intervention keine Verbesserungen im 2-Meter Gehstest (2MGT) beobachtet werden [13]. In einer weiteren Untersuchung mit einer kleinen Fallzahl ($n = 8$) konnten die erzielten Ergebnisse im Dynamic Gait Index (DGI), im Tinetti-Test und im Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ) nach jeweils einer, vier und acht Wochen konstant gehalten werden [24]. Die verbesserten Werte in der dynamischen und statischen Aktivität nahmen nach drei und neun Wochen ab [28].

In zwei Studien wurde die Nachhaltigkeit der Effekte nach drei Wochen [50, 37] und in weiteren zwei Studien nach sechs Wochen erneut überprüft [39, 47]. In der Studie von Rochester et al. 2007 nahmen die Ergebnisse der Gehgeschwindigkeit in Einzel-, sowie Doppelaufgaben nach drei Wochen signifikant ab [50]. RAS ließ in der Studie von Nieuwboer et al. 2009 die Patienten signifikant schneller drehen ($p \leq 0,01$). Nach drei Wochen konnte eine Retention des Gelernten aufgezeigt werden [37]. Die erzielten Ergebnisse nach einer dreiwöchigen Intervention im häuslichen Umfeld konnte nach sechs Wochen nicht beibehalten werden [39]. In der Studie von Rochester et al. 2010 konnten sich auch ohne RAS die Verbesserungen in der Schrittlänge und der Gehgeschwindigkeit nach sechs Wochen aufzeigen lassen [47]. Die Resultate der Einzelsession-Untersuchungen mit unterschiedlichen Frequenzen verdeutlichten, dass niedrigere Frequenzen die motorischen Eigenschaften eher stören [58] und schnellere Frequenzen zu Verbesserungen von temporalen und spatialen Gangparametern [36, 44], zu verkürzten EMG-Antworten [41] und zur Reduktion von Freezing-Attacken [1] führen.

In zwei Drittel (67%) der inkludierten Studien wurden keine Follow-up-Messungen durchgeführt, was eine evidente Aussage über die Langzeitwirkung des RAS-Trainings nicht zulässt. Wenngleich eine relativ große Anzahl an Studien in dieses Review eingeschlossen wurde, war der jeweilige Stichprobenumfang meist sehr gering. Der Risk of Bias in den Studien war oft unklar, was auf eine mangelhafte Protokollierung und Klassifi-

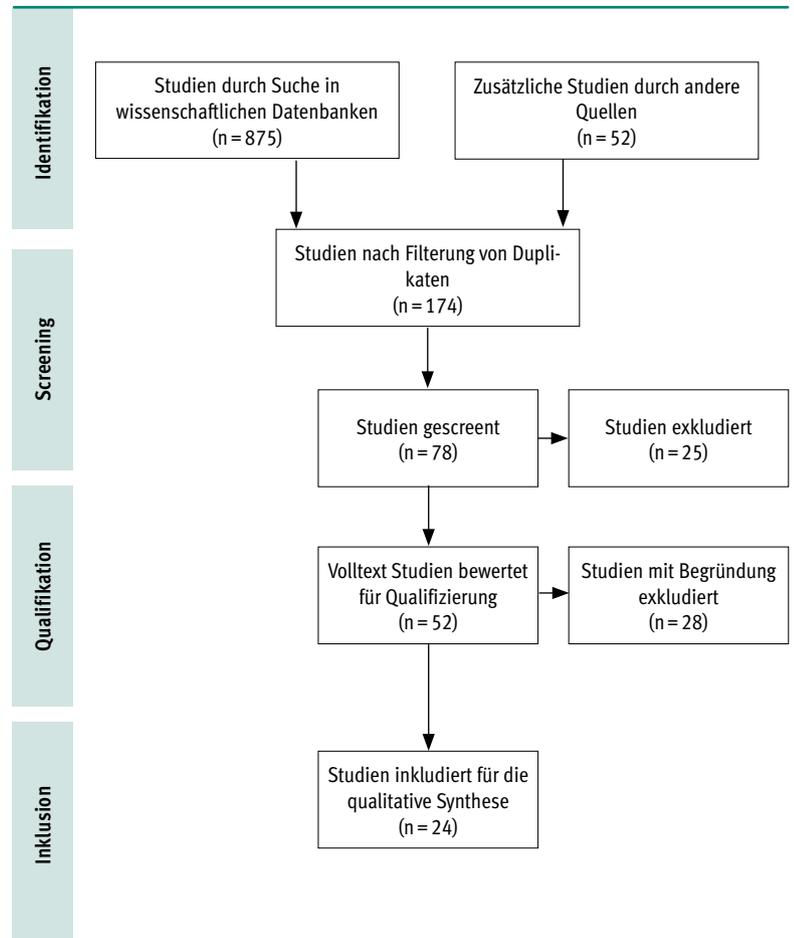


Abb. 1: Flussdiagramm zur Studienauswahl

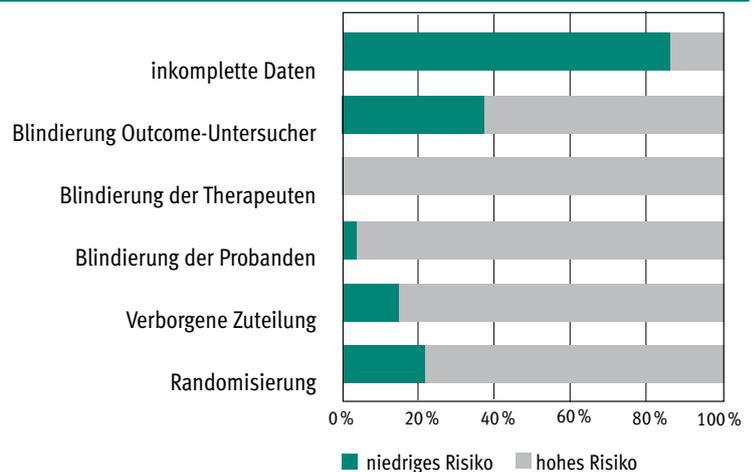


Abb. 2: Methodologische Qualität der inkludierten Studien (n = 24)

zierung der Daten zurückzuführen ist. Nur fünf Studien führten eine verdeckte Randomisierung durch.

Aufgrund von mangelnder methodologischer Qualität (verborgene Zuteilung, Blindierung der Untersucher, Intention-to-treat-Analysen), der geringen Anzahl an Untersuchungen sowie fehlender Homogenität der Studienmethodik und Studienpopulation konnte die

Rhythmic-auditory stimulation in Parkinson's Disease – effectiveness, applied frequencies and long-term effects

A. P. Kacsir, T. Braun, M. Pinter

Abstract

Background: Rhythmic-auditory stimulation (RAS) has a profound effect on the motor system of individuals with Parkinson's disease (PD), as physiological research has proven. The mechanism of action seems to work within different pathways in the brain and on spinal level. A large number of clinical trials have examined the effectiveness of rhythm and music on locomotion in PD.

Objectives: The aim of this systematic review is to summarize the effectiveness of RAS on gait in patients with PD. The focus was on trials recently published, within the last 10 years, that compared RAS interventions with placebo or alternative methods. Furthermore, an analysis was performed on applied frequencies, which had been self-paced or predetermined, as well as on intervention intervals. To show long-term effects on walking performance, the duration of follow-up periods was demonstrated.

Search strategy and selection criteria: Two independent researchers searched in the following databases: Medline, Cochrane Movement Disorders Group Specialized Register, the Cochrane Controlled Trials Register, CINAHL, REHABDATA and PEDro. Only clinical trials and RCTs (or quasi-RCTs) were included. The studies must have been published between 01.01.2004 and 31.12.2013.

Data collection and analysis: Methodological quality of the included studies was assessed with the PEDro scale by both researchers, and data extraction was performed by the main author. A meta-analysis was conducted if two or more relevant randomized controlled trials (RCT) with the same outcome parameter were present.

Main results: A total of 24 studies were included in this review (16 clinical trials, six controlled studies with moderate evidence and two high-quality RCTs). Because of different study designs, no data pooling was possible. Half of the trials used a single-session design. The other studies investigated cueing during one or more weeks. Only a few trials (34%) performed follow-up measurements. Thus, evidence for long-term effectiveness remains unclear. Furthermore, no clear recommendation can be made on individual RAS frequencies to be most effective.

Conclusion: Spatio-temporal parameters can be improved with RAS for a short-term duration. Some trials with follow-up measurements indicate that effects of RAS only last when training is performed constantly. In patients with cognitive decline, RAS can function as a dual-task and therefore increase the risk of falling. It remains inconclusive in how far a constant application of auditory cues can induce adaptations.

Keywords: Parkinson's disease, auditory, stimulation, cues, gait, physiotherapy

Neurol Rehabil 2014; 20 (1): 5–16

© Hippocampus Verlag 2014

geplante Sensitivitäts- und Subgruppen-Analyse nicht durchgeführt werden.

Diskussion

Eine Suche in den beschriebenen Datenbanken führte zu 24 Studien, deren Volltexte ausgewertet wurden. Ein Vergleich der Studie war aufgrund der starken methodologischen Unterschiede bezüglich der Datenerhebung nur schwer möglich. In den inkludierten Studien wurden sehr unterschiedliche Frequenzen verwendet. Es lässt

sich in Folge dessen nicht klar schlussfolgern, inwiefern sich die definierten Frequenzen der RAS auf das Gehen von Patienten mit iPS auswirken.

In zwölf Studien konnten die Patienten die Frequenz selbst bestimmen. In den restlichen Studien wurden langsamere bzw. schnellere Stimulationsfrequenzen in Bezug zur normalen Schrittfrequenz eingesetzt. Zudem wurden diese meist in einmaligen Untersuchungen oder in regelmäßigen Intervallen über mehrere Wochen appliziert. Bei der Verwendung von langsameren Frequenzen (90%) wurden Verschlechterungen einzelner Gangparameter beobachtet. Bei der Verwendung von Frequenzen zwischen 110% und 115% wurden die besten Ergebnisse erzielt. Schnellere Frequenzen (> 115%) scheinen für das RAS-Training ungeeignet zu sein.

Der Einfluss von RAS auf die Kadenz sowie auf die Schritt- und Schwung-Variabilität bleibt unklar [1, 21, 55]. Durch das Fehlen von Langzeitmessungen ist eine gesicherte Aussage über allfällige Nebenwirkungen wie gesteigertes Sturzrisiko und damit verbundene erhöhte Sturzrate unmöglich. In 50% der inkludierten Studien konnte die Frequenz des RAS vom Patienten selbst gewählt werden. Für den klinischen Alltag wird die Empfehlung ausgesprochen, die Frequenz für jeden Patienten individuell anzupassen. Dabei ist es überaus wichtig, die Veränderungen über einen längeren Zeitraum zu beobachten.

Die Resultate der RESCUE-Studie zeigten, dass die erzielten Effekte nach der Intervention keine sechs Wochen bestehen bleiben: Nahezu alle Outcome-Parameter verschlechterten sich wieder signifikant. Die Autoren schlussfolgerten, dass als Folge der Effektabnahme das RAS kontinuierlich durchgeführt werden müsste [39]. Obwohl diese Schlussfolgerung plausibel erscheint, kann sich durch den progressiven Verlauf der Erkrankung die Umsetzung schwierig gestalten [26].

In einer weiteren Studie [36] waren die Effekte zwölf Wochen nach der Intervention mit Cues rückläufig und in einer weiteren Studie wurde nach vier und sechs Wochen im Follow-up eine abnehmende Leistungskurve beobachtet [57]. Das lässt darauf schließen, dass der Effekt des Cueings mit der Zeit nachlässt und ein kontinuierliches Training mit permanentem Einsatz von Cues für iPS-Patienten indiziert wäre.

Dies ist das erste systematische Review, welches die verwendeten Frequenzen der RAS sowie deren Langzeiteffekte untersuchte. Obwohl RAS inzwischen in der Rehabilitation von Parkinson-Patienten vermehrt eingesetzt wird, stützen weiterhin nur wenig hochwertige Studien diese Therapie. Die Datenlage zeigt auf, dass die optimale Frequenz im Bereich von 110–115% der gewohnten Kadenz zu liegen scheint.

Der Einsatz eines externen Cues wird oft als Doppelaufgabe beschrieben. Im klinischen Alltag ist es daher wichtig zu erkennen, wie sich die kognitiven Funktionen der Patienten entwickeln. Diese erhöhte Anforderung durch die Doppelaufgabe könnte das Gehen stören und zu Stürzen führen [61]. Parameter wie die intermus-

kuläre Koordination, Becken-BWS-Rotation, posturale Unbeweglichkeit oder fehlender Armschwung gelten bei iPS-Patienten als gestört und korrelieren mit Stürzen [16, 60]. Zudem müssen nicht-motorische Dysfunktionen wie exekutive Funktionen, Depression, Fatigue [4, 27, 34] und die mögliche Verschlechterung als Folge eines Cueing-Trainings in weiteren methodologisch hochwertigen Studien untersucht werden [25, 27, 53].

Viele der genannten Studien wurden unter Laborbedingungen durchgeführt und konzentrierten sich auf unmittelbare Effekte. Eine Generalisierung der Ergebnisse sowie ein Übertrag in den klinischen Alltag sind daher zweifelhaft. Außerdem ist bekannt, dass iPS-Patienten Mühe haben, gelernte Fähigkeiten im klinischen Alltag umzusetzen [38]. Es stellt sich daher besonders die Frage nach der langzeitigen Wirkung der RAS auf das Gehen bei Patienten mit iPS.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es zurzeit nicht möglich ist zu definieren, welches die beste Anwendungsform, Intensität und Dauer der RAS darstellt. Qualitativ hochwertigere Studien sind notwendig, um die vorläufigen Ergebnisse zu präzisieren. Die zukünftigen Studien müssten als methodisch hochwertige RCTs konzipiert werden, um den Effekt von Cueing-Programmen valide abschätzen zu können. Diese Studien sollten dann den CONSORT-Richtlinien folgen [5].

Limitationen

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

Literatur

1. Arias P, Cudeiro J. Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PLoS One* 2010; 5: e9675.
2. Baker K, Rochester L, Nieuwboer A. The immediate effect of attentional, auditory, and a combined cue strategy on gait during single and dual tasks in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1593-600.
3. Baker K, Rochester L, Nieuwboer A. The effect of cues on gait variability – reducing the attentional cost of walking in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 314-20.
4. Bloem BR, Grimbergen YA, van Dijk JG, and Munneke M. The »posture second« strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 196-204.
5. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, Group C. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008; 148: 295-309.
6. Bryant MS, Rintala DH, Lai EC, and Protas EJ. An evaluation of self-administration of auditory cueing to improve gait in people with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2009; 23: 1078-85.
7. Cerasa A, Hagberg GE, Peppe A, Bianciardi M, Gioia MC, Costa A, et al. Functional changes in the activity of cerebellum and frontostriatal regions during externally and internally timed movement in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2006; 71: 259-69.
8. Chuma T, Faruque Reza M, Ikoma K, Mano Y. Motor learning of hands with auditory cue in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2006; 113: 175-85.
9. Cubo E, Leurgans S, Goetz CG. Short-term and practice effects of metronome pacing in Parkinson's disease patients with gait freezing while in the »on« state: randomized single blind evaluation. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 507-10.
10. Ebersbach G, Heijmenberg M, Kindermann L, Trottenberg T, Wissel J, Poewe W. 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* 1999; 14: 619-25.
11. Eggert KM, Oertel W, Reichmann H (federführend). Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie. In: Kommission »Leitlinien« der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2012, S. 139
12. Elsingher CL, Rao SM, Zimelman JL, Reynolds NC, Blindauer KA, Hoffmann RG. Neural basis for impaired time reproduction in Parkinson's disease: an fMRI study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 1088-98.
13. Elston J, Honan W, Powell R, Gormley J, Stein K. Do metronomes improve the quality of life in people with Parkinson's disease? A pragmatic, single-blind, randomized cross-over trial. *Clin Rehabil* 2010; 24: 523-32.
14. Freedland RL, Festa C, Sealy M, McBean A, Elghazaly P, Capan A et al. The effects of pulsed auditory stimulation on various gait measurements in persons with Parkinson's Disease. *NeuroRehabilitation* 2002; 17: 81-7.
15. Giladi N, Shabtai H, Rozenberg E, Shabtai E. Gait festination in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: 135-138.
16. Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 405-15.
17. Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund HJ. The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain* 1993; 116 (Pt 1): 243-66.
18. Hausdorff JM. Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking. *Hum Mov Sci* 2007; 26: 555-89.
19. Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 428-37.

Fortsetzung S. 16 →

Autor, Jahr	Studientyp	LOE	PEDro-Wert	Intervention (Details, Intensität, Behandlungsdauer)	Frequenz	Parkinson seit	n IG / KG	Follow-up
Arias 2010 [1]	klinische Studie	Ila	7	Pat. liefen zweimal einen Korridor entlang, in welcher sich in der Mitte eine Türe befand. Am Ende des Ganges mussten sie einen Knopf drücken und zurücklaufen.	sg und 110 %	n.a.	IG: PD + FOG (n = 10); D-FOG (n = 9); KG (n = 10)	nein
Baker 2007 [2]	klinische Studie	Ila	5	Die Pat. gingen mit und ohne Cues unter zwei verschiedenen Konditionen (Einzel- und Doppelaufgaben). Zehn Versuche (Strecke = 8 m)	90 %	6,64 ± 3,25	IG (n = 14) KG (n = 12)	keine
Baker 2007 [3]	klinische Studie	Ila	5	Es wurden drei Cueing-Strategien untersucht. Ein rhythmisch-auditorischer Cue (Gehen mit Metronom), interner Cue (große Schritte machen) und eine Kombination beider Cueingstrategien wurden in zehn Versuchen evaluiert. (Strecke = 8 m)	90 %	6,5 ± 3,2	IG (n = 15) KG (n = 12)	keine
Bryant 2009 [6]	klinische Studie	Ilb	5	Selbstapplikation eines aud. Metronoms; 5*30 Min	125 %	6,6 ± 4,33	IG (n = 2) KG (n = 0)	1 Wo
Cubo 2004 [9]	randomisierte, einfach-verblindete parallele Studie	4	Ila	Gehen mit und ohne auditorischem Cueing (Kassette mit Metronom). Die Teststrecke wurde wie folgt definiert: Aufstehen, durch eine Türe gehen, Korridor entlang gehen, zwei Drehungen, und zurück durch die Türe, Absitzen. 1 Wo (genaue Dauer n.a.)	sg	12,4 ± 7,3	IG (n = 12)	keine
Elston 2010 [13]	einfach-verblindete randomisierte Crossover-Studie	7	Ib	Gebrauch eines Metronoms im häuslichen Umfeld für vier Wo.	sg	n.a.	IG (erste Gruppe, n = 21) KG (zweite Gruppe, n = 21)	6 und 10 Wo
Hausdorff 2007 [20]	Klinische Studie	5	Ila	Das RAS wurde anhand eines Metronoms dargeboten, die Frequenz konnte vom Pat. selber gewählt werden. Die Probanden mussten eine Strecke von 100 m 3 x unter anderen Konditionen gehen (ohne RAS, mit RAS 100 %, mit RAS 110 %).	100 % und 110 %	n.a.	IG (n = 29) KG (n = 26)	2 und 15 min
Howe 2003 [21]	Klinische Studie	5	Ilb	15 x 9 m lange Strecke laufen, wobei die ersten drei Durchgänge ohne Stimulation erfolgten (Berechnung der Baseline-Frequenz) und danach zufällig 12 x ein Cue der spezifischen Frequenz dargeboten wurde.	85, 92,5, 107,5 und 115 %	n.a.	IG (n = 11)	keine
Jiang 2006 [23]	Klinische Studie	5	Ilb	Auditorische und visuelle Reize wurden in randomisierter Ordnung zugespielt. 10 Durchgänge (Dauer eines Durchgangs n.a.).	sg	Freezer: 3,4 Non-Freezer: 6,1	Freezer (n = 7) Non-Freezer (n = 7)	keine
Kadivar 2011 [24]	Klinische Studie	4	Ilb	Spezielles Training mit synchronen multi-dimensionalen Schrittfolgen, 3 x pro Wo, (45–60 min/Session) während 6 Wo (364,5 min).	110 und 120 %	8,9 ± 1,8	IG (n = 8) KG (n = 8)	1, 4, 8 Wo
Lim 2010 [27]	einfach-verblindete randomisierte Crossover-Studie	9	Ib	Cueing-Training (entweder visuell, auditorisch oder somatosensibel) über 3 Wo, welches speziell die dynamischen Aktivitäten wie Gehen (auch Transfers, sich Drehen, Treppensteigen und zyklische Aktivitäten) verbessert. Sessions: 3 Wo, 9 x 30 min.	sg	Frühe IG: 7 (4–11) Späte IG: 8 (4–12)	Frühe IG (n = 76) Späte IG (n = 77)	3 und 6 Wo
Nieuwboer 2007 [39]	RCT	9	Ib	3-wöchige Periode eines im häuslichen Umfeld durchgeführten Cueing-Trainings (frühe Gruppe 271,8 min, späte Gruppe 270,4 min).	sg	Frühe IG: 7 (4–11) Späte IG: 8 (4–12)	Frühe IG (n = 76) Späte IG (n = 77)	6 Wo
Nieuwboer 2009 [37]	RCT	6	Ila	Funktionelles Drehen (180° Drehung) mit oder ohne Cue. Der Test wurde 7 x wiederholt unter folgenden Konditionen: Baseline – kein Cue (B1); 2 Cueing Durchgänge (auditorisch, visuell und somato-sensibel); 2 Cueing Durchgänge auditorisch, visuell und somato-sensibel); zwei Baseline – kein Cue (B2).	sg	8,2 ± 4,9	Gruppe total (n = 133) Freezer (n = 68) Non-Freezer (n = 65)	3 Wo

Zielkriterien	Ergebnis (z.B. Effektstärke, Signifikanz, Ereignisrate)	Kommentar (z.B. spezielle Population, methodische Schwächen, Anwendbarkeit)
Freezing-Episoden, Geschwindigkeit (m/s), Kadenz (Schritte/s), Schrittlänge (m), Zeit für die Drehung (s)	Die Präsenz von RAS (10 % höher als die gewohnte Kadenz) reduzierte signifikant die Freezing-Attacken der Pat. mit Freezing ($p=0,014$) und die durchschnittliche Dauer der Freezing-Episoden ($p=0,017$).	Die Videoaufnahmen wurden durch einen verblindeten Spezialisten evaluiert.
Gehgeschwindigkeit (cm/s), CV der Schrittzeit und des Doppelstands (s)	RAS hatte keinen Effekt auf die Gehgeschwindigkeit ($p=1,00$), CV der Schrittzeit ($p=1,00$) und der Zeit des Doppelstands ($p=0,98$) im Single-Task sowie im Dual-Task ($p=1,00$)/ ($p=0,32$)/ ($p=0,313$).	
Gehgeschwindigkeit (cm/s); Schritt-Amplitude (cm); Schrittfrequenz (Schritte/min)	Es konnte keine Verbesserung im Gehen durch RAS alleine beobachtet werden.	Kontrollgruppe war zwei Jahre älter, die Doppelaufgabe war zu einfach.
Gehgeschwindigkeit (cm/s), Kadenz (Schritte/min), CV der Schrittzeit und des Doppelstands (s)	Durch Benützung eines Metronoms Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (79,57 cm/s vs. 94,02 cm/s, $p\leq 0,0005$), Kadenz (102,88 Schritte/min vs. 109,22 Schritte/min, $p=0,036$) und Schrittlänge (94,33 cm vs. 103,5 cm, $p=0,012$). Nach einer Wo war die bevorzugte Gehgeschwindigkeit schneller als die initiale Gehgeschwindigkeit (79,57 vs. 95,20 cm/s, $p\leq 0,0005$). Die Schrittlänge war signifikant größer (94,33 vs. 107,67 cm, $p=0,001$). Die Zeit des Doppelstands nahm von 21,73 zu 18,94 %, $p=0,016$, ab. Wenig Effekt auf die Kadenz, die Pat. wählten größere Schritte (6 % vs. 9 %).	
Totale Freezingdauer (s); Totale Gehdauer (totale Interventionsdauer abzüglich der totalen Freezingdauer)	Das Gehen mit Metronom verlangsamte die Gehgeschwindigkeit signifikant ($p\leq 0,0005$) und hatte keinen Einfluss auf die Freezing-Episoden.	3 Drop-outs
6 Bereiche des PDQ-39; SF-36; 10 MWT	Prim. und sek. Outcome) waren statistisch n.s., obwohl positive Effekte in 6 Bereichen des SF-36 Version 2 und in 8 Bereichen des PDQ-39 beobachtet werden konnten. Jedoch war nur eine durchschnittliche Differenz klinisch wichtig: Der emotionale Bereich des SF-36 Version 2 (durchschnittliche Differenz von 3,77). Der 10 MWT wurde 4 x erhoben, es konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (2 cm/s, $p=0,0585$).	7 Pat. konnten im Follow-Up nicht berücksichtigt werden. Bei 13 Pat. fehlen teilweise die Angaben.
Schrittzeit-Variabilität, Schwingzeit-Variabilität und spatiotemporale Parameter	Bei den iPS-Pat. verbesserte RAS bei 100 % der gewohnten Kadenz die Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Schwungphase ($p\leq 0,02$), hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Schritt- und Schwung-Variabilität. Mit RAS bei 110 %, wurden Reduktionen der Variabilität beobachtet ($p\leq 0,03$), welche 2 und 15 min nach der Intervention noch anhielten.	
Durchschnittliche Kadenz (Schritte/min), durchschnittliche Schrittlänge (m) und Geschwindigkeit (m/s)	Die Resultate zeigen auf, dass sich die Pat. nur bei einer Frequenz von 107,5 und 115 % die durchschnittliche Geschwindigkeit und Kadenz signifikant ($p=0,001$) verbessern konnten.	
Schritt-, und Gehgeschwindigkeit (cm/s); zeitliche Abfolge (s); Größe der Verschiebung (Shift) des Körpergewichtes	Es konnte nur bei den visuell dargebotenen Cues ein signifikanter Effekt bei der Initiierung des Ganges nachgewiesen werden ($p=0,005$).	Die Studie ist durch eine kleine Fallzahl ($n=14$) und einem ungenau beschriebenen Studiendesign limitiert.
Primärer Outcome: DGI Sekundärer Outcome: UPDRS, Tinetti Test, TUG, und FOGQ	Die RAS-Gruppe konnte nach 6 Wo die Werte im DGI signifikant verbessern sowie in weiteren sekundären Outcomes. Die Verbesserungen im DGI, Tinetti, FOGQ und Elemente des Gangs und Gleichgewichts im UPDRS konnten im Gegensatz zu der KG bis 4 Wo nach der Intervention konstant gehalten werden.	Nach 4 Wo Follow-up fehlen bei der IG 2 Pat. (1 = medikamentöse Umstellung; 1 konfliktbedingt); in der KG 1 (medikamentöse Umstellung). Nach 8 Wo FU befanden sich in der IG 7 Pat. (1 = medik. Umstellung) und in der KG 6 (2 = medikamentöse Umstellung).
Prim. Outcome: Prozentsatz der Zeit im Gehen, Transfer, Drehen, Treppensteigen und dynamische Aktivitäten und die durchschnittl. Gehperioden, welche in einer Stunde länger als a) 5 s und b) 10 s entsprachen; Sek. Outcome: Prozentanteil der statischen Aktivitäten	Es konnten signifikante Ergebnisse in der dynamischen Aktivität ($b=4,46$; $p\leq 0,01$), statischen Aktivität ($b=-3,34$; $p=0,01$), im Gehen ($b=4,23$; $p\leq 0,01$), Gehen > 5s ($b=2,63$; $p\leq 0,05$), und Gehen > 10s ($b=2,90$; $p\leq 0,01$) beobachtet werden, jedoch nahmen die Behandlungseffekte nach der Interventionsperiode wieder ab.	
Prim. Outcome: Elemente des UPDRS (posturale Kontrolle und Gang). Sek. Outcome: 10 MWT (Gehgeschwindigkeit (m/s), Schrittlänge (m), Schrittfrequenz (Schritte/min), Functional Reach, Einbein- und Tandemstand, FOQ, TUG, EADL und FES	Der primäre Outcome-Parameter verbesserte sich lediglich um 4,2 %. Die sekundären Outcome-Parameter Gehgeschwindigkeit (5 cm/s, $p=0,005$) und Schrittlänge (4 cm, $p\leq 0,001$) verbesserten sich signifikant, es konnten keine signifikanten Veränderungen in der Schrittfrequenz beobachtet werden ($p=0,08$). Es konnten signifikante Resultate im Einbein- und Tandemstand ($p=0,003$) und bei den Freezing-Episoden ($p=0,007$) gemessen werden.	Die Effekte der Intervention nahmen nach 6 Wo ohne Intervention drastisch ab.
Zeit für die Drehung (s) für die ganze Gruppe ($n=125$), Freezer ($n=60$) und die Non-Freezer ($n=65$)	Das auditorische Cueing liess die Pat. signifikant schneller drehen ($p\leq 0,01$). Im Follow-Up konnte eine Retention des Gelernten aufgezeigt werden.	10 Freezer und 10 Non-Freezer wurden von ausgeschlossen.

del Olmo 2003 [41]	kontrollierte klinische Studie	6	Ila	Gehen mit RAS auf einer Strecke von 8,5 m und Drehung	100 bpm	n.a.	IG (n = 6) KG (n = 5)	keine
del Olmo 2005	klinische Studie	5	Ila	1h/Tag, 5 x /Wo, während 4 Wo spezifisches GG-Training = PRP (20 Sessions = 20 Stunden).	60, 90, 120, 150 bpm	n.a.	IG (n = 15 iPS) KG (n = 15 gesund)	keine
Picelli 2010	Klinische Studie	5	IIb	12 Gehtests unter 4 Bedingungen.	90, 100 und 110 %	65,1 [58–71]	IG (n = 8)	keine
Rochester 2005	Klinische Studie	5	Ila	Die Gehstrecke wurde 6 x in der folgenden Reihenfolge durchgeführt: Baseline – kein Cue (B1); 2 Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell); 2 Cueing-Durchgänge (auditorisch oder visuell) und Baseline – kein Cue (B2).	sg	10,0 ± 1,6	IG (n = 20) KG (n = 10)	keine
Rochester 2007	Klinische Studie	6	Ila	Acht Durchgänge wurden mit folgenden Cueing-Modalitäten in dieser Reihenfolge durchgeführt: Baseline - kein Cue (B1); 2 Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); 2 Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); 2 Cueing-Durchgänge (auditorisch, visuell oder somatosensorisch); Baseline - kein Cue (B2).	sg	8,25 ± 5,09	IG (n = 153)	3 Wo
Rochester 2010a	Randomisierte Crossover-Studie	6	Ila	9 x 30 min Einzel- und Doppelaufgaben-Training, in 3 Wo, 6 Wo Follow-Up. Einzelaufgabe: 6 m Gehen und Drehen; Doppelaufgabe: 6 m Gehen und ein Tablett tragen, Drehen und Gläser auf Tablett stellen	sg	7 [4–11]	Frühe IG (n = 76) Späte IG (n = 77)	6 Wo
Rochester 2010b	Klinische Studie	5	IIb	9 x 30 min Cueing-Therapie über 3 Wo. Testprotokoll: Einzelaufgabe: 6 m Gehen, 180° Drehung, und zurückgehen Doppelaufgabe: 6 m Gehen, Tablett mit zwei gefüllten Gläsern aufheben, 180° Drehung, mit dem Tablett zurückgehen.	sg	n.a.	IG (n = 19)	keine
Rochester 2011	Klinische Studie	5	IIb	Die Messungen der On und Off-Phasen der Pat. wurden im Abstand von 2 Wo durchgeführt. In der jeweiligen Messung mussten die Pat. 6m unter sieben Konditionen gehen (3 Messungen ohne Cue, und je 2 Cueing-Modalitäten in randomisierter Reihenfolge)	sg	8,69 ± 5,19	IG (n = 50)	keine
Suteerwat-tananon 2004	Klinische Studie	5	IIb	Die Gehstrecke betrug 7,62 m und wurde unter 4 Konditionen dargeboten: Gehen ohne Cues, mit visuellen Cues, mit auditorischen Cues, mit beiden (visuellen und auditorischen) Cues. Die Cueing-Modalitäten wurden den Pat. randomisiert dargeboten.	125 %	6,9 ± 4,46	IG (n = 24)	keine
Willems 2006	Klinische Studie	5	Ila	Gehen auf einer 8 m langen Strecke.	80, 90, 100, 110 und 120 %	Freezer: 2,7 ± 0,6 Non-Freezer: 2,8 ± 0,6	Non-Freezer (n = 10) Freezer (n = 10) KG (n = 10)	keine
Willems 2007	Klinische Studie	5	Ila	Test-Protokoll: 5 m Gehen, 180° Drehung um Objekt und an den Start zurück. Zwei Konditionen (kein Cue und Cue durch ein Metronom), in drei Wiederholungen.	sg	Freezer: 11,5 ± 6,0 Non-Freezer 6,2 ± 3,0	Freezer (n = 9) Non-Freezer (n = 10)	keine

Anhang: Tabellarische Auflistung der untersuchten Studien. Legende: 10 MWT = 10 Minute Walking Test; bpm = beats per minute; CI = Confidence Intervall; CV = Coefficient of Variability; DGI = Dynamic Gait Index; EADL = Nottingham Extended Activities of Daily Living Index; EMG = Elektromyogramm; FOG = Freezing of Gait; FES = Falls Efficacy Scale; FOGQ = Freezing of Gait Questionnaire; Frq = Frequenz der Cues; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IG = Interventionsgruppe:

EMG-Ableitungen des Tibialis anterior und des M. Gastrocnemius	Der Intervall zwischen den EMG-Antworten nahm mit der Stimulation ab (20 % TA; 38 % G). Die Kurve der EMG-Aktivierung im EMG-Pattern (32 % TA, und 29 % G) und die Dauer jedes EMG-Ausschlages reduzierte sich (23 % TA und 20 % G).	Ungenau Beschreibung der Interventionsdauer. Es wurde nicht angegeben, wie viele Male der Proband die Teststrecke von 8,5m absolvieren musste.
Gehgeschwindigkeit (m/min); Kadenz (Schritte/min); Schrittlänge (m), CV Intervalle zwischen zwei konsekutiven Schritten	Nach Beendigung des PRP haben die Intervalle zwischen zwei konsekutiven Schritten (CV) in der gewohnten Kadenz signifikant abgenommen (Gehen: $t = 2,950$, $p = 0,011$).	Wenn die Frequenz (60, 90 bpm) langsamer als die individuelle Gangfrequenz benutzt wurde, verschlechterten sich die kinematischen Gangparameter.
Schrittlänge (cm), Schrittzeit (s), Kadenz (Schritte/min), durchschnittliche Gehgeschwindigkeit, Dauer von Einzel- und Doppelstand (s); Spannweite der Hüft-, Knie-, und Fußgelenkbewegungen im Gehen; maximale Werte der Gelenkskräfte in der Hüfte und im Fußgelenk	Schrittlänge ($X = 12,020$; $df = 3$; $p = 0,003$); Schrittzeit ($X = 23,178$; $df = 3$; $p = 0,000$); Kadenz ($X = 26,203$; $df = 3$; $p = 0,000$); durchschnittliche Gehgeschwindigkeit ($X = 14,096$; $df = 3$; $p = 0,003$); Dauer des Einzelstands ($X = 23,684$; $df = 3$; $p = 0,000$); Dauer des Doppelstands ($X = 14,464$; $df = 3$; $p = 0,002$); Ratio zwischen Dauer von Einzel- und Doppelstand ($X = 21,340$; $df = 3$; $p = 0,000$). Das ROM in der sagittalen Achse des Fußgelenks zeigte signifikante Veränderungen während dem Gehen ($X = 12,110$; $df = 3$; $p = 0,007$).	
Gehgeschwindigkeit (m/s), durchschnittliche Schrittlänge (cm) und Schrittfrequenz Hayling and Brixton Test, HAD, Multidimensional Fatigue Inventory	Durch den Einsatz der Cues konnte nur eine signifikante Zunahme in der Schrittlänge beobachtet werden ($p = 0,018$, 19 %).	2 iPS-Pat. wurden aus der Studie exkludiert, da sie Probleme bei den Aufgaben hatten.
Die Geschwindigkeit (m/s); Schritt-Amplitude (m); Kadenz (Schritte/min)	Im Vergleich der drei Modalitäten (auditorisch, visuell und somato-sensibel) waren die auditorischen Reize am effektivsten ($p = 0,001$).	Ein verblindeter Untersucher hat die Daten des Beschleunigungsmessers evaluiert.
Die Geschwindigkeit (m/s); Schritt-Amplitude (m); Kadenz (Schritte/min);	Während Einzel- und Doppelaufgaben konnten auch ohne Cues die Gehgeschwindigkeit und die Schrittlänge im Follow-up beibehalten werden. Es konnte keine Verbesserung in der Kadenz beobachtet werden.	Es handelt sich um eine Subanalyse des RESCUE-trials (Nieuwboer 2007)
Gehgeschwindigkeit (m/s), Schritt-Amplitude (m), Schrittfrequenz (Schritte/min)	Die Cueing-Therapie verbesserte deutlich die Gehgeschwindigkeit, Schritt-Amplitude, die Schrittfrequenz in Einzel- ($p \leq 0,001$ / $p \leq 0,001$ / 0,046) und Doppelaufgaben ($p \leq 0,001$ / $p \leq 0,001$ / $p = 0,403$). motorischen Werte (UPDRS III, $p = 0,004$) und Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II, $p = 0,011$).	Diese Studie unterstützt auch die Machbarkeit der Rehabilitation in PD in sozialen Umfeldern wie in Nord-Tansania, sodass auch andere Entwicklungsländer von dieser Anwendung profitieren können.
Gehgeschwindigkeit (m/min); Schritt-Amplitude (m); Schritt-Frequenz (Schritte/min); CV der Schrittzeit und des Doppelstands	Im Gegensatz zu den internen Cues konnten nur auditorische Cue signifikante Verbesserung ($p = 0,001$) aufzeigen. Beide Cueing-Modalitäten haben die Schrittfrequenz reduziert, wobei die interne Modalität besser war. Bei den Variationskoeffizienten der Schrittzeit CV und im Doppelstand waren die externen Reize signifikant besser ($p = 0,001$).	Der Effekt von Cueing-Strategien erfolgte unabhängig der Medikationseinnahme.
Durchschnittliche Kadenz (Schritte/min); Durchschnittliche Schrittlänge (durchschn. Schritte in cm);	Die Gehgeschwindigkeit und die Kadenz haben durch die auditorischen Cues ($p \leq 0,0167$) signifikant zugenommen (im Vergleich zum Gehen ohne Cues), jedoch wurde die Schrittlänge nicht beeinflusst. Die Kombination beider Cueing-Modalitäten erbrachte keine Verbesserungen.	
Schrittfrequenz (Schritte/min); Gehgeschwindigkeit (m/s); Schrittlänge (m); Doppelstand (%)	Langsamere Cueing-Frequenzen störten die spatio-temporalen Gangparameter bei iPD-Pat. ($p \leq 0,05$), welches als Synchronisations-Fehler bezeichnet wurde. Die Schrittlänge nahm bei einer Frequenz von 110 % bei Freezern ab ($p \leq 0,05$), hingegen bei Non-Freezer zu.	
Allgemeine Gangparameter (Zeit die gebraucht wird, Anzahl der Schritte)	Die Resultate zeigten im Vergleich zur KG, dass iPS-Pat. einen größeren Bogen gehen und kürzere und schmalere Schritte genommen haben. Zudem zeigten die Pat. einen höheren CV der Schrittdauer (6,92 %). im Vergleich zur Kontrollgruppe (4,88%, $p \leq 0,05$). Die Strategie, beim Drehen einen größeren Bogen zu Gehen, war bei Freezer öfter zu sehen als bei Non-Freezern. Auditorisches Cueing reduzierte signifikant den Variationskoeffizienten der Schrittdauer in iPS (bei Freezern und Non-Freezer) während dem Drehen (von 6,92 zu 6,00%, $p \leq 0,05$).	Die Pat. mussten alle nach links drehen, jedoch könnte das für rechtsdrehende Pat. schwieriger gewesen sein.

iPS = idiopathisches Parkinson-Syndrom; KG = Kontrollgruppe; m = Meter; n = Anzahl Probanden; n.a. = nicht angegeben; n.s. = nicht signifikant; Pat. = Patient; PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39; PRP = Physical Rehabilitation Program; RAS = rhythmisch-auditorische Stimulation; ROM = Range of Motion; s = Sekunde; SF-36 = Short-Form-36; sg = selbst gewählt; TUG = Timed Up & Go-Test; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Wo = Woche(n)

20. Hausdorff JM, Lowenthal J, Herman T, Grundlinger L, Peretz C, Giladi N: Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 2369-75.
21. Howe TE, Lovgreen B, Cody FW, Ashton VJ, and Oldham JA: Auditory cues can modify the gait of persons with early-stage Parkinson's disease: a method for enhancing parkinsonian walking performance? *Clin Rehabil* 2003; 17: 363-7.
22. Jantzen KJ, Steinberg FL, Kelso JA. Functional MRI reveals the existence of modality and coordination-dependent timing networks. *Neuroimage* 2005; 25: 1031-42.
23. Jiang Y and Norman KE. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2006; 20:36-45.
24. Kadivar Z, Corcos DM, Foto J, Hondzinski JM. Effect of step training and rhythmic auditory stimulation on functional performance in Parkinson patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25: 626-35.
25. Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M, Practice G. Recommendations Development, »Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research«. *Mov Disord* 2007; 22: 451-60; quiz 600.
26. Kwakkel G, de Goede CJ van Wegen EE. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (Suppl 3): S478-87.
27. Lim I, van Wegen E, de Goede C, Deutekom M, Nieuwboer A, Willems A, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil* 2005; 19: 695-713.
28. Lim I, van Wegen E, Jones D, Rochester L, Nieuwboer A, Willems AM, et al. Does cueing training improve physical activity in patients with Parkinson's disease? *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 469-77.
29. Marsden CD. Slowness of movement in Parkinson's disease *Mov Disord* 1989; 4 (Suppl 1): S26-S37.
30. McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH: Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 22-6.
31. Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech* 2001; 16: 459-70.
32. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother* 2009; 55:129-33.
33. Mushiake H, Inase M, and Tanji J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol* 1991; 66: 705-18.
34. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 2887-97.
35. Nagy A, Eordeghe G, Parocz Z, Markus Z, Benedek G: Multisensory integration in the basal ganglia. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 917-24.
36. Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. *Mov Disord* 2008; 23 (Suppl 2): S475-81.
37. Nieuwboer A, Baker K, Willems AM, Jones D, Spildooren J, Lim I, et al. The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 831-6.
38. Nieuwboer A, De Weerd W, Dom R, Truyen M, Janssens L, Kamsma Y. The effect of a home physiotherapy program for persons with Parkinson's disease. *J Rehabil Med* 2001; 33: 266-72.
39. Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E., Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 134-40.
40. Nieuwboer A, Rochester L, Muncks L, Swinnen SP: Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 (Suppl 3): S53-8.
41. del Olmo MF. A Simple Procedure Using Auditory Stimuli to Improve Movement in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Neurology and Clinical Neurophysiology*, 2003; 2: 1-7.
- del Olmo MF, Arias P, M. C. Furio MC, Pozo MA, Cudeiro J. Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients – a combined motor and [18F]-FDG PET study. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 155-64.
43. del Olmo MF, Cudeiro J: Temporal variability of gait in Parkinson's disease: effects of a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 25-33.
44. Picelli A, Camin M, Tinazzi M, Vangelista A, Cosentino A, Fiaschi A, et al. Three-dimensional motion analysis of the effects of auditory cueing on gait pattern in patients with Parkinson's disease: a preliminary investigation. *Neurol Sci* 2010; 31: 423-30.
45. Reuther M, Spottke EA, Klotsche J, Riedel O, Peter H, Berger K, et al. Assessing health-related quality of life in patients with Parkinson's disease in a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 108-14.
46. Robinson K, Dennison A, Roalf D, Noorigian J, Cianci H, Bunting-Perry L, et al. Falling risk factors in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 2005; 20: 169-82.
47. Rochester L, Baker K, Hetherington V, Jones D, Willems AM, Kwakkel G, et al. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues *Brain Res* 2010; 1319: 103-11.
48. Rochester L, Baker K, Nieuwboer A, Burn D: Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: selective responses to internal and external cues. *Mov Disord* 2011; 26: 430-5.
49. Rochester L, Hetherington V, Jones D, Nieuwboer A, Willems A, Kwakkel G, et al. The effect of external rhythmical cues (auditory and visual) on walking during a functional task in homes of people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 999-1006.
50. Rochester L, Nieuwboer A, Baker K, Hetherington V, Willems AM, Chavret F, et al. The attentional cost of external rhythmical cues and their impact on gait in Parkinson's disease: effect of cue modality and task complexity. *J Neural Transm* 2007; 114: 1243-8.
51. Rochester L, Rafferty D, Dotchin C, Msuya O, Minde V, Walker RW. The effect of cueing therapy on single and dual-task gait in a drug naive population of people with Parkinson's disease in northern Tanzania. *Mov Disord* 2010; 25: 906-11.
52. Rogers MW. Disorders of posture, balance, and gait in Parkinson's disease. *Clin Geriatr Med* 1996; 12: 825-45.
53. Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JN: The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1148-60.
54. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord* 2000; 15: 1112-8.
55. Suteerawattananon M, Morris GS, Etnyre BR, Jankovic J, Protas EJ: Effects of visual and auditory cues on gait in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 219: 63-9.
56. Thaut MH. Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 999: 364-73.
57. Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1996; 11: 193-200.
58. Willems AM, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, et al. The use of rhythmic auditory cues to influence gait in patients with Parkinson's disease, the differential effect for freezers and non-freezers, an explorative study. *Disabil Rehabil* 2006; 28: 721-8.
59. Willems AM, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, et al. Turning in Parkinson's disease patients and controls: the effect of auditory cues. *Mov Disord* 2007; 22: 1871-8.
60. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 721-5.
61. Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci* 2005; 22:1248-56.
62. Zelaznik HN, Spencer RM, Ivry RB, Baria A, Bloom M, Dolansky L, et al. Timing variability in circle drawing and tapping: probing the relationship between event and emergent timing. *J Mot Behav* 2005; 37: 395-403.

Interessenvermerk

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Andreas Philipp Kacsir, dipl. PT, MSc, MPTSc
Zentrum für Physiotherapie am Markt
Marktstrasse 4
CH-9435 Heerbugg
andreas.kacsir@physiotherapie-ammarkt.ch