

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie  
der Universität zu Köln Abteilung für Medizinische Psychologie  
Leiterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. E. Kalbe

# **The Effects of Physical Activity on Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Michelle Droz  
aus Wien, Österreich

promoviert am 03.Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. E. Kalbe
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.<sup>1</sup>

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Prof. Dr. rer. nat. Elke Kalbe  
Frau Dr. Mandy Roheger  
Herr Fabian Krohm

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Literatursuche zur Erstellung des Suchstrings wurde unter Anleitung von Dr. Roheger aus dem Institut für Medizinische Psychologie von mir durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Literatursuche wurden Prof. Dr. rer. nat. Kalbe vorgestellt. Die zentrale Fragestellung dieser Dissertation wurde mit Prof. Dr. rer. nat. Kalbe und Dr. Roheger anhand dieser Literatursuche erarbeitet.

Das Filtern der Studien nach den Einschlusskriterien mittels der Plattform Covidence erfolgte nach Einführung durch Dr. Roheger durch die studentische Hilfskraft Frau Haas und durch mich. Bei Diskrepanzen, ob eine Studie in die Dissertation miteingeschlossen werden kann, wurde Dr. Roheger hinzugezogen.

Die Charakterisierung der Studien und deren Studienteilnehmer im Rahmen der systemischen Übersichtsarbeit wurde von mir durchgeführt.

Die Tabelle mit den relevanten statischen Parametern zur Ermittlung der Effektstärke wurde von Frau Haas erstellt. Die Berechnung der post-pre Differenz des Mittelwertes und der Standardabweichung erfolgte durch mich.

Das Biasrisiko der eingeschlossenen Studien wurde anhand des Cochrane Handbuch zur Ermittlung des Biasrisiko von mir ermittelt.

Die Clusterbildung im Rahmen des Node making process erfolgte mit der Unterstützung von Dr. Roheger und Herrn Krohm, B.sc.


Das Skript mit den Befehlen zur Berechnung der Netzwerk Metaanalyse mit dem Programm RStudio wurde von Dr. Roheger und Herrn Krohm, B.sc. erstellt.

Die Ergebnisse der Berechnungen wurde unter Anleitung von Dr. Roheger von mir ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 09.08.2022

Unterschrift: .....  .....

<sup>1</sup>Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

## **Danksagung**

Prof. Dr. rer. nat. Elke Kalbe, Leiterin der Abteilung für Medizinische Psychologie - Neuropsychologie und Gender Studies und Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI) an der Universität zu Köln möchte ich für die Überlassung des Themas danken. Besonders dankbar bin ich für ihre kontinuierliche und sehr strukturierte Betreuung während der Durchführung und Verfassung dieser Arbeit. Ebenso großen Dank schulde ich Dr. Mandy Roheger, die mich bei der Auswertung und Verfassung der Arbeit in hohem Maße unterstützt hat.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ABSTRACT</b>	<b>9</b>
<b>2. DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
2.1. Einleitung	10
2.1.1. Morbus Parkinson	12
2.1.1.1. Motorische Symptome	13
2.1.1.1.1. Hoehn und Yahr Skala	13
2.1.1.2. Nicht motorische Symptome	14
2.1.2. Lebensqualität	14
2.1.2.1. PDQ-39	15
2.1.3. Mögliche Behandlungsstrategien von Morbus Parkinson	16
2.1.3.1. Pharmakologische Therapie	16
2.1.3.2. Nicht pharmakologische Interventionen	17
2.1.4. Hypothese	18
2.2. Material und Methodik	19
2.2.1. Literatursuche	19
2.2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien	19
2.2.3. Studiena Auswahl	20
2.2.4. Datensammlung und Qualitätsanalyse	21
2.2.5. Node making process	21
2.2.6. Berechnung der Netzwerk Metaanalyse	28
2.3. Ergebnisse	28
2.3.1. Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit	28
2.3.1.1. Studiencharakterisierung	28
2.3.1.2. Interventionen, Dauer und Intensitäten	29
2.3.1.3. Qualität der Studien	30
2.3.1.4. Effekt auf die Lebensqualität	30
2.3.2. Ergebnisse der Netzwerk Metaanalyse	31
2.3.2.1. Studiencharakterisierung	31
2.3.2.2. Netzwerk Metaanalyse mit allen Studien	32
2.3.2.3. Netzwerk Metaanalyse mit Studien mit niedrigem Biasrisiko	34
2.4. Diskussion	35
2.4.1. Klinische Bedeutung	36

2.4.2.	Grenzen dieser Arbeit	38
2.4.3.	Implikationen für die Zukunft und weitere Forschungsansätze	39
2.5.	Schlussfolgerung	40
<b>3.</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>42</b>
3.1.	Parkinson's Disease	44
3.1.1.	Motor symptoms and implications	45
3.1.1.1.	Hoehn and Yahr Scale	45
3.1.2.	Non-motor symptoms and implications	46
3.2.	Quality of Life	46
3.2.1.	PDQ-39	48
3.3.	Possible Interventions for PD	49
3.3.1.	Pharmacological interventions	49
3.3.2.	Non-pharmacological interventions	50
3.3.2.1.	Physical activity	50
3.3.2.2.	Dancing	51
3.3.2.3.	Tai Chi	51
3.3.2.4.	Exergaming	51
3.3.2.5.	Hydrotherapy	52
3.4.	Hypothesis	52
<b>4.</b>	<b>MATERIAL AND METHODS</b>	<b>53</b>
4.1.	Literatur Search	53
4.2.	Inclusion and exclusion criteria	53
4.3.	Study selection	54
4.4.	Data collection and Quality Assessment	56
4.5.	Node making process	56
4.6.	Statistical Analysis	62
<b>5.</b>	<b>RESULTS</b>	<b>63</b>
5.1.	Qualitative snythesis	63
5.1.1.	General study characteristics	63

5.1.2.	Intervention, duration, intensity	64
5.1.3.	Methodological quality	65
5.1.4.	Effects on QoL	68
5.2.	Quantitative Synthesis	102
5.2.1.	General study characteristics	102
5.2.2.	Network meta-analysis including studies of all risk of bias	103
5.2.2.1.	Inconsistency in the network meta-analysis	105
5.2.3.	Network meta-analysis including studies with a low risk of bias	107
6.	<b>DISCUSSION</b>	<b>110</b>
6.1.	Clinical implications	110
6.2.	Limitations	112
6.3.	Implication for research	113
7.	<b>CONCLUSION</b>	<b>114</b>
8.	<b>REFERENCES</b>	<b>116</b>
9.	<b>ANHANG</b>	<b>126</b>
9.1.	Illustration directory	126
9.2.	List of Tables	126
9.3.	Interventions investigation the effect of physical activity on QoL in PD	127
9.4.	Search string	128
9.5.	Calculation of the statistical parameters to conduct the network meta-analysis	129
9.6.	Scripts with command for R-Studio	133



## Abkürzungsverzeichnis

PD	Parkinson's Disease
QoL	Quality of Life
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire
WHO	World Health Organization
RCT	Randomized controlled trial
GPDS	Global Parkinson's disease survey Steering
SF 36	Study 36-Item Short Form Health Survey
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
SIP	Sickness Impact Profile
LSQ	Life Satisfaction Questionnaire
WHOQOL BREF	World Health Organization Quality of Life- BREF
QWBS	Quality of Well-Being Scale
RoB	Risk of Bias
MD	Mean Deviation
SD	Standard Deviation
CI	Confidence interval
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
IQR	Interquartile range
PA	Physical activity

## 1. Abstract

**Objective:** This work aimed to investigate and to describe which interventions including physical activity for PD exist via a systematic review. The network meta-analysis assessed which physical intervention is the most effective to improve QoL in patients with PD.

**Design:** Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.

**Methods:** Eligible literature were retrieved from PubMed up to February 2018 and screened based on established selection criteria. Afterwards, relevant data and study characteristics were extracted. The network meta-analysis was conducted with the software R-Studio to evaluate the effect of different sport interventions. Risk of bias was performed for the included studies.

**Results:** 52 trials of 3653 participants met the inclusion criteria for the systematic review, of which 21 trials provided data for the meta-analyses. 21 studies (50%) assessed QoL using the PDQ-39. 26 trials in the systematic review reported a significant benefit from physiotherapy. In the network meta-analysis all interventions except for trunk exercises (MD: 4.67; 95%-CI [8.98; 18.32], bicycle (MD: 1.35; 95%-CI [-5.67; 8.38], motor education (MD: 3.34; 95%-CI [16.05] and broader senior sports (MD: 5.38; 95%-CI [-12.04;22.80]) exhibited an increased efficacy compared to usual care due to PDQ-39. Hydrotherapy was the most helpful (MD: -13.49; 95%-CI [-27.54; 0.56]) compare to usual care as reference.

**Conclusion:** There is a wide variety of interventions using physical activity for PD. Hydrotherapy, exergaming and Nordic Walking had the biggest effect on QoL in PD. To make reliable statements of the efficacy and cost effectiveness of physiotherapy for treating PD in the longer term larger, well-designed RCTs are required. This work provides the basis for further research.

## 2. Deutsche Zusammenfassung

### 2.1. Einleitung

Mit mehr als 10 Millionen betroffenen Menschen ist Morbus Parkinson eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (Denga, Wanga, & Jankovic, 2017). In Deutschland sind ca. 220.000 Menschen mit steigender Inzidenz betroffen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016).

Hauptsymptome der Erkrankung sind Bradykinesie, Ruhetremor und posturale Instabilität (Lauze, Daneault, & Duval, 2016). Zusätzlich führt die Erkrankung zu einer Reduktion der Muskelkraft, dies beeinflusst die körperliche Leistung, die Ganggeschwindigkeit und das Gleichgewicht (Chung, Thilarajah, & Tan, 2016). In einer Umfrage von Andreadou et al. (2011) über die Auswirkungen von Komorbiditäten auf die Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Parkinson berichteten die Studienteilnehmer, dass muskuloskeletale Beschwerden der häufigste Grund für eine Einschränkung der Lebensqualität ist (Andreadou et al., 2011). Nichtmotorische Symptome sind Depressionen, Bradyphrenie und die Demenz (Marsili, Rizzo & Colosimo, 2018). Schlafstörungen, die die Modulation des Schlafzyklus beeinflussen, können ebenfalls auftreten (Sveinbjornsdottir, 2016). Diese Beeinträchtigungen beeinflussen die Lebensqualität erheblich (Park, 2014). Nach einer Studie von Schrag et al. (2000) mit 97 Patienten haben Depressionen, körperliche Einschränkungen, Haltungsinstabilitäten und kognitive Beeinträchtigungen den größten Einfluss auf die Lebensqualität im Rahmen von Morbus Parkinson (Schrag, Jahanshahi & Quinn, 2000). Die Symptome der Erkrankungen werden in Kapitel 1.1.1. und Kapitel 1.1.2. näher erläutert.

Nach aktuellem Kenntnisstand ist Morbus Parkinson nicht heilbar (Marsili, Rizzo, & Colosimo, 2018). Die Erstlinientherapie von Morbus Parkinson ist die pharmakologische Therapie, die abhängig vom Alter des Patienten ist (Marsili, Rizzo & Colosimo, 2018). Bei Patienten unter 70 Jahren werden Dopaminagonisten wie Ropinirol und Pramipexol bevorzugt, da eine Langzeitmedikation mit L-Dopa in Monotherapie eine motorische Fluktuation verursachen kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Patienten über 70 Jahre werden mit L-Dopa und einem Decarboxylase-Inhibitor behandelt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Obwohl die pharmakologische Therapie immer noch der Erstlinie entspricht, werden zusätzliche Therapien, die aus Physiotherapie, Sprachtherapie und Ergotherapie bestehen, immer wichtiger, da verwendete Medikamente im Verlauf der Krankheit zu Nebenwirkungen wie medikamenteninduzierte Dyskinesie und/oder eine Verringerung der Arzneimittelwirkung führen können (Alves da Rocha, McClelland & Morris 2015; Lee, Choi & Yoo 2017). Somit können nichtpharmakologische Behandlungen wie Physiotherapie als Add-on Therapie bei der Behandlung von Morbus Parkinson fungieren.

In den letzten Jahren haben sportliche Interventionen im Rahmen der Behandlung von Morbus Parkinson an Bedeutung gewonnen, da mehrere Studien körperliche Aktivitäten eine positive Auswirkung im frühen und mittleren Stadium der Morbus Parkinson zuschreiben (Goodwin, Richards & Taylor, 2008; Keus, Bloem, & Hendriks, 2007; Kwakkel G, 2007; Hackneya & Earhart, 2009; Park, Han & C., 2014; Dockx et al., 2016). Einige dieser Interventionen konzentrierten sich auf die motorischen Symptome (z. B. Gleichgewicht, Gang, Kraft oder Ausdauer), andere konzentrierten sich auf nicht motorische Symptome (z. B. Lebensqualität, kognitive Funktion oder Depression) (Schenkman, 2011; Morris, Martin & Schenkman, 2010; Wu, Lee & Huang, 2017; Duncan & Earhart, 2012). Aufgrund der relativ kleinen Anzahl an systematischen Übersichtsarbeiten über sportliche Interventionen im Rahmen von Morbus Parkinson besteht eine begrenzte Evidenzlage bezüglich des Effektes von solchen auf die Lebensqualität (Siok Bee Tan, 2014; Lee, Choi, & Yoo, 2017). Darüber hinaus gibt es bisher keine Studie, die verschiedene sportliche Interventionen auf ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität miteinander vergleicht. Die meisten zuvor veröffentlichten Metaanalysen konzentrieren sich auf eine oder zwei Interventionen (Zhou, Yin & Gao, 2015; Roeder, Costello, Smith, Stewart & Kerr, 2015; Song et al., 2017; Harris, Rantalainen, Muthalib, Johnson, & Teo, 2015; Saltychev, Bärlund, Paltamaa, Katajapuu & Laimi, 2016). Daher ist das Ziel dieser Arbeit, zu untersuchen, welche sportliche Intervention den größten Effekt auf die Lebensqualität im Rahmen von Morbus Parkinson hat.

Die Forschungsfragen dieser Arbeit lauten wie folgt:

- Welche Interventionen, die körperliche Aktivität beinhalten, gibt es? Wie sind diese Interventionen aufgebaut und wie sieht die Studienpopulation aus?
- Welche Intervention hat den größten Effekt auf die Lebensqualität im Rahmen von Morbus Parkinson?

Die systematische Übersichtsarbeit beantwortet den ersten Punkt und besteht aus zwei Tabellen mit Information über die inkludierten Studien und deren Studienteilnehmer. Die Tabellen wurden mittels PICO System (P = Teilnehmer, I = Intervention, C = Vergleichsintervention, O = Outcome) erstellt. Auf die Erstellung dieser Tabellen wird im zweiten Kapitel detailliert eingegangen. Der zweite Punkt wird durch eine Netzwerk Metaanalyse untersucht. Mit dieser Methodik können mehrere Interventionen und deren Effekte durch direkte und indirekte Vergleiche analysiert und verglichen werden (Rouse, Chaimani, & Tianjing, 2016). In Anbetracht dessen ist eine Netzwerk Metaanalyse komplexer und ressourcenintensiver als eine übliche Metaanalyse mit ein oder zwei Interventionen, bietet jedoch mehr Informationen.

Auf die Krankheit und deren Pathophysiologie wird in Kapitel 1.1. detailliert eingegangen. Da die Einschränkung der Lebensqualität im Rahmen der Erkrankung ein wichtiger Bestandteil und Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit ist, wird in Kapitel 1.2. auf die Lebensqualität

sowie auf ihre Messung eingegangen. In Kapitel 1.2.1. wird das Messinstrument PDQ-39 erläutert. Mögliche Interventionen für Patienten mit Morbus Parkinson werden in Kapitel 1.3. erörtert. In den weiteren Kapiteln werden zudem die häufigsten sportlichen Interventionen vorgestellt. Am Ende dieser Einleitung wird die Relevanz dieser Arbeit und die Hypothese nochmals hervorgehoben.

### **2.1.1. Morbus Parkinson**

Die Erkrankung ist nach dem englischen Arzt Dr. James Parkinson benannt, welcher 1817 die 66-seitige Monographie mit dem Titel „An Essay of the Shaking Palsy“ veröffentlichte (Dickson, 2017). Dr. Parkinson beschrieb erstmals den Ruhetremor als einer der drei Kardinalsymptome der Erkrankung, welcher meist einseitig beginnt und zuerst die oberen Extremitäten betrifft (Obeso et al., 2017). In seiner Monographie wurden zwei wichtige Behandlungsansätze genannt: eine frühe Diagnose und eine Therapie, welche den Progress der Erkrankung verhindert (Obeso et al., 2017). Noch heute sind dies die vorherrschenden therapeutischen Ziele (Marsili, Rizzo & Colosimo, 2018).

Dr. Parkinson glaubte, dass der Ursprung der Krankheit in der Medulla oblongata lag und stellte die Hypothese auf, dass eine degenerative Veränderung dieser Struktur aufgrund einer möglichen Infektion die Ursache der Symptome war (Parkinson, 1812). Heute ist bekannt, dass die Erkrankung durch einen Dopaminverlust an den Dopaminrezeptoren im Striatum ausgelöst wird (Recasens et al., 2018). Dieser Verlust wird durch die Degeneration des mesenzephalen dopaminergen Neurons in der Substantia nigra pars compacta verursacht (Ransmayr, 2011). Die selektive Anfälligkeit dopaminergener Neuronen lässt sich möglicherweise durch die Schrittmacher ähnlichen Eigenschaften dieser Zellen erklären, die zu häufigen intrazellulären Natrium- und Calciumtransienten während der exzitatorischen synaptischen Übertragung führen (Dickson, 2017). Darüber hinaus kommt es zum Auftreten von Lewy-Körpern, bei denen es sich um hyaline eosinophile Einschlusskörper handelt und Alpha-Synuclein als Hauptkomponente aufweisen (Recasens et al., 2018). Die Lewy Pathologie und der Verlust dopaminergener Neuronen wirken sich auf das zentrale und periphere Nervensystem sowie auf das enterische Nervensystem aus, welche zu einer verminderten gastrointestinalen Motilität führt (Surmeier & Sulzer, 2013). Mehrere Studien bestätigten, dass es andere Regionen gibt, die entweder einen neuronalen Verlust oder eine Lewy-Pathologie aufweisen könnten, z. B. im lateralen Hypothalamus, im Bereich des dorsalen Motorkerns des Vagus (DMV), in den Raphe-Kernen, im Locus coeruleus und - wie Dr. James Parkinson theoretisierte - in der medullären retikulären Formation (Surmeier & Sulzer, 2013; Thannickal, Lai & Siegel, 2007; Henderson, Carpenter, Cartwright & Halliday, 2000). Infolgedessen weist die Erkrankung ein breites Spektrum von Symptomen auf.

### 2.1.1.1. Motorische Symptome

Die Symptome der Morbus Parkinson können in motorische und nichtmotorische Symptome eingeteilt werden. Das häufigste motorische Symptom ist der Ruhetremor (Lauze, Daneault & Duval, 2016). Dieser besteht aus einseitigen, rhythmischen Muskelkontraktionen mit einer Frequenz zwischen 4 und 8 Hz, die üblicherweise durch die Ausführung einer willkürlichen Aktion verschwinden (Jankovic, 2007). Eine Studie von Hughes mit 100 Parkinsonerkrankten zeigte, dass dreiviertel der Patienten während ihrer Krankheit einen Ruhetremor entwickelten (Hughes, Daniel, Blankson & Lees, 1993). Ein weiteres Hauptsymptom des Morbus Parkinson ist die Bradykinesie, die sich in der Verlangsamung schneller Bewegungen der distalen Extremitäten manifestiert (Jankovic, 2007). Der Rigor ist das dritte Hauptsymptom der Krankheit. Dieser ist durch einen erhöhten Muskeltonus gekennzeichnet, bedingt durch eine zentralnervöse Fehlregulation, welche zu einer gleichzeitigen Aktivierung der gegenspielenden Muskelgruppe führt (Jankovic, 2007). Das letzte Hauptsymptom ist die posturale Instabilität, die durch den Verlust von Stellreflexen und vorausschauenden und reaktiven Haltungskontrollmechanismen verursacht wird (Kim, Allen, Canning & Fung, 2012). Eine posturale Instabilität ist in den späten Stadien typisch, fehlt jedoch zum Zeitpunkt der Erstdiagnose meistens (Samii, Nutt & Ramson, 2004). Die Diagnosestellung besteht aus einem Zusammenspiel aus Klinik mit Vorliegen der Kardinalsymptome, bildgebender Diagnostik und einem guten Ansprechen auf L-Dopa (Marsili, Rizzo & Colosimo, 2018).

#### 2.1.1.1.1. Hoehn und Yahr Skala

Die Hoehn- und Yahr-Skala ist eine häufig verwendete klinische Bewertungsskala, um den Verlauf der Symptome zu beschreiben (Bhidayasiri & Tarsy, 2012). Darüber hinaus wird die Skala auch in den meisten Studien verwendet, die in der systematischen Übersichtsarbeit zur Klassifizierung der Krankheit enthalten sind. Die Skala umfasst 5 Kategorien, wobei 1 ein geringes Fortschreiten der Krankheit beschreibt und 5 eine bereits weitgehende Einschränkung bedeutet. (Goetz et al., 2004).

*Tabelle 1:* Beschreibung der Hoehn und Yahr Skala

1	Nur eine Körperhälfte ist betroffen, Einschränkungen sind kaum vorhanden
2	Beide Körperhälften sind betroffen mit leichten Einschränkungen des Gleichgewichtes
3	Bilateraler Befall mit moderaten Einschränkungen
4	Fortschreitende Einschränkungen: Gehfähigkeit größtenteils erhalten
5	Auf einen Rollstuhl angewiesen bis Bettlägerigkeit

Note. Hoehn and Yahr stages according to (Bhidayasiri & Tarsy, 2012).

### **2.1.1.2. Nicht motorische Symptome**

Nicht motorische Symptome sind häufig Bestandteile von Morbus Parkinson und können in allen Stadien auftreten, auch vor dem Auftreten motorischer Symptome (Pfeifer, 2016). Die Erkrankungsdauer und das Alter eines Patienten korrelieren mit dem Auftreten kognitiver Defizite, die sich in der Gedächtnisfähigkeit, in der Sprache oder in den visuellen Fähigkeiten widerspiegeln können (Trembley, Achim, Macoir & Monetta, 2013). Ein weiteres wichtiges nicht motorisches Symptom ist das Auftreten von Depressionen, die sich in Antriebslosigkeit oder einem Verlust des Interesses an der Umwelt bemerkbar machen (Jankovic, 2007). Daneben können auch Ängste im Verlauf der Erkrankung auftreten, üblicherweise in Form einer generalisierten Angststörung, einer Panikstörung oder einer sozialen Phobie (Cosgrove, Alty & Jamieson, 2015). Nicht motorische Symptome können ein Schwankungsmuster aufweisen, welche dem Schwankungsmuster der motorischen Symptome ähnelt (Pfeifer, 2016). Eine Studie von Witjas et al. (2002) zeigte, dass 28% der Teilnehmer der Meinung waren, dass nicht motorische Symptome mehr Einschränkungen im täglichen Leben verursachen als die motorischen Symptome (Witjas et al., 2002). Nicht motorische Symptome werden in der Klinik jedoch häufig ignoriert, wie das britische National Institute for Health and Care Excellence festgestellt hat (Todorova, Jenner & Chaudhuri, 2014).

### **2.1.2. Lebensqualität**

Die Weltgesundheitsorganisation definiert die Lebensqualität als die subjektive Wahrnehmung eine Person über ihre Stellung im Leben in Relation zu ihrem Wertesystem und ihrer Kultur sowie in Bezug auf ihre Erwartungen und Ziele (Dauwerse, Hendriks, Schipper, Struikma & Abma, 2014). Die Ermittlung der Lebensqualität als wichtiger Outcome im Gesundheitswesen begann in den 1970er Jahren, als die Medizin erhebliche Fortschritte machte und zuvor nicht heilbare Krankheiten heilbar wurden und der Progress von chronischen Krankheiten wie Diabetes durch wirksame Behandlungen verhindert werden konnte (Panzini et al., 2017). Die Lebensqualität ist nicht nur von der körperlichen Gesundheit, sondern auch vom geistigen Zustand, dem Maß an Unabhängigkeit und sozialem Umfeld abhängig (Vahedi, 2010).

Die Gründe, warum ich mich für die Lebensqualität als Outcome für die systematische Übersichtsarbeit und die Netzwerk Metaanalyse entschieden habe, sind folgende: Die Lebensqualität umfasst die körperliche, geistige und soziale Beeinträchtigung, welche durch eine Krankheit entsteht (Opara, Broła, Leonardi & Błaszczuk, 2012). Einige Studien zeigten einen negativen Einfluss von Morbus Parkinson auf die Lebensqualität von Patienten, z. B. durch Einschränkungen in alltäglichen Aktivitäten (z. B. tägliches Waschen oder Anziehen), durch Minderung des emotionalen Wohlbefindens oder durch körperliche Beschwerden (Behari, Srivastava & Pandey, 2005; Caap- Ahlgren & Dehlin, 2002; Hobson, Holden & Meara, 1999). Dieser Einfluss auf die Lebensqualität lässt sich auf andere Erkrankungen übertragen. Die Lebensqualität liefert Informationen über die Wirkung einer Behandlung aus Sicht des

Patienten (Martinez-Martin et al., 2011). Das Wissen über die Auswirkungen einer Erkrankung auf die Lebensqualität eines Patienten dienen sowohl der Klinik als auch der Forschung (Behari, Srivastava & Pandey, 2005). Die Kenntnis über den Einfluss von sportlichen Interventionen auf die Lebensqualität, ermöglicht neue Behandlungsansätze bei Patienten mit Morbus Parkinson.

Die Lebensqualität umfasst sechs Domänen: die physische Verfassung, die psychische Verfassung, der Grad der Unabhängigkeit, das Sozialverhalten, das Umfeld und die Kultur (Takahashi, Kamide, Suzuki, & Fukuda, 2016). Ein Messinstrument für Lebensqualität sollte all diese Bereiche abdecken. Oft wird hierfür ein Fragebogen verwendet (Martinez-Martin et al., 2011). Es gibt einige Studien, in denen die Lebensqualität von Morbus Parkinson Patienten bewertet wurde: Einige von ihnen verwendeten allgemeine Messinstrumente (Karlsen, Larsen, Tandberg & Maeland, 1999; Kuopio, Marttila, Helenius, Toivonen & Rinne, 2000; Rubenstein et al., 1998), einige Studien verwendeten spezifische Messinstrumente für neurologische Erkrankungen (Bushnell & Martin, 1999; Calne et al., 1996; Jenkinson, Fitzpatrick, Peto, Greenhall & Hyman, 1997) und einige verwendeten eine Kombination aus beiden (Schrag, Jahanshahi, & Quinn, 2000; Hagell, Whalley, McKenna & Lindvall, 2003; The Global Parkinson Disease Survey Steering (GPDS) Committee, 2002). Messinstrumente, die hauptsächlich zur Ermittlung der Lebensqualität verwendet werden, sind der SF-36, EuroQol EQ-5D, SIP (Sickness Impact Profile), LSQ (Life Satisfaction Questionnaire) und WHOQOL BREF der Wohlfühlskala (Opara, Broła, Leonardi & Błaszczak, 2012). Alle genannten Messinstrumente haben die Gemeinsamkeit, dass sie nicht speziell für Morbus Parkinson entwickelt worden sind und somit nicht speziell auf die Beeinträchtigung durch Morbus Parkinson eingehen. Daher wurden spezielle Messinstrumente wie der 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) entwickelt.

#### **2.1.2.1. PDQ-39**

Der PDQ-39 Fragebogen wurde 1995 von einer Forschungsgruppe an der Oxford Universität erstellt (Peto, Jenkinson, Fitzpatrick, & Greenhall, 1995). Der Fragebogen wurde erstmals in zwei Studien angewendet: in einer postalischen Befragung von Patienten, die bei örtlichen Zweigstellen der Parkinson Disease Society in Großbritannien registriert waren (n = 405), und in einer Befragung von Erkrankten, die sich zur Behandlung in neurologischen Kliniken befanden (n = 146) (Peto & Jenkinson, 1995). Studien zeigten, dass der PDQ-39 Fragebogen und der SF-36 die höchste Sensitivität in der Beurteilung der Mobilität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, der Emotionen und des Stigmas der Krankheit aufwiesen (Jenkinson & Peto, 1995; Martinez-Martin et al., 2011; Takahashi, Kamide, Suzuki & Fukuda, 2016).

Der PDQ-39 enthält 39 Fragen, welche acht Bereiche umfassen: Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Wohlbefinden (Zhang & Chan, 2012). Patienten bewerten



hierbei das Auftreten verschiedener Beeinträchtigungen der oben genannten Domäne mit 1 = nie, 2 = selten, 3 = manchmal, 4 = oft, 5 = immer (Hagell & Nilsson, 2009). Somit spricht ein höheres Ergebnis im PDQ-39 Fragebogen für eine Reduktion der Lebensqualität aus Sicht des Patienten (Zhang & Chan, 2012).

Eine italienische Studie von Galeoto et al. von 2018 evaluierte den PDQ-39 Fragebogen, dabei wurde die Checkliste "Consensus-Based Standards for the Selection of Health Status Measurement Instruments" verwendet (Galeoto et al., 2018). Deren Studie zeigte, dass der PDQ-39 Fragebogen ein zuverlässiges und valides Messinstrument bezüglich der Ermittlung der Lebensqualität bei Morbus Parkinson Erkrankten ist (Galeoto et al., 2018).

### **2.1.3. Mögliche Behandlungsstrategien von Morbus Parkinson**

Mögliche sportliche Interventionen, welche bereits bei der Behandlung von Morbus Parkinson eingesetzt werden, sind Nordic Walking, Wassersport, Krafttraining und Lauftraining. Das Spektrum an sportlichen Interventionen stieg in den letzten Jahren stark an (Cusso & Kho, 2016). Eine systematische Übersichtsarbeit von Tomlinson et al. von 2014 zeigte, dass körperliche Aktivität die Mobilität steigert und Komorbiditäten verhindert (Tomlinson et al. 2014). Dies hat zudem Auswirkungen auf die Lebensqualität, da Erkrankte ihre Symptome dadurch mindern und Aktivitäten des täglichen Lebens besser bewältigen können. Weitere sportliche Interventionen sind Tai Chi und Tanzen, welche die posturale Stabilität verbessert und Gangunsicherheiten verhindert (Hackney & Earhart, 2009; Federici, Bellagamba, & Rocchi, 2005; Palo-Bengtsson, Winblad, & Ekman, 1998). Eine Studie von Yang et al. von 2016 ergab, dass Exergaming (Computerspiele, welche die Fitness verbessern sollen) das Gleichgewicht, die Gangfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten mit Morbus Parkinson verbessert (Yang, Wang, Wu, Lo, & Lin, 2016). Das breite Angebot bietet eine individualisierte Behandlung, welche auf die Bedürfnisse und Symptomatik des Patienten eingeht. Daher ist es essentiell, einen Überblick über die bestehenden sportlichen Interventionen für Morbus Parkinson Patienten zu haben und deren Effekt auf unterschiedliche Outcomes zu kennen.

#### **2.1.3.1. Pharmakologische Therapie**

Die amerikanische Gesellschaft für Neurologie empfiehlt den Beginn der Therapie mit dem Auftreten von motorischen Symptomen (Miyasaki, Martin, Suchowersky, Weiner, & Lang, 2002). Die Erstlinientherapie beinhaltet L-Dopa, Non-Ergot Dopaminagonisten und Monoaminoxidase B Inhibitoren (Gazewood, Richards, & Clebak, 2013). Welche Medikamente zur Therapie eingesetzt werden, hängt vom Alter des Patienten ab (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Bei Patienten unter 70 Jahren werden Dopaminagonisten wie Bromocriptin und Cabergolin bevorzugt, während Patienten über 70 Jahren mit L-Dopa und einem Decarboxylase-Inhibitor behandelt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Der Dopamin-Antagonist (Bromocriptin, Cabergolin) verhindert den peripheren

Metabolismus von L-Dopa, so dass die höchstmögliche Dosis von Dopamin die Blut-Hirn-Schranke passieren und dort ihre Wirkung entfalten kann (Gazewood, Richards & Clebak, 2013). L-Dopa ist jedoch seit Jahrzehnten der Goldstandard. Allerdings führt eine Monolanzzeitbehandlung zu Dyskinesien und motorischen Fluktuationen (Nagatsua & Sawadab, 2009). Aus diesem Grund ist eine zusätzliche Behandlung in Form einer nicht pharmakologischen Therapie wichtig. Sportliche Interventionen können sowohl die körperlichen Funktionen als auch das Wohlbefinden verbessern, sekundäre Komplikationen verhindern und dem Patienten Sicherheit bieten (Radder et al., 2017).

### **2.1.3.2. Nicht pharmakologische Interventionen**

Nicht pharmakologische Interventionen bei der Behandlung von Morbus Parkinson können eine gute Ergänzung zu den pharmakologischen Interventionen sein. Das Spektrum reicht von körperlichen Aktivitäten bis zur Durchführung kognitiver Therapie zur Behandlung psychischer Symptome (Nadeau, Pourcher & Corbeil, 2014).

Laut Deutscher Gesellschaft für Neurologie umfasst die Physiotherapie Gangtraining, Verbesserung und Aufrechterhaltung des Gleichgewichts, Krafttraining, Verbesserung der Mobilität und Sturzprävention (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Der Begriff Physiotherapie deckt jedoch ein breites Spektrum ab und umfasst klassische Sportarten wie Laufband oder Aerobic, aber auch Tai-Chi, Qi-Gong oder Tanzen (Lee, Choi & Yoo, 2017). Zu Beginn der Erkrankung sollten sich die sportlichen Interventionen darauf konzentrieren, Bewegungsunfähigkeit durch Training mit hoher körperlicher Aktivität und Schnelligkeit entgegenzuwirken, während in den fortschreitenden Stadien der Krankheit die Physiotherapie auf offensichtliche Störungen ausgelegt sein sollte, die durch eine pharmakologische Therapie nicht oder nur unzureichend behandelt werden kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Eine systematische Übersichtsarbeit durch Wu im Jahr 2017, die elf Studien mit insgesamt 342 Patienten umfasste, zeigte eine signifikante Verbesserung der motorischen und nicht motorischen Symptome, sowie der Lebensqualität (Wu, Lee & Huang, 2017). Die häufigsten sportlichen Interventionen werden in den folgenden Abschnitten ausführlich vorgestellt.

#### **(1) Physiotherapie**

Physiotherapie beinhaltet unterschiedliche körperliche Aktivitäten wie Krafttraining, Gleichgewichtstraining und Aerobic (McPhee, et al., 2016). In der Netzwerk Metaanalyse wurde die Intervention Physiotherapie in unterschiedliche Subgruppen unterteilt, da verschiedene Aktivitäten unter diesem Begriff zusammengefasst werden. Auf die Bildung der Subgruppen wird in Kapitel 2.5. eingegangen.

#### **(2) Tanzen**

Mehreren Studien zu Folge kann Tanzen die Lebensqualität der Patienten mit Morbus Parkinson verbessern (McNeely, Duncan & Earhart, 2015; Heiberger, Maurer & Amtage, 2011;

Murray, Jung & Millar, 2010). Die Definition von Tanzen lautet in dieser Arbeit, den Körper oder die Füße rhythmisch in einem Muster von Schritten zu bewegen, insbesondere zur Begleitung von Musik in einem Tanzkurs. Die Kategorie Tanzen umfasst sowohl klassisches Gesellschaftstanz als auch verschiedene Tanzschritte und Polka.

### (3) Tai Chi

Tai Chi ist eine meditative Kampfkunst aus China, welche aus einer Folge von langsamen Bewegungen besteht und dabei den Körper als auch den Geist stärkt (Huston & McFarlane, 2016). Durch die Durchführung von langsamen Bewegungen ist Tai Chi vor allem für Morbus Parkinson Erkrankte geeignet. Bislang gibt es keine ausreichenden Informationen hinsichtlich des Effektes von Tai Chi auf die Lebensqualität (Yang, Li, Gong, Zhu, & Hao, 2014).

### (4) Exergaming

Unter dem Begriff Exergaming oder Virtual Reality sind Computerspiele zu verstehen, die durch die Bewegungen eines Spielers gesteuert werden, indem Echtzeit-Bewegungserkennung und ansprechende Videospiele kombiniert werden (Barry, Galna & Rochester, 2014). Das Interesse an Exergaming als potenzielles Rehabilitationsinstrument wächst, da diese zu Hause und meist ohne Supervision durchgeführt werden können (Barry, Galna & Rochester, 2014). Exergaming hat bereits große Vorteile bei der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten gezeigt (Saposnik et al., 2010). Da Exergaming eine relativ neue Sportart ist, gibt es kaum Information über die Auswirkungen von Exergaming auf Patienten mit Morbus Parkinson.

### (5) Wassersport

Wassersport ist ein gelenkschonendes Training und bietet Stabilitätsübungen ohne Angst vor Stürzen, gleichzeitig wird genügend Widerstand zur Kräftigung der Muskulatur gebildet (Pleash & Leavitt, 2014). Obwohl der Wassersport seit langem zur Rehabilitation neurologischer Störungen eingesetzt wird, gibt es nur wenige randomisierte Kontrollstudien, die die Wirkung von Wassersport bei Morbus Parkinson Patienten untersucht (Carroll, Volpe, Morris, Saunders & Clifford, 2017). In der Studie von Volpe et al. (2002) beinhaltet jede Wassersport Sitzung eine zehnminütige kardiovaskuläre Aufwärm- und Dehnübung, gefolgt von einem 40-minütigen störungsbasierten Gleichgewichtstraining und einer zehnminütigen Abklingzeit (Volpe et al., 2017).

## **2.1.4. Hypothese**

Die systematische Übersichtsarbeit ist eine qualitative Untersuchung, welche die unterschiedlichen sportlichen Interventionen auflistet und beschreibt. Diese bietet eine Übersicht über alle sportlichen Interventionen der letzten zehn Jahre, die im Rahmen von randomisierten Kontrollstudien bei Morbus Parkinson Patienten untersucht worden sind.

Folgende Fragen sollen durch diese systematische Übersichtsarbeit geklärt werden:

- Welche sportlichen Interventionen gibt es?

- Wie sind diese Interventionen aufgebaut?
- Wie sieht die Studienpopulation aus?

Die Netzwerk Metaanalyse beantwortet folgende Frage:

- Welche sportliche Intervention hat den größten Effekt auf die Lebensqualität bei Morbus Parkinson Patienten?

Zu Beginn der Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, dass körperliche Aktivitäten im Rahmen von sportlichen Interventionen einen größeren Effekt auf die Lebensqualität haben als dieselbe Behandlung ohne körperliche Aktivitäten. Die bislang veröffentlichten Metaanalysen zu diesem Thema beschränkten sich lediglich auf den Vergleich zweier Interventionen. Mit dieser Netzwerk Metaanalyse werden erstmals alle bestehenden sportlichen Interventionen ermittelt und miteinander auf ihren Effekt auf die Lebensqualität verglichen. Infolgedessen können Ärzte und Pflegekräfte die Lebensqualität von Patienten mit Morbus Parkinson durch gezielte Interventionen besser verbessern. Darüber hinaus könnte diese Netzwerk Metaanalyse als Grundlage für weitere Metaanalysen dieser Art dienen.

## **2.2. Material und Methodik**

### **2.2.1. Literatursuche**

Zwischen Dezember 2017 und Januar 2018 wurde eine elektronische Suche in der Datenbank von PubMed (einschließlich MEDLINE), der Cochrane-Bibliothek und PEDro durchgeführt, um einen Überblick über die bereits vorhandenen systematischen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema zu erhalten. Jede systematische Übersichtsarbeit oder Metaanalyse in Bezug auf die Lebensqualität, die in den letzten zehn Jahren unter Verwendung der Schlüsselwörter Parkinson, Lebensqualität, Wohlbefinden, nicht-pharmakologisch, körperliche Aktivität und Bewegung erstellt wurde, wurde aufgelistet. Die häufigsten verwendeten Interventionen in den systematischen Übersichtsarbeiten wurden anhand von Diagrammen dargestellt (Anhang B). Der Suchstring basiert auf diesen Ergebnissen. Der Suchstring besteht aus dem Wort "Parkinson\*" und Schlüsselwörtern für das Studiendesign: RCT oder (random\*). Die Schlüsselwörter für Interventionen bei körperlicher Aktivität lauteten wie folgt: physiotherapy ODER exercise training ODER dance\* usw. Die spezifische Suchstrategie für die Datenbank ist im Anhang C beschrieben. Die Datensuche bezieht sich auf vier vorher festgelegte Outcomes (Gang; Lebensqualität; kognitive Funktion; Depression). Das Filtern der Ergebnisse nach dem jeweiligen Outcome wird vom jeweiligen Gutachter nach dem Abstract-Screening durchgeführt. Unter Verwendung der Suchzeichenfolge in der elektronischen Datenbank PubMed haben wir 4268 Artikel erhalten.

### **2.2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Um die Datenqualität zu verbessern, wurden nur randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Darüber hinaus sollte die Studie in Englisch oder Deutsch verfügbar sein. Die

Kriterien für eingeschlossene Studien für diese Arbeit basierten auf dem PICO-System (Population, Intervention, Comparison and Outcome) wie folgt:

- Patienten: Die Studienteilnehmer der eingeschlossenen Studien mussten älter als 18 Jahre und an einem diagnostizierten idiopathischen Morbus Parkinson erkrankt sein.
- Intervention: Es werden alle Interventionen eingeschlossen, die körperliche Aktivitäten beinhalten. Diese Interventionen müssen mit einer anderen Behandlungsstrategie verglichen werden. Um die Auswirkung einer Intervention auf die Lebensqualität besser zu veranschaulichen, wurden nur Interventionen mit einer Dauer von mindestens zwei Sitzungen eingeschlossen.
- Comparison: Jegliche Vergleichsintervention.
- Outcome: Ganggeschwindigkeit, Depression, Lebensqualität, Kognitive Funktion

Eine Studie wurde ausgeschlossen, wenn: (1) die Intervention keine körperlichen Aktivitäten beinhaltete (z. B. pharmakologische Interventionen, Musiktherapie oder alternative Therapien wie die traditionelle chinesische Medizin); (2) das Studiendesign war keine randomisierte Kontrollstudie; (3) in den Studien wurde die Lebensqualität nicht als eines ihrer Ergebnisse angegeben. (4) bei den Teilnehmern der Studien wurde kein idiopathischer Morbus Parkinson diagnostiziert.

### **2.2.3. Studienauswahl**

Die Plattform Covidence wurde verwendet, um die Studien auf die obengenannten Kriterien zu überprüfen. Covidence wurde von der Cochrane Collaboration als eines der hilfreichsten Tools zur Unterstützung des Prozesses zum Schreiben von Systematic Reviews empfohlen (Cochrane Collaboration, 2018). Duplikate wurden entfernt. Zwei Autoren (C.H. und M.D.) führten das erste Abstract-Screening durch und identifizierten geeignete Studien. Wenn der Abstract nicht genügend Informationen enthielt, um die Aufnahme zu bestimmen, wurde der Volltextartikel ausgewertet. Bei Unstimmigkeiten wurde die Meinung eines dritten Gutachters (Mandy Roheger) konsultiert und etwaige Meinungsverschiedenheiten nach Erörterung durch einen Konsens beigelegt.

241 Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Diese Studien wurden erneut auf das Outcome Lebensqualität geprüft. Für die Überprüfung wurden nur Studien mit Lebensqualität als Ergebnis verwendet. Ein Flussdiagramm stellt die Auswahl der Studien dar, die in der systematischen Übersicht und Metaanalyse eingeschlossen worden sind. Die PRISMA-Tabelle enthält auch die Anzahl der Duplikate und Gründe für den Ausschluss des Volltextes. Studienprotokolle von randomisierten Kontrollstudien, die den Einschlusskriterien entsprachen, jedoch unzureichende Informationen hinsichtlich der Lebensqualität aufwiesen, wurden von der Überprüfung ausgeschlossen.

## **2.2.4. Datensammlung und Qualitätsanalyse**

Zunächst wurden relevanten Informationen (z. B. Autor, Jahr, Teilnehmerinformationen, Sitzungsdauer und Ergebnis) der 52 Studien detektiert. Es wurden zwei Tabellen erstellt:

- Charakterisierung der Studien mit Angabe der Interventionen, Interventionsfrequenz, Sitzungslänge, Interventionsdauer, Vergleichsintervention, Messinstrumente und Ergebnis
- Charakterisierung der Studienpopulation mit Angabe der Teilnehmerzahl, das Durchschnittsalter, die Geschlechterverteilung, Größe und Gewicht, Hoehn und Yahr Stadium, mentaler Status und Dropouts

Beide Tabellen waren Grundlage der systematischen Übersichtsarbeit.

Anschließend wurde das Biasrisiko ermittelt, um die Qualität der ausgewählten Studien zu beurteilen. Die Bewertung des Biasrisikos wurde gemäß dem Handbuch der Cochrane Collaboration (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, 2016) ermittelt. Das Biasrisiko umfasst die Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuordnung, die Verblindung von Teilnehmern und Personal, die Verblindung der Ergebnisbewertung, die unvollständige Ergebnisdaten, die selektive Berichterstattung über Endpunkte und andere Verzerrungsfaktoren (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, 2016).

Jeder Studie wird entweder ein niedriges, hohes oder ein unklares Biasrisiko zugewiesen. Beispiele für ein hohes Risiko für ein selection bias waren quasi zufällige oder nicht zufällige Gruppeneinteilungen (z. B. Patientenpräferenzen), während Studien mit computergenerierten Zufallszahlen oder Block-Randomisierung mit einem niedrigen Risiko gekennzeichnet wurden (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, 2016).

Die Klassifizierung „unklarer Risk of Bias“ erfolgt, wenn relevante Details zur Bewertung des Biasrisikos in den Studien nicht ausreichend vorhanden waren (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, 2016).

## **2.2.5. Node making process**

Da die in der Netzwerk Metaanalyse eingeschlossenen Studien diverse Interventionen untersuchten, wurden Cluster entsprechend ihrer Ähnlichkeit gebildet. Während des Node making process wurden die einzelnen Interventionen aufgelistet und anhand ihrer Gemeinsamkeit zusammengefasst. Jedes Cluster erhielt eine eigene Definition, außerdem wurde die studienspezifische Definition erwähnt. Das Cluster „Physiotherapy“ wurde erneut unterteilt, da viele Interventionen unter dem Begriff „Physiotherapy“ zusammengefasst wurden, sich jedoch in der Ausführung unterschieden.

Die Studie von Nadeau et al. (2014) untersuchte sowohl Laufbandtraining mit progredienter Steigung als auch mit progredienter Geschwindigkeit, allerdings wurde nur das Laufbandtraining mit progredienter Steigung in das Cluster „Treadmill“ eingeschlossen, da es für diese Intervention mehr Informationen gab.

Je mehr Studien in die einzelnen Cluster zusammengefasst werden, umso größer steigt das Risiko für die Heterogenität (Schmucker et al., 2016). Obwohl die Studien des Clusters „Usual Care“ unterschiedliche Studienpopulationen aufweisen, unterscheiden sie sich nur geringfügig in der Durchführung. Außerdem wurden Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen zusammengefasst. Beispielsweise hatten alle Tanzinterventionen einen positiven Effekt auf die Lebensqualität gezeigt, allerdings hatte die Durchführung des irischen Volkstanzes in der Studie von Volpe et al. (2013) ein wesentlich besseres Ergebnis als die beiden anderen Studien. Dies ist bei der Interpretation dieser Netzwerk Metaanalyse zu beachten.

Tabelle 2: Darstellung der einzelnen Interventionscluster

<i>Cluster</i>	<i>Definition</i>	<i>Studie</i>	<i>In der Studie genannte Definition</i>
<b>1 Usual Care</b>	Routinebehandlung zur Vorbeugung oder Behandlung von Krankheiten, bestehend aus Arztbesuchen (Krankenpflege, Neurologie, Physiatler, Familienunterstützungsdienste) und erforderlichenfalls geeigneten Medikamentenänderungen	Canning, 2011 Clarke, 2016 Démonceau, 2016 Kunkel, 2017 Liao, 2015 Qutubuddin, 2013	- Ratschläge zur Aufrechterhaltung der aktuellen körperlichen Aktivität - Keine sportliche Intervention - Standardbehandlung - Medikamente, Besuche in medizinischen Kliniken und Hausbesuche - Keine sportliche Intervention - Keine sportliche Intervention
<b>2 Treadmill</b>	Gangübungen unter Benutzung eines Laufbandes	Canning, 2011 Cheng, 2017 Nadeau, 2014	- Semiüberwachtes Gehen auf dem Laufband zu Hause - Training auf einem Laufband; Die Patienten gingen eher in einer Kurve als geradeaus - Laufbandtraining mit Steigerung der Steigung um 1% in jeder Sitzung
<b>3 Biofeedback</b>	Durch elektronische Devices können Information über den eigenen Körper während körperlichen Aktivitäten übertragen werden	Carpinella, 2017	- Das Training beinhaltete Balance- und Gangtraining. Während des Trainings konnte der Physiotherapeut die Übungen mit einem Gamepad anpassen



4	Physiotherapy single setting	Individualisierte und überwachte Physiotherapie inklusive Balance-, Gang- und Krafttraining in Einzelsitzung	Carpinella, 2017 Clarke, Ferraz, 2018 Liao, 2015 Morris, 2015 Morris, Volpe, 2013 Volpe, 2014 Yang, 2016	- Muskel- und Gangtraining unter Supervision eines Physiotherapeuten 2016 - Individuelles Kraft-, Gleichgewichts- und Gangtraining zu Hause - Überwachte Dehn- und Gleichgewichtsübungen mit Schwerpunkt auf störungsbasiertem Training - Individuelle Kraft- und Gleichgewichtstraining zu Steigerung der Mobilität - Strategien zur Sturzprävention 2009 - Übungen zur Verbesserung der Kraft, der Beweglichkeit und der allgemeinen Fitness - Funktionales Training unter Supervision - Kraft- und Gleichgewichtstraining unter Supervision - Individualisiertes Gleichgewichtstraining zu Hause
5	Physiotherapy mixed group	Individualisierte Sportübungen in einer gemischten Gruppe unter Supervision eines Physiotherapeuten	Schenkman, 2012	- Individuelle Übungen zur Beweglichkeit der Wirbelsäule und der Extremitäten, gefolgt von Gleichgewichts- / Funktionstraining unter Supervision

6 Home-based Physiotherapy	Zu Hause durchgeführte Sportübungen ohne Supervision	Ebersbach, 2010  Romenets, 2015  Schenkman, 2012	- Zu Hause durchgeführtes Kraft-, Gang- und Gleichgewichtstraining  - Zu Hause durchgeführtes Kraft-, Gang- und Gleichgewichtstraining  - Zu Hause durchgeführtes Kraft-, Gang- und Gleichgewichtstraining
7 Trunk exercises	Übungen, die sich auf den Rumpf konzentrieren	Cheng, 2017    Hubble, 2017	- Rumpfübungen wie Beugung, Streckung, Rotation und Seitenbeugung mit unterschiedlichen Armbewegungen. Beendet mit einem zehn-minütigen Wanderprogramm  - Aufwärmen mit Schwerpunkt auf Rumpfbeweglichkeit, Übungen zur Verbesserung der Bewegungsfreiheit, Übung mit Schwerpunkt auf Ausdauer und Stabilität der Rumpfmuskulatur und Abkühlung
8 Bicycle	Ausdauertraining, ausgeübt auf einem stationären Fahrrad	Demonceau, 2016  Ferraz, 2018  Qutubuddin, 2013  Schenkman, 2012	- Radfahren auf einem stationären Fahrrad  - Radfahren auf einem stationären Fahrrad  - Radfahren auf einem stationären Fahrrad  - Das Aerobic-Programm umfasste ein Laufband, ein Fahrrad oder einen Ellipsentrainer und wurde von einem Physiotherapeuten überwacht
9 Strength training	Krafttraining durch Heben von Gewichten	Demonceau, 2016	- Übung an Maschinen oder mit Gewichten  - PRST = Durchführung von funktionellen Widerstandsübungen. Der Widerstand wurde

		Morris,	2015 durch Körpergewicht, Thera-Band oder Gewichtswesten gewährleistet
		Park, 2014	- Krafttraining mit zunehmender Gewichtsintensität und abnehmenden Wiederholungen
<b>10</b> LVST*BIG	Ganzkörperübungen zur Verbesserung der Bradykinesie	Ebersbach, 2010	- Die Hälfte des Trainings bestand aus standardisierten Ganzkörperbewegungen, die von einem Physiotherapeuten überwacht wurden. Die zweite Hälfte der Intervention umfassen individualisierte Aktivitäten.
<b>11</b> Nordic Walking	Gehen mit zwei speziell entworfenen langen Stöcken als Sport	Ebersbach, 2010	- Nordic Walking
<b>12</b> Exergaming	Computergestützte Spiele, die über eigene Körperbewegungen gesteuert werden	Ferraz, 2018 Liao, 2015 Yang, 2016	- Xbox 260 Kinect – Kinect Adventure Games - Wii Fit Plus gaming system - VR Gleichgewichtstraining (Ball Maze, Home Yoga, Car racing)
<b>13</b> Motor Education	Erlernen von speziellen Strategien zur Sturzprävention und allgemeinen Gesundheitsproblemen	Hubble, 2017  Morris, 2009	- Wöchentliche Bildungsbroschüre in der erklärt wird, wie Bewegung, Ernährung und Schlafqualität das Sturzrisiko beeinflussen können - Lernen, wie man kognitive Strategien einsetzt, z. B. die Aufmerksamkeit auf Bewegung zu richten und auf externe Hinweise zu reagieren, um das Gehen, Drehen und Aufstehen vom Stuhl zu verbessern

<b>14</b> Dance	Körper oder Füße rhythmisch in einem Muster von Schritten bewegen, insbesondere zur Begleitung von Musik in einem Tanzkurs	Kunkel, 2017 Romenets, 2015 Volpe, 2013	- Sechs Tänze lernen: Foxtrott, Walzer, Tango, Cha Cha, Rock'n'Roll und Rumba - argentinischer Tango - irischer Volkstanz mit Polkaeinflüssen
<b>15</b> Lifestyle Education	umfasst soziale Aktivitäten, praktische Ratschläge, Informationsveranstaltungen und Gruppendiskussionen, jedoch keine Informationen in Bezug auf Stürze oder Mobilität	Morris, 2017	- Lebensstiländerung durch Informationsveranstaltung und praktische Ratschläge
<b>16</b> Combination of education and training	Kombination von körperlichen Übungen und Bildungsstrategien	Morris, 2017	- Strategien zur Sturzprävention und Kraft- und Gangtraining
<b>17</b> Combination of strength and cardio training	Kombination aus Kraft- und Kardiotraining	Park, 2014	- In den ersten 15 Wochen wird ein Kardiotraining durchgeführt, anschließend folgt ein zusätzliches Krafttraining
<b>18</b> Hydrotherapy	Sportliche Übungen im Wasser	Volpe, 2014	- Jede Sitzung umfasst kardiovaskuläre Aufwärm- und Dehnungsübungen für zehn Minuten, gefolgt von einem 40-minütigen Gleichgewichtstraining und einer zehnminütigen Abkühlphase
<b>19</b> Broader senior sports	Variation und Kombination verschiedener Sportarten für Senioren	Nadeau, 2014	- Kombinationen aus Tai Chi, lateinamerikanischem Tanz, Widerstandsbandübungen und Koordinationsbewegungen

## **2.2.6. Berechnung der Netzwerk Metaanalyse**

Zunächst wurden die einzelnen Messinstrumente, mit denen die Lebensqualität in den Studien gemessen wurden, aufgelistet. 21 Studien verwendeten dabei den PDQ-39 Fragebogen, während andere Fragebögen in weniger Studien vorkamen. Um ein repräsentatives Ergebnis mit geringer Heterogenität zu erhalten, wurde die Netzwerk-Metaanalyse nur mit Studien berechnet, welchen den PDQ-39 Fragebogen verwendeten.

Relevante statistische Parameter waren der Mittelwert (M) und die Standardabweichung (SD). Die Differenz zwischen dem Mittelwert zu Studienbeginn und dem Mittelwert nach der Intervention wurde berechnet. Zusätzlich wurde die Post-Pre-Differenz der Standardabweichung bestimmt. Zahlen, die im Rahmen des Follow-Ups erhoben wurden, wurden nicht in die Berechnung der Effektgröße einbezogen, da die Follow-Up Länge sich stark in den untersuchten Studien unterschieden. Somit untersucht diese Netzwerk Metaanalyse den Effekt einer Intervention direkt nach Beendigung. Die Netzwerk Metaanalyse wurde mit der Software R-Studio mit dem Paket „Meta“ durchgeführt. Das Skript, das die einzelnen Befehle für R-Studio enthält befindet sich im Anhang. Der Forest Plot zur Darstellung der Effektgrößen der einzelnen Interventionen wurde ebenfalls mittels R-Studio entwickelt. Der Test auf Heterogenität wurde mittels I<sup>2</sup> nach Higgins/Thomson berechnet, der den prozentualen Anteil der Gesamtstreuung, der auf systematischen Unterschieden zwischen den Studien basiert und nicht durch Zufall entstanden ist.

## **2.3. Ergebnisse**

### **2.3.1. Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit**

#### **2.3.1.1. Studiencharakterisierung**

Die Datenbanksuche ergab 241 potenzielle Studien, von denen 52 in diese systematischen Übersichtsarbeit einbezogen wurden. Der häufigste Grund für den Ausschluss der Studien war das Fehlen der Lebensqualität als Outcome. Alle eingeschlossenen Studien waren randomisierte Kontrollstudien.

Die 52 Studien umfassten insgesamt 3653 Patienten. Es gibt insgesamt 1932 Männer und 1204 Frauen, während bei 512 Studienteilnehmern in acht Studien keine Aufteilung nach Geschlechtern erfolgte (Beck et al., 2017; Combs et al., 2013; Ginis et al., 2016; Li et al., 2014; Morberg et al., 2014; Morris et al., 2009; Qutubuddin et al., 2013; Volpe et al. 2013).

Die Anzahl der Teilnehmer an diesen Studien reicht von 13 (Sharma et al., 2016) bis 762 (Clarke et al., 2016). 84,61% (n = 52) der Studien haben ≤ 100 oder weniger Teilnehmer. Das Durchschnittsalter beträgt 66,96 Jahre, die Spannweite des Alters liegt zwischen 30 und 90 Jahren. Der mittels Hoehn- und Yahr-Skala ermittelte Schweregrad der Erkrankung liegt zwischen Stadium I und IV, allerdings befindet sich mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer

im Stadium II und III. Um den mentalen Zustand der Teilnehmer zu beurteilen, wurde in 25 Studien der Mini Mental State Examination Test verwendet. In den meisten Studien war eine MMSE > 24 ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an einer Studie. In 20 Studien wurde der mentale Zustand der Patienten nicht angegeben, während in sieben Studien andere Tests wie das Montreal Cognitive Assessment verwendet wurden (Ginis et al., 2016; King et al., 2015; Kunkel et al., 2017; Silva-Batista et al., 2016; Vanbellingen et al., 2017).

23 Studien fanden in Europa statt (sechs in Italien, fünf in den Vereinigten Königreich, drei in Deutschland, eine in den Niederlanden und eine in der Schweiz), 19 Studien wurden in Nord- und Südamerika durchgeführt (13 in den USA, drei in Kanada und drei in Brasilien), sechs in Australien und vier in Asien (drei in Taiwan und eine in der Türkei).

### **2.3.1.2. Interventionen, Dauer und Intensitäten**

In den 52 Studien umfasste körperliche Aktivität: (I) Übungen mit Ganzkörpervibrationen (Arias et al., 2009); (II) Heimübungen (Ashburn et al., 2006; Canning et al., 2011; Ferraz et al., 2018; King et al., 2015; Morris et al., 2017; Park et al., 2014; Schenkman et al., 2012); (III) Laufband/Walking (Beck et al., 2017; Cheng et al., 2017; Nadeau et al., 2014; Reuter et al., 2011; Shulman et al., 2015); (IV) Aerobic Training (Burini et al., 2006; Demoncaeu et al., 2016; Ferraz et al., 2018; Qutubuddin et al., 2013; Schenkman et al., 2012); (V) Biofeedback-Training (Carpinella et al., 2017; Ginis et al., 2016; Van den Heuvel et al., 2014); (VI) Wassersport (Caroll et al., 2017; Volpe et al., 2014); (VII) Physiotherapie (Clarke et al., 2016; Collett et al., 2016; Dereli et al., 2010; Sajatovic et al., 2017; Schenkman et al., 2012; Winward et al., 2011); (VIII) Boxtraining (Combs et al., 2013); (IX) Krafttraining (Collett et al., 2016; Combs et al., 2013; Corcos et al., 2013; Morris et al., 2015; Morris et al., 2017; Ni et al., 2016; Santos et al., 2017; Silva-Batista et al., 2016); (X) Exergaming (Ferraz et al., 2018; Gandolfi et al., 2017; Liao et al., 2015; Ribas et al., 2017; Yang et al., 2016); (XI) Bildung und Informationsgewinn (Hubble et al., 2018; Morris et al., 2015; Morris et al., 2017); (XII) Tanzen (Kunkel et al., 2017; Romenets et al., 2015; Shanahan et al., 2016; Volpe et al., 2013); (XIII) Tai Chi (Li et al., 2014); (XIV) Qigong (Schmitz-Hübsch et al., 2006); (XV) Yoga (Ni et al., 2016; Sharma et al., 2016); (XVI) Spezielle Sportprogramme (Canning et al., 2014; Ebersbach et al., 2010; Ginis et al., 2016; King et al., 2013; Morris et al., 2009; Paolucci et al., 2017; Vanbellingen et al., 2017). Es wurden nur Studien mit einer Interventionsfrequenz von mindestens zwei Sitzungen eingeschlossen. Die Gesamtdauer der Interventionen lag zwischen zwei Wochen und 24 Monaten, wobei die meisten Studien vier bis acht Wochen dauerten. Jede Intervention wurde mindestens einmal pro Woche durchgeführt; Die höchste Frequenz pro Woche kam in zwei Studien vor (Vanbellingen et al., 2017; Volpe et al., 2014) mit fünfmal pro Woche. Vier Studien (Clarke et al., 2016; Ribas et al., 2017; Romenets et al., 2015; Winward et al., 2011) enthielten keine Informationen zur Interventionsfrequenz. Die Dauer der einzelnen Sitzungen betrug zwischen 30 und 90 Minuten.

### **2.3.1.3. Qualität der Studien**

Das Biasrisiko wurde für alle Studien ermittelt, die in der systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden. Das Biasrisiko wurde in sechs Studien (11,5%) als hoch und in 15 Studien (28,8%) als moderat eingestuft. Das Randomisierungsverfahren wurde in allen Studien außer in fünf (9,8%) beschrieben. Die Verschleierung der Zuordnung wurde in neun Studien (17,3%) als hoch und in elf Studien (21,2%) als moderat angesehen. Nur zwölf Studien (23,1%) berichteten über eine sichere Verblindung von Teilnehmern und Personal, während 20 Studien (38,5%) keine ausreichenden Informationen über das Verblindungsverfahren enthielten. 36 Studien (69,2%) berichteten über eine Verblindung der Ergebnisbewertung. Die Homogenität der Basisdaten wurde durch 29 Studien (55,8%) bestätigt, aber 15 Studien (28,8%) wurden aufgrund ihres hohen Verlusts an Ergebnisdaten als hoch für die Abnutzungsverzerrung angesehen.

### **2.3.1.4. Effekt auf die Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde in allen 52 Studien bewertet. 21 Studien (50%) bewerteten die Lebensqualität mit dem PDQ-39 Fragebogen, während drei Studien (Gandolfi et al., 2017; Li et al., 2014; Morberg et al., 2014) die PDQ-8-Kurzversion und zwei Studien (Combs et al., 2013; Dereli et al., 2010) eine modifizierte Form der PDQ-39-Version verwendeten, fünf Studien (Canning et al., 2014; Collet et al., 2016; Ginis et al., 2016; Paolucci et al., 2017; Sharma et al., 2016) verwendeten den SF-36, in vier Studien (Collet et al., 2016; Ferraz et al., 2018; Morris et al., 2015; Morris et al., 2017) wurde EQ5D zur Bewertung der Lebensqualität verwendet. Nur eine Studie (Ashburn et al., 2006) verwendete den Euro-QoL-Test zur Ermittlung der Lebensqualität.

Die häufigste Vergleichsintervention in der Kontrollgruppe (21 Studien; 40,4%) war die übliche Behandlung ohne Physiotherapie. 26 Studien (50%) zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Eine dieser Studien (Ashburn et al., 2006) ergab im Rahmen des Follow-Ups nach sechs Monaten einen signifikanten Gruppenunterschied. Sechs Studien (Canning et al., 2011; Ebersbach et al., 2010; Ginis et al., 2016; King et al., 2013; Paolucci et al., 2017; Vanbellinggen et al., 2017) befassten sich mit speziell entwickelten Sportprogrammen (PD-WEBB-Programm, LSVT \* BIG, CuPiD, Agility Boot Camp, Mezieres-Methode, HOMEDEXT), aber nur Canning et al., 2014; Ginis et al., 2016; Paolucci et al., 2017 zeigten signifikante Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität. Nur zwei (Li et al., 2014; Ni et al., 2016) der sechs Studien, die Qigong, Yoga oder Tai Chi untersuchten, lieferten signifikante Ergebnisse. Die Studie von Volpe et al. (2013) untersuchte die Wirkung von Wassersport auf die Lebensqualität im Vergleich zu sportlichen Aktivitäten auf dem Land und zeigte eine signifikante Verbesserung, während Carroll et al. (2017) keine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität zeigte. Fünf Studien untersuchten die Wirkung von Exergaming, aber nur drei

Studien (Ferraz et al., 2018; Liao et al., 2015; Ribas et al., 2015) lieferten signifikante Ergebnisse.

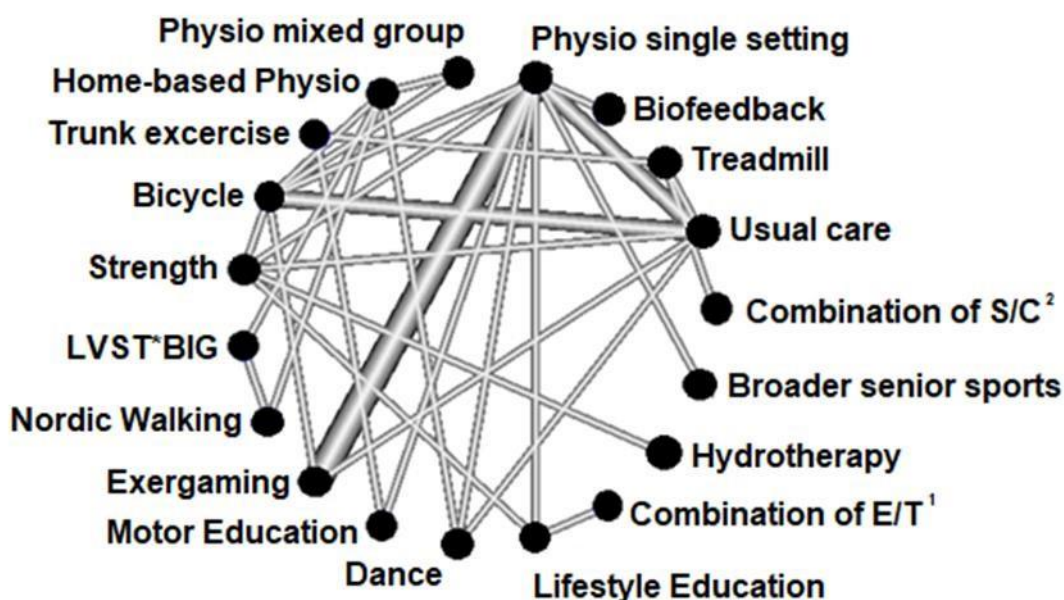
Die Tabellen, die Informationen über die Studien und die Studienpopulationen enthalten, befinden sich in der englischen Originalfassung auf Seite 37 bis 69.

### 2.3.2. Ergebnisse der Netzwerk Metaanalyse

Zusätzlich zur systematischen Übersichtsarbeit wurde eine Netzwerk Metaanalyse durch direkte und indirekte Vergleiche durchgeführt. Es wurden lediglich Studien eingeschlossen, die den PDQ-39 Fragebogen als Messinstrument nutzten. Die Netzwerk-Metaanalyse bietet einen Informationsgewinn über den Effekt von sportlichen Interventionen. Nur die statistischen Parameter vor und unmittelbar nach der Intervention wurden in die Berechnung miteinbezogen. Daten aus den Follow-Ups wurden aufgrund der unterschiedlichen Datenlage nicht beachtet.

#### 2.3.2.1. Studiencharakterisierung

21 Studien (Canning et al., 2011; Carpinella et al., 2017; Cheng et al., 2017; Clarke et al., 2016; Demonceau et al., 2016; Ebersbach et al., 2010; Ferraz et al., 2018; Hubble et al., 2014; Kunkel et al., 2017; Liao et al., 2015; Morris et al., 2009; Morris et al., 2015; Morris et al., 2017; Nadeau et al., 2014; Park et al., 2014; Outubuddin et al., 2013; Romenets et al., 2015; Schenkman et al., 2012; Volpe et al., 2014; Volpe et al., 2013; Yang et al., 2016) wurden in die Netzwerk Metaanalyse inkludiert. Die untersuchten Interventionen wurden in 19 Cluster im Rahmen des Node making process eingeteilt.



<sup>1</sup>Combination of education and training

<sup>2</sup>Combination of strength training and cardio training



*Abbildung 1:* Das Spinnennetzdiagramm zeigt die direkten Vergleiche, welche im Rahmen der Netzwerk Metaanalyse durchgeführt wurden.

Das Diagramm stellt die direkten Vergleiche der einzelnen Cluster dar, wobei die Dicke der Linie die Anzahl an Vergleichen zeigt. Die meisten Interventionen wurden nur einmal miteinander verglichen, während Physiotherapie in Einzelsitzungen dreimal mit Exergaming verglichen wurde.

Sechs dieser Studien hatten drei Interventionsarme: Demonceau et al. von 2006 untersuchten die Wirkung von Krafttraining und Radfahren in getrennten Gruppen im Vergleich zur üblichen Behandlung, während Ebersbach et al. von 2010 LSVT\*BIG, eine für Morbus Parkinson Patienten speziell entwickelte Behandlung, die intensive Motivation unter Supervision in Einzelsitzung umfasste, mit Nordic Walking und körperliche Aktivität zu Hause verglich. Die Studie von Ferraz et al. von 2018 bestand aus drei Gruppen (G1: Funktionstraining; G2: Fahrradfahren; G3: Exergaming). Liao et al. (2015) untersuchte sowohl Exergaming als auch traditionelle Sportübungen im Vergleich zur üblichen Behandlung. Die Auswirkungen von Krafttraining, Ausdauertraining und Lebensstiländerung wurden in der Studie von Morris et al. (2015) untersucht. In den Jahren 2009 und 2017 wurden ähnliche Interventionen von derselben Forschungsgruppe unter der Leitung von Morris untersucht, jedoch mit nur zwei Interventionsarmen. Schenkman et al. von 2012 untersuchte die Wirkung von Übungen zur Beweglichkeit der Wirbelsäule und der Extremitäten sowie die Wirkung von Fahrradfahren mit klassischer Physiotherapie zu Hause als Kontrollmaßnahme. Die verbleibenden 15 Studien enthielten zwei Interventionsarme.

Die Studienpopulation variierte zwischen neun und 380 Teilnehmern pro Intervention mit einem Median von 15. Ein Ausreißer ist die Studie von Clark et al. (2016), da diese eine Studienpopulation von 377 und 380 pro Intervention hat, während die Studienpopulationen der verbleibenden Studien zwischen neun und 69 lagen. Die Anzahl der Teilnehmer an allen Studien wurde gleichmäßig auf die Interventionen verteilt.

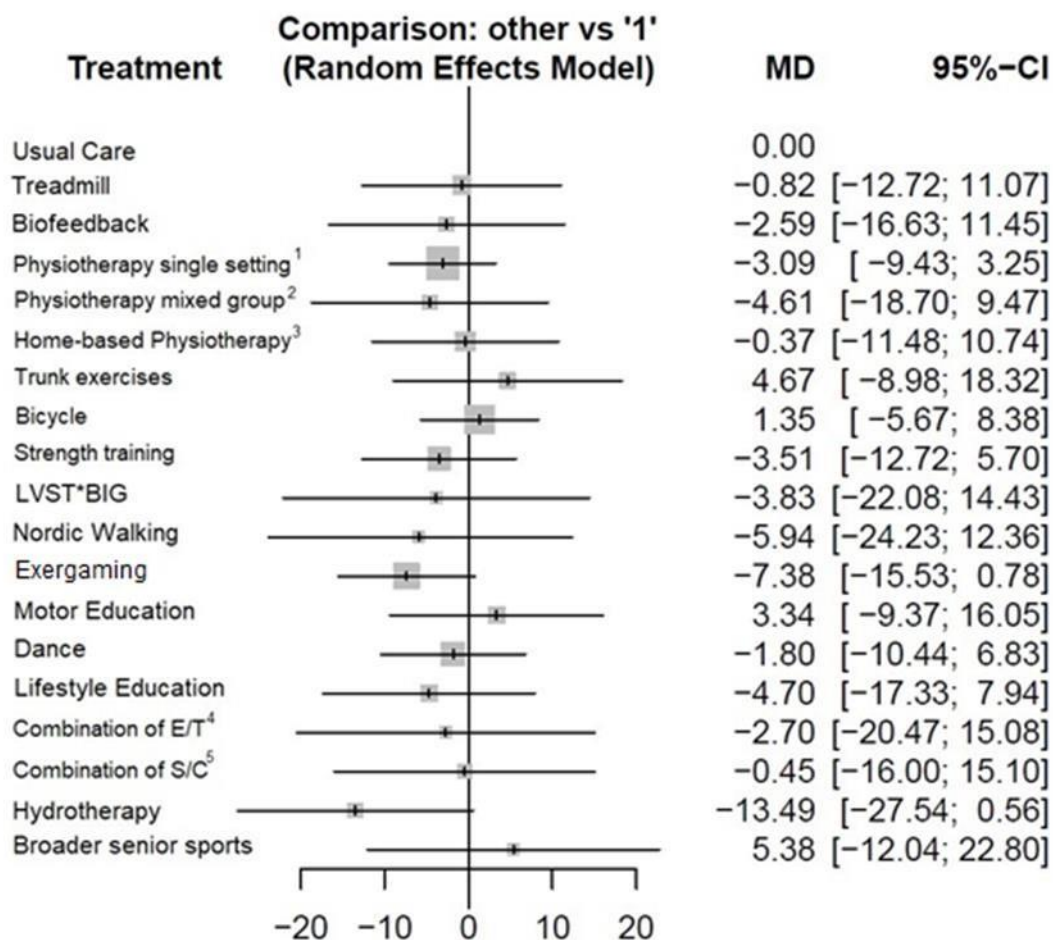
Das Biasrisiko wurde nur für die Studie von Demonceau et al. (4,8%) als hoch eingestuft und moderat für sechs Studien (28,6%) (Liao et al., 2015; Park et al., 2014; Qutubuddin et al., 2013; Romenets et al., 2015; Volpe et al., 2013; Yang et al., 2016). Die Netzwerk Metaanalyse wurde sowohl mit allen 21 Studien berechnet als auch nur mit Studien mit einem niedrigen Biasrisiko.

### **2.3.2.2. Netzwerk Metaanalyse mit allen Studien**

Usual Care bzw. die übliche Behandlung wurde zur Vereinfachung der Darstellung der Ergebnisse als Referenzwert gewählt, da usual care in 40,4% der Studien im Rahmen der systematischen Übersichtsarbeit ebenfalls als Kontrollintervention verwendet wurde. Der Forest Plot in Diagramm 2 zeigt die Ergebnisse der Netzwerk Metaanalyse aus den 21 Studien unabhängig des Biasrisikos. Alle Interventionen bis auf trunk exercises (MD: 4.67; 95%-CI

[8.98; 18.32], bicycle (MD: 1.35; 95%-CI [-5.67; 8.38], motor education (MD: 3.34; 95%-CI [16.05] and broader senior sports (MD: 5.38; 95%-CI [-12.04;22.80]) zeigten einen größeren Effekt auf die Lebensqualität im Vergleich zur üblichen Behandlung. Gründe hierfür werden im vierten Kapitel diskutiert. Den größten Effekt auf die Lebensqualität, gemessen durch den PDQ-39 Fragebogen, zeigte Wassersport („Hydrotherapy“) (MD: -13.49; 95%-CI [-27.54; 0.56]). Exergaming hatte den zweitgrößten Effekt auf die Lebensqualität im Vergleich zur üblichen Behandlung (MD: -7.38; 95%-CI [-15.53; 0.78]) und Nordic Walking den drittgrößten Effekt (MD: -5.94; 95%-CI [-24.23; 12.36]).

Broader senior sports zeigte in der Netzwerk Metaanalyse den geringsten Effekt (MD: 5.38; 95%-CI [-12.04;22.80]) auf die Lebensqualität.



<sup>1</sup> Supervised Physiotherapy in single setting

<sup>2</sup> Supervised Physiotherapy with mixed group and single setting

<sup>3</sup> Home-based Physiotherapy exercises

<sup>4</sup> Combination of education and training

<sup>5</sup> Combination of strength and cardio training

*Abbildung 2:* Der Forest Plot zeigt den Effekt der einzelnen Interventionscluster auf die Lebensqualität, gemessen durch den PDQ-39 Fragebogen, mit Usual Care als Referenzwert. MD = mean deviation, CI = Confidence interval

Die Heterogenität dieser Netzwerk Metaanalyse mit allen RCTs ohne Berücksichtigung des Bias Risikos wurde mittels I<sup>2</sup> nach Higgins/Thompson berechnet und lag bei 0%. Somit lässt sich die Heterogenität aufgrund von zufälligen Unterschieden zwischen den Studien erklären.

### **2.3.2.3. Netzwerk Metaanalyse mit Studien mit niedrigem Biasrisiko**

Wie bereits erwähnt, wurde eine weitere Netzwerk Metaanalyse ausschließlich mit Studien mit niedrigem Biasrisiko durchgeführt, um ein qualitativ hochwertiges Ergebnis zu erhalten. Darüber hinaus wurde diese Netzwerk Metaanalyse als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Endergebnisse durch Entfernung der Studien mit hohem Biasrisiko verändern. Diese Netzwerk Metaanalyse umfasste 14 Studien. Das Cluster „Combination of strength and cardio training“ wurde in dieser Netzwerk Metaanalyse nicht eingeschlossen, da die Studie von Park et al. (2014) aufgrund des moderaten Biasrisikos nicht berücksichtigt wurde. Daher finden sich in dieser Netzwerk Metaanalyse 18 Interventionen mit 22 direkten Vergleichen. Trunk exercise (MD: 6.24; 95%-CI [1.79;10.69]), motor education (MD: 5.01; 95%-CI [0.56;9.46]) und broader senior sport (MD: 6.56; 95%-CI [1.54;11.58]) zeigten einen schlechteren Effekt auf die Lebensqualität, gemessen durch den PDQ-39 Fragebogen, im Vergleich zur üblichen Behandlung. Die Interventionen treadmill (MD: 0.36; 95%-CI [4.04;4.76]), home-based physiotherapy (MD: 0.90; 95%-CI [-3.92;5.71]), strength training (MD: 0.50; 95%-CI [0.09;0.91]), dance (MD: 0.60; 95%-CI [0.32;1.27]) und combination of strength and cardio training (MD: 0.80; 95%-CI [0.32;1.27]) zeigten im Vergleich zur üblichen Behandlung kaum Unterschiede hinsichtlich des Effekts auf die Lebensqualität. Wie in der ersten Netzwerk Metaanalyse zeigte die Intervention Wassersport (MD: -10.50; 95%-CI [11.52; -9.48]) den größten Effekt auf die Lebensqualität, gefolgt von Exergaming (MD: -5.60; 95%-CI [-7.20;4.01]) und Nordic Walking (MD: -4.67; 95%-CI [-13.52; 4.18]).

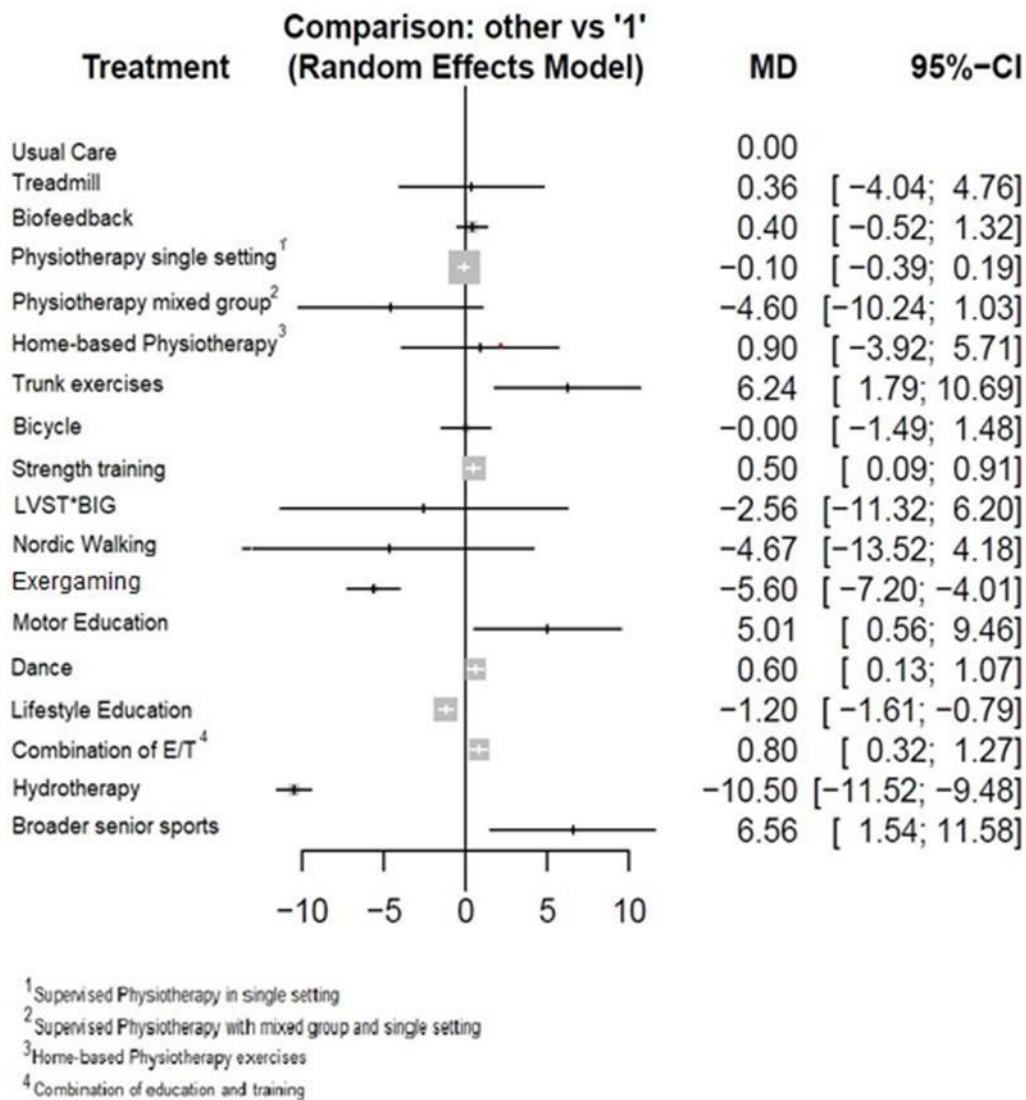


Abbildung 3: Der Forest Plot zeigt die Ergebnisse der Netzwerk Metaanalyse aus Studien mit einem niedrigem Biasrisiko. MD = mean deviation, CI = Confidence interval

Die Heterogenität dieser Netzwerk Metaanalyse wurde mittels I<sup>2</sup> nach Higgins/Thompson berechnet und lag bei 99.4%. Somit lässt sich die Heterogenität aufgrund von Unterschieden zwischen den einzelnen Studien erklären.

## 2.4. Diskussion

Diese Studie führte einen umfassenden Vergleich der Wirksamkeit von sportlichen Interventionen hinsichtlich des PDQ-39 Fragebogens zur Ermittlung der Lebensqualität unter Verwendung einer Netzwerk Metaanalyse durch. Nach meinem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, in der die Auswirkungen von verschiedenen sportlichen Interventionen im Rahmen des Morbus Parkinson untersucht wurden. Frühere Arbeiten konzentrierten sich nur auf eine sportliche Intervention (z. B. Aerobic, Tai Chi oder Exergaming) (Yang, Li, Gong, Zhu & Hao, 2014) (Shu et al., 2014) (Harris, Rantalainen, Muthalib, Johnson), & Teo, 2015).

Darüber hinaus zeigt die systematische Übersichtsarbeit das breite Spektrum von sportlichen Interventionen, die bei der Behandlung von Morbus Parkinson Patienten eingesetzt werden. Angesichts der kleinen Studienpopulation (Median der Studienpopulation 15) und der kurzen Dauer vieler eingeschlossener Studien bestehen aktuell kaum Langzeitwerte über den Effekt dieser Interventionen und sind somit Ansätze für neue Forschungen.

Die Netzwerk Metaanalyse ergab, dass Wassersport den größten Einfluss auf die mittels PDQ-39 Fragebogen ermittelte Lebensqualität hatte. Mögliche Gründe für diese Ergebnisse und ihre Auswirkungen auf die klinische Praxis werden in Kapitel 4.1. genannt. Darüber hinaus werde ich in diesem Kapitel auch erklären, warum einige Interventionen als weniger wirksam im Vergleich zur üblichen Behandlung erschienen. Mögliche Einschränkungen dieser Arbeit werden in 4.2. genannt. Implikationen für die Forschung und einen Ausblick auf die Zukunft finden sich in 4.3.

#### **2.4.1. Klinische Bedeutung**

Zunächst muss betont werden, dass die Lebensqualität einer Person, ein subjektives Empfinden resultierend aus körperlichem und mentalem Zustand ist. Die Verbesserung der Lebensqualität in der klinischen Praxis ist ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Krankheiten (MartinezMartin, 2017). Die systematische Übersichtsarbeit ergab, dass es eine große Vielfalt an sportlichen Interventionen für die Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson gibt. Die Netzwerk Metaanalyse ergab, dass Wassersport den größten Effekt auf die Lebensqualität hat. Die Wassersport-Intervention in der Studie von Volpe et al. (2014) bestand aus einer zehnminütigen kardiovaskulären Aufwärmphase, gefolgt von einem 40-minütigen Gleichgewichtstraining und einer zehn-minütigen Abkühlungsphase (Volpe, Giantin, Maestri & Frazitta, 2014).

Die positive Wirkung von Wassersport kann durch den hydrostatischen Druck und die geringe Schwerkraft erklärt werden, die einerseits den Effekt des Trainings durch den erhöhten Widerstand steigert, andererseits eine sicherere Umgebung schaffen kann, indem sie die Angst vor Stürzen verringert (Pinto, Salazar, Marchese, Stein, & Pagnussat, 2019). Die Versteifung des Körpers kann durch die Wärme des Wassers verringert werden, und der Auftrieb des Wassers erhöht den Bewegungs- und Mobilitätsbereich, sodass Personen mit Morbus Parkinson Bewegungen ausführen können, die an Land nicht mehr möglich wären (Palamara et al., 2017). Diese Wassereigenschaften könnten zur Verbesserung des Gleichgewichts und der funktionellen Mobilität beitragen. Dies kann wiederum zu einer Erhöhung der Lebensqualität führen und die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens und der Unabhängigkeit erleichtern. Darüber hinaus wurde das Training in Gruppen durchgeführt, was den sozialen Austausch mit anderen fördert. Zusammenfassend sollte aufgrund seiner Vorteile Wassersport bei der Behandlung von Morbus Parkinson berücksichtigt werden.

Eine weitere sportliche Intervention ist Exergaming und zeigte den zweitgrößten Effekt auf die Lebensqualität. In dieser Arbeit wird Exergaming als Computer basiertes Spiel, welches durch den eigenen Körper gesteuert wird, beschrieben. Aufgrund High-Tech-Computer-Mensch-Schnittstellensysteme können Videospiele Situationen und Objekte so darstellen, als wären sie real (Wang et al., 2019). Die positiven Effekte von Exergaming lassen sich durch folgende Vorteile erklären: Steigerung des Gleichgewichts und der Kraft, die Imitierung verschiedener Situationen und das Ermöglichen des Trainings zu Hause (Ferraz, et al., 2018). Eine ständige Beaufsichtigung durch einen Physiotherapeuten wie im Rahmen der klassischen Physiotherapie ist nicht notwendig. In der Studie von Liao et al. von 2015 reichte die einmalige Supervision durch einen Physiotherapeuten aus, danach konnten die Studienteilnehmer die Interventionen alleine durchführen (Liao, et al., 2015).

Abhängig vom Computerspiel können die Elemente der Übungen auf die Bedürfnisse des Einzelnen zugeschnitten werden (Wang et al., 2019). Dies kann zur Optimierung der Unabhängigkeit, Sicherheit und des Wohlbefindens des Patienten und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen (Tomlinson et al., 2014). Die Studie von Mirelman et al. (2013) zeigte, dass eine aktive Teilnahme in Exergaming-Programmen kognitive Fähigkeiten steigert und zu Bildung von neuronalen Synapsen führt, welche wiederum einen positiven Effekt auf die motorischen Leistungen haben (Mirelman, Maidan & Deutsch, 2013). Zwar zeigte die Physiotherapie als Einzelunterricht und als Gruppenunterricht einen positiven Effekt auf die Lebensqualität, dennoch ergab die Netzwerk Metaanalyse, dass Physiotherapie in gemischten Gruppen einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität hat. Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass in gemischten Gruppen der soziale Austausch mit Gleichgesinnten einen positiven Beitrag zur Lebensqualität leisten kann. Es ist jedoch zu beachten, dass das Cluster „physiotherapy in single setting“ neun Studien enthält und somit eine größere Heterogenität enthält. Obwohl versucht wurde, ähnliche Interventionen zusammenzufassen, kann ein besonders gutes Ergebnis einer Studie durch weniger positive Ergebnisse beeinflusst werden. Die Netzwerk Metaanalyse zeigt jedoch, dass sich die Physiotherapie in einzelnen oder gemischten Gruppen positiv auf die Lebensqualität auswirkt und daher Bestandteil der Morbus Parkinson Therapie sein sollte. Die positiven Effekte können durch eine geringere Abhängigkeit von anderer, Steigerung der körperlichen Leistung und Aufhebung soziale Isolation erklärt werden (Volpe, Giantin, Maestri & Frazitta, 2014).

Einige Interventionen führten zu einer geringeren Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Referenz (übliche Behandlung). Dies bedeutet nicht, dass sich diese Interventionen negativ auf die Lebensqualität auswirken. Die Lebensqualität ist ein sehr subjektiver Parameter, da sie Informationen aus Sicht des Patienten liefert (Martinez-Martin et al., 2011). Broader senior sports in der Studie von Nadeau et al. (2014) enthielt nur Übungen mit geringer Intensität, darunter Tai Chi (Atmung und Meditation), lateinamerikanischer Tanz

(grundlegende Tanzschritte mit einem Partner), Übungen mit Widerstandsbändern (mit sehr geringem Widerstand) und Koordinationsbewegungen (Nadeau, Pourcher & Corbeil, 2014). Obwohl diese Intervention nach 3 Monaten insgesamt ein schlechteres Ergebnis mit PDQ-39 erzielte als zu Beginn der Studie, zeigten einzelnen Bereiche des PDQ-39 Fragebogens durch diese Intervention eine Verbesserung (Nadeau, Pourcher & Corbeil, 2014). Diese Bereiche waren Aktivitäten des täglichen Lebens, das allgemeine Wohlbefinden, die Stigmatisierung, die Kommunikation und die soziale Unterstützung (Nadeau, Pourcher & Corbeil, 2014). Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass die Intervention in einer Gruppe stattfand und ein soziales Netzwerk zur gegenseitigen Unterstützung gebildet werden konnte. Ein negativer Effekt auf die Lebensqualität darf daher nicht direkt angenommen werden. Welche Intervention für den Patienten in der täglichen klinischen Praxis geeignet ist, hängt von den Fähigkeiten und Präferenzen des Einzelnen ab und sollte individuell beurteilt werden. Ärzte und Therapeuten können daher aus einem großen Pool von Interventionen wählen, diese Netzwerk Metaanalyse gibt nur eine Empfehlung ab.

#### **2.4.2. Grenzen dieser Arbeit**

In der Durchführung dieser Arbeit gibt es mögliche Einschränkungen, die in diesem Kapitel behandelt werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Netzwerk Metaanalyse über sportliche Intervention im Rahmen der Behandlung von Morbus Parkinson die erste Arbeit ist. Weitere Netzwerk Metaanalysen sind erforderlich, um verlässliche Aussagen zu treffen. Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass nur sportliche Interventionen als Einzeltherapie untersucht wurden. In der klinischen Praxis ist es üblich, dass diese Interventionen zusammen angewendet werden, um Nachteile auszugleichen und eine erhöhte Wirksamkeit zu erzielen. Aufgrund der großen Anzahl an Studien erhielten wir ein breites Spektrum an sportliche Intervention, aber auch eine Heterogenität. Eine vergleichende Bewertung von sportlichen Interventionen kann problematisch sein, da die verfügbaren Studien mit unterschiedlichen Populationen, Zielparametern und Follow-Ups durchgeführt wurden. Einige Intervention unterscheiden sich auch in Häufigkeit und Dauer. Um einen besseren Vergleich zu ermöglichen wurden nur Studien in die Netzwerk Metaanalyse eingeschlossen, welche den PDQ-39 Fragebogen als Messung zur Beurteilung der Lebensqualität verwendeten. Gemeinsamkeiten innerhalb der Studien wurden detektiert. So wick nur eine Studie (Clarke et al., 2016) in der Netzwerk Metaanalyse mit 377/380 Personen pro Intervention hinsichtlich der Studienpopulation ab. Außerdem wurden nur vor und unmittelbar nach der Intervention erhobene Parameter in die Netzwerk Metaanalyse eingeschlossen. Parameter, welche im Rahmen des Follow-Ups erhoben wurden, wurden nicht berücksichtigt, da die Studien unterschiedliche Follow-Up Zeiten hatte und somit eine größere Heterogenität entstehen würde. Mit diesen Daten konnte keine valide Aussage über die Langzeitfolgen von sportlichen Interventionen getätigt werden. Da es sich bei der Parkinson-Krankheit um eine

Langzeiterkrankung handelt, ist die Wirkung einer Therapie über einen viel längeren Zeitraum erforderlich.

Die Qualität der eingeschlossenen Studien variierte und war zum Teil unzureichend. Um die Qualität der Studien zu bestimmen, wurde das Biasrisiko bewertet. Das Biasrisiko wurde in sechs Studien (11,5%) als hoch und in 15 Studien (28,8%) als moderat eingestuft. Der Mangel an Informationen in Studien weist nicht zwangsläufig auf ein erhöhtes Biasrisiko hin, aber ohne diese Informationen besteht die Schwierigkeit in der Beurteilung des Biasrisiko. Es bestehen systematische Übersichtsarbeiten, in denen die Notwendigkeit einer weiteren Verbesserung der methodischen Qualität von Studien mit sportlichen Interventionen bei Morbus Parkinson festgestellt wurde (Tomlinson et al., 2014; Kwakkel, De Goede & Van Wegen, 2007).

### **2.4.3. Implikationen für die Zukunft und weitere Forschungsansätze**

Aufgrund der oben genannten Einschränkungen können mehrere Schlussfolgerungen für weitere Forschungsansätze gezogen werden. Es besteht Bedarf an einer größeren und besseren Evidenzlage, bevor eine Empfehlung für eine Änderung der klinischen Praxis abgegeben werden kann. Die meisten Studien in dieser Netzwerk Metaanalyse hatten eine kleine Studienpopulation und eine kurze Nachbeobachtungszeit. Größere randomisierte kontrollierte Studien mit verbesserter Studienmethodik sind erforderlich. Studien sollten ausreichende Informationen über den Randomisierungsprozess und den Verblindungsprozess bieten.

Die systematische Übersichtsarbeit bietet einen Überblick über die Vielfalt an sportliche Intervention, die bei der Behandlung von Morbus Parkinson eingesetzt werden können. Weitere Studien können diese Arbeit als Ausgangspunkt verwenden, um gezieltere Strategien für physiotherapeutische Techniken zu entwickeln. Beispielsweise kann untersucht werden, ob sich Nordic Walking oder Wassersport durch die Verwendung von Exergaming im häuslichen Umfeld auch positiv auf die Lebensqualität auswirken kann.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie betont die Herausforderung für zukünftige Studien, die positiven Auswirkungen körperlicher Aktivität auf quantitative Messungen und klinische Skalen durch patientenrelevante Parameter zu untermauern (Tomlinson et al., 2014). Diese Netzwerk Metaanalyse nahm diese Herausforderung an und untersuchte die Auswirkungen auf PDQ-39, ein patientenrelevantes Messinstrument. Darüber hinaus sind weitere Netzwerk Metaanalysen notwendig, um verlässliche Aussagen mit hoher Validität und Reliabilität treffen zu können.



## 2.5. Schlussfolgerung

Morbus Parkinson ist eine mehrdimensionale Erkrankung, die sowohl zu motorischen als auch zu nicht motorischen Symptomen führt. Obwohl die medikamentöse Therapie immer noch die erste Wahl ist, werden sportliche Interventionen bei der Behandlung von Morbus Parkinson immer wichtiger (Goodwin, Richards & Taylor, 2008; Keus, Bloem & Hendriks, 2007.). Sie können eine gute Ergänzung zu den pharmakologischen Interventionen sein, denn trotz medikamentöser Behandlung können im Alltag Einschränkungen auftreten. Daher hat die Anzahl der Interventionen mit körperlicher Aktivität in den letzten Jahren rapide zugenommen. Aus diesem Grund ist ein Überblick über alle sportlichen Interventionen notwendig.

Diese systematische Übersichtsarbeit bietet einen solchen Überblick über alle sportlichen Interventionen, die in der Behandlung von Morbus Parkinson eingesetzt werden. Die systematische Übersichtsarbeit zeigt, wie diese Interventionen strukturiert sind (z.B. Häufigkeit und Dauer) und welche Eigenschaften die Studienteilnehmer haben. Diese Dissertation zeigt außerdem, dass körperliche Aktivität ein breites Spektrum abdeckt, so dass solche Interventionen als individualisierte Behandlungen angeboten werden können, die auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten sind. Umso wichtiger ist es zu wissen, wie sich die Interventionen auf bestimmte Outcomes wie Lebensqualität, Mobilität und kognitive Funktionen auswirken.

Daher wurde eine Netzwerk Metaanalyse durchgeführt. Eine Netzwerk Metaanalyse kann mehrere Interventionen vergleichen, indem direkte und indirekte Vergleiche kombiniert werden (Rouse, Chaimani & Tianjing, 2016). Im Vergleich zur Metaanalyse werden nicht nur zwei Interventionen miteinander verglichen, sondern alle vorhandenen sportlichen Interventionen hinsichtlich ihres Effektes auf die Lebensqualität miteinander verglichen. In Anbetracht dessen ist eine Netzwerk Metaanalyse komplexer und ressourcenintensiver als eine übliche Metaanalyse mit ein oder zwei Interventionsarmen. Diese Netzwerk-Metaanalyse besteht aus 21 randomisierten Kontrollstudien und ist meines Wissens nach somit die größte Netzwerk Metaanalyse, die den Effekt von sportlichen Interventionen im Rahmen von Morbus Parkinson untersucht. Welche sportliche Intervention zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Parkinson am effektivsten ist, konnte durch diese Netzwerk Metaanalyse beantwortet werden.

Vor der Durchführung der Netzwerk Metaanalyse wurde die Hypothese aufgestellt, dass körperliche Aktivität einen größeren Effekt auf die Lebensqualität verspricht als dieselbe Behandlung ohne körperliche Aktivität. Die Netzwerk-Metaanalyse zeigt, dass die meisten Interventionen zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur üblichen Behandlung führen. Laut der Netzwerk Metaanalyse hat Wassersport den größten Einfluss auf die Lebensqualität bei Morbus Parkinson, gefolgt von Exergaming und Nordic Walking. Der Wassersport wird bei der Behandlung des Morbus Parkinsons nicht standardmäßig eingesetzt.

Umso überraschender ist es, dass Wassersport den größten Einfluss auf die Lebensqualität hat. Mit diesem Wissen können Physiotherapeuten und Ärzte spezifische Interventionen einsetzen, um die Lebensqualität bei Morbus Parkinson zu verbessern. Diese Netzwerk Metaanalyse bietet auch Implikationen für weitere Studien. So können Studien beispielsweise untersuchen, wie sich die Kombination von Exergaming und Nordic Walking auf die Lebensqualität auswirkt. Um verlässliche Aussagen über die Wirksamkeit von sportlichen Interventionen zur längerfristigen Behandlung von Morbus Parkinson zu machen, bedarf es größere, gut konzipierte randomisierte Kontrollstudie mit langer Follow-up Zeit.

### 3. Introduction

Parkinson's disease (PD) is with more than 10 million affected people one of the most common neurological diseases (Denga, Wanga, & Jankovicc, 2017). It is assumed that more than 220.000 people in Germany are suffering from PD (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Due to rising life expectancy and other causes that have not been researched yet, the incidence is rising steadily (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016).

Major symptoms of PD are bradykinesia, resting tremor, rigidity and postural instability (Lauze, Daneault, & Duval, 2016). Above all, PD causes a reduction in muscle strength and power, which is associated with reduced functional performance, walking speed and balance confidence (Chung, Thilarajah, & Tan, 2016). Andreadou et. al (2011) reported in a survey about the impact of comorbidities on QoL in patients with PD that musculoskeletal problems are the most common comorbid disorder (Andreadou, et al., 2011). Non-motor symptoms are depression, bradyphrenia and dementia (Marsili, Rizzo, & Colosimo, 2018). Sleep disorders can also occur because of the pathophysiology of PD which can affect the modulation of the sleep cycle (Sveinbjornsdottir, 2016). Gastrointestinal symptoms like constipation and urinary control disturbances are also common in PD (Sveinbjornsdottir, 2016). Those impairments have been identified as an influence on quality of life (QoL) and might place a big burden on both caregivers and health system (Park, 2014). According to a study by Schrag et al. (2000) - including 97 patients - depression, disability, postural instability, and cognitive impairment have the biggest impact on QoL in PD (Schrag, Jahanshahi, & Quinn, 2000). The symptoms of PD are explained in more detail in chapter 1.1.1. and chapter 1.1.2. of the present dissertation.

To date, there is no known cure for PD (Marsili, Rizzo, & Colosimo, 2018). The first line therapy for PD is the pharmacology therapy, which depends on the age of the patient (Marsili, Rizzo, & Colosimo, 2018). In patients under the age of 70, dopamine agonists like Ropinirole and Pramipexol are preferred because a long-term medication with L-Dopa can cause a motor fluctuation (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Patients older than 70 years are treated with L-Dopa and a decarboxylase inhibitor (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Although the first line therapy is still the pharmacological therapy, additional therapies consisting of physiotherapy, speech therapy and occupational therapy are becoming more and more important because used medications may cause drug-induced dyskinesia and/or a reduction of drug effect as the disease progresses (Alves da Rocha, McClelland, & Morris 2015; Lee, Choi, & Yoo, 2017). Therefore, nonpharmacological treatments such as physical activity could be a good additional therapy for the pharmacological treatment of PD.

Especially in recent years, physical activity therapies have become more important in the treatment of PD because several studies showed positive effects from physical activity for people in the early and middle stages of PD (Goodwin, Richards, & Taylor, 2008; Keus, Bloem,

& Hendriks, 2007; Kwakkel G, 2007; Hackneya & Earhart, 2009; Park, Han, & C., 2014; Dockx et al., 2016). Some of those interventions focused on motor symptoms (eg. balance, gait, strength, or endurance), others put the focus on non-motor symptoms (eg. QoL, cognitive function, or depression) (Schenkman, 2011; Morris, Martin, & Schenkman, 2010; Wu, Lee, & Huang, 2017; Duncan & Earhart, 2012). However, due to the relatively low number of studies with physical activity interventions, there is limited evidence related to the impacts of those interventions on QoL (Siok Bee Tan, 2014; Lee, Choi, & Yoo, 2017). In addition, there has been no study to date that examines various physical activity interventions for their effect on QoL. Most previously published meta-analyses focus on one or two interventions (Zhou, Yin, & Gao, 2015; Roeder, Costello, Smith, Stewart, & Kerr, 2015; Song, et al., 2017; Harris, Rantalainen, Muthalib, Johnson, & Teo, 2015; Saltychev, Bärlund, Paltamaa, Katajapuu, & Laimi, 2016). Therefore, the aim of this paper is to examine the effects of physical activity on QoL in patients with PD.

The research aims of this study were as follows:

- Qualitative synthesis: To investigate and describe which interventions including physical activity for PD exist.
- Quantitative synthesis: To examine which physical intervention is the most effective to improve QoL in patients with PD.

The first object is achieved through a systematic review. The review consists of two tables with information about the included studies and the participants. The tables are developed with the PICO framework (i.e., participants, intervention, comparator, and outcome). The creation of those tables is explained in more detail in the method section. To compare the interventions and to determine which interventions have the best effect, a network meta-analysis is needed. A network meta-analysis can compare multiple interventions and their effectiveness simultaneously in one analysis by combining direct and indirect comparisons (Rouse, Chaimani, & Tianjing, 2016). In view of that, a network meta-analysis is more complex and more resource-intensive as a usual meta-analysis with one or two interventions. However, a network meta-analysis offers more information and is therefore more valuable.

To better understand the implications of PD, the disease will be described in more detail in chapter 1.1. of this thesis. As QoL is one of the most common non-motor symptoms and is the primary outcome of the network meta-analysis, chapter 1.2. will describe the influence of PD on QoL, focusing on the relevance of QoL and how it can be measured. Subchapter 1.2.1. will explain the measuring instrument PDQ-39, as it has been used as the operationalization for the QoL outcome for this network meta-analysis. Possible interventions for PD, including pharmacological and non-pharmacological interventions, are discussed in chapter 1.3. Furthermore, in subchapter 1.3.2.1. the most important physical activity interventions are explained in more detail. At the end of the introduction, the relevance of this thesis is again

highlighted and the hypotheses are stated. The effectiveness of physical interventions on QoL in patients with PD will be described and the most suitable physical activity for patients with PD on QoL will be identified using a network meta-analysis. At the end of the thesis, the results will be discussed, and strengths and limitations concerning the content and methods of the study will be presented. In addition, implications for future research will be given.

### **3.1. Parkinson's Disease**

The disease was named after the English physician Dr. James Parkinson, who published the 5-chapter, 66-page monograph "An Essay on the Shaking Palsy" in 1817 (Dickson, 2017). Dr. Parkinson described the rest tremor as one of today's three cardinal symptoms (Obeso et al., 2017). He classified the tremors, which has been seen in his cases, as rest tremors and differed them from those, which attempts at voluntary motion (Stern, 1989). In addition, he was the first who examined the unilateral onset of the rest tremor and recognized that the tremor would begin in the hand and arms following the legs (Obeso, et al., 2017). In his essay, two statements about the treatment of the disease are recommended: an early diagnosis and therapy that prevent the further progress of the disease (Obeso, et al., 2017). Even today these are the predominant therapeutic goals (Marsili, Rizzo, & Colosimo, 2018).

Dr. Parkinson called the origin of the disease in the medulla oblongata and hypothesized that a degenerative change in this structure due to a possible infection was the cause of the symptoms (Parkinson, 1812). Today it is known that the pathology of PD is triggered by a loss of dopamine at the dopamine receptors in the striatum (Recasens, et al., 2018). This loss is caused by the degeneration of mesencephalic dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (Ransmayr, 2011). A possible explanation for the selective vulnerability of dopaminergic neurons is the pacemaker-like properties of these cells, which lead to frequent intracellular sodium and calcium transients during excitatory synaptic transmission (Dickson, 2017). Calcium buffering may lead to cellular stress and interference of cellular homeostasis (Dickson, 2017). Moreover, it comes to the appearance of Lewy bodies, which are hyaline eosinophil inclusion bodies and have alpha-synuclein as a major component, which enables pathologists to use immunocytochemical in postmortem samples from PD patients (Recasens, et al., 2018). Lewy pathology and dopaminergic neuron loss affected the central and the peripheral nervous systems as well as the enteric nervous system, which might cause decreased gastric motility and constipation (Surmeier & Sulzer, 2013). Several studies verified, that there are other regions that might have either neuronal loss or Lewy pathology, e.g., the lateral hypothalamus, in the region of the dorsal motor nucleus of the vagus (DMV), the raphe nuclei, the locus coeruleus and - as Dr. James Parkinson theorized - in the medullary reticular formation (Surmeier & Sulzer, 2013; Thannickal, Lai, & Siegel, 2007; Henderson, Carpenter, Cartwright, & Halliday, 2000). As a result, PD has a broad spectrum of symptoms. Motor and non-motor symptoms are described in more detail in subchapters 1.1.1.

and 1.1.2. Because the Hoehn and Yahr Scale is a commonly used scale for describing symptoms and progress of PD, the scale will be discussed in section 1.1.1.1. in more detail. The standard therapy as well as possible alternative therapies of PD are discussed in chapter 1.3. as mentioned above.

### **3.1.1. Motor symptoms and implications**

Symptoms of PD can be classified in motor and non-motor symptoms. The most common motor symptom is the rest tremor (Lauze, Daneault, & Duval, 2016). Rest tremors are unilateral, rhythmic muscle contractions with a frequency between 4 and 8 Hz, which usually disappear with action or while sleeping (Jankovic, 2007). In a study from Hughes, 100 cases of PD were examined and their results showed that three-quarters of the patients developed a rest tremor during their disease (Hughes, Daniel, Blankson, & Lees, 1993). Another cardinal symptom of PD is bradykinesia, which manifested in the slowness of rapid movements of distal extremities and performing activities of daily livings (Jankovic, 2007). Although the pathophysiology of bradykinesia is not completely understood yet, bradykinesia may be caused by a failure of the preparation of movement or its execution in the cortical mechanism due to incorrect basal ganglia output (Magrinelli et al., 2016). Rigidity is the third cardinal symptom of PD. Rigidity is characterized by increased muscle tones, often shown as a cogwheel phenomenon and occur proximal or distal parts of the body (Jankovic, 2007). The last cardinal symptom is postural instability, which is caused by the loss of postural reflexes and reactive postural control mechanisms (Kim, Allen, Canning, & Fung, 2012). Postural instability is typical in the late stages but mostly absent at the beginning of the disease (Samii, Nutt, & Ramson, 2004). Later PD is characterized by freezing of gait, dysphagia, festination, and akinesia (Magrinelli, et al., 2016). The diagnosis of the disease consists of typical symptoms, medical imaging and a good respond to L-Dopa (Marsili, Rizzo, & Colosimo, 2018).

#### **3.1.1.1. Hoehn and Yahr Scale**

The Hoehn and Yahr Scale is a commonly used clinical rating scale to describe how symptoms are progressing by defining categories of motor function (Bhidayasiri & Tarsy, 2012). In addition, the scale is also used in most of the studies included in the systematic review to classified the PD stage, as indicated in the table Participants characteristics in chapter 3. The scale includes 5 categories, with 1 indicating low disease progression and 5 describing a more advanced progress. (Goetz, et al., 2004).

The categories are as follows:

*Table 1: Description of Hoehn and Yahr stages*

1	Only unilateral involvement, usually with minimal or no functional disability
2	Bilateral or midline involvement without impairment of balance

3	Bilateral disease: mild to moderate disability with impaired postural reflexes; physically independent
4	Severely disabling disease; still able to walk or stand unassisted
5	Confinement to bed or wheelchair unless aided

Note. *Hoehn and Yahr stages according to (Bhidayasiri & Tarsy, 2012).*

### **3.1.2. Non-motor symptoms and implications**

Due to the widespread pathogenesis, PD leads to numerous non-motor symptoms. These symptoms are common parts of PD and appear during all stages of PD, even in the premotor stage (Pfeifer, 2016). Cognitive impairments are one of these symptoms, occurring, for example, in the form of dementia (Meyer, et al., 2015; Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, & Kragh-Sørensen, 2003). Duration of PD and age of a patient are correlated to the occurrence of cognitive deficits, which can appear in memory, language or visual functions (Trembley, Achim, Macoir, & Monetta, 2013). A possible explanation would be that impairments of the executive function are triggered by dopaminergic frontostriatal cortical loops, but the relationship between dopamine levels and executive function is complex and required further research (Cosgrove, Alty, & Jamieson, 2015). However, cognitive impairment can occur at any stage of PD, even in earlier stages in the form of a dysexecutive syndrome, a disorder of executive function that controls both thinking and emotional behavior (Chaudhuri & Schapira, 2009). Another important non-motor symptom is the appearance of depression, which makes itself felt by a depressed mood or by a loss of interest in the environment (Jankovic, 2007). Similar to depression, anxiety may also occur in all stages of PD - usually in the form of generalized anxiety disorder, panic disorder, or a social phobia - and may result from the neurobiological pathogenesis associated with PD (Cosgrove, Alty, & Jamieson, 2015). Nonmotor symptoms may show a pattern of fluctuation like motor symptoms, which often correlates with each other (Pfeifer, 2016). A study by Witjas et al. (2002) showed that 28% of the participants stated that non-motor symptoms caused more disability than motor symptoms (Witjas, et al., 2002). This shows that non-motor symptoms may have a greater effect on QoL than motor symptoms. However, non-motor symptoms are often ignored in practice, as the UK's National Institute for Health and Care Excellence has noted (Todorova, Jenner, & Chaudhuri, 2014).

### **3.2. Quality of Life**

The World Health Organization described QoL as the perception of individuals of the position in their lives in the context of their value system and their culture and in relation to their expectations and goals (Dauwerse, Hendriks, Schipper, Struiksma, & Abma, 2014). QoL as an outcome measurement in health care established around the 1970s, as medical advances made significant progress and previously untreatable diseases became curable and chronic diseases such as diabetes could be controlled by effective treatments (Panzini, et al., 2017).

QoL is influenced not only by physical health but also by mental state, a degree of independence and social environment (Vahedi, 2010). Therefore, QoL in Parkinson's patients is not only affected by the symptoms and physical functionality, but also by psychosocial variables (Behari, Srivastava, & Pandey, 2005).

The reasons to choose QoL for investigation in this systematic review and network meta-analysis were as follows: QoL covered a wide spectrum of physical, mental and social consequences of a disease (Opara, Brola, Leonardi, & Błaszczuk, 2012). Lowering the impact of a disease on QoL is an overall aim of the treatment, because of that a measurement of QoL should be included in the assessment of the effectiveness of a treatment (Opara, Brola, Leonardi, & Błaszczuk, 2012). Many reviews showed a negative impact of PD on QoL of patients, for example, limitations in everyday activities (e.g., daily washing or dressing), in emotional well-being or through physical discomfort (Behari, Srivastava, & Pandey, 2005; Caap-Ahlgren & Dehlin, 2002; Hobson, Holden, & Meara, 1999). In addition, a person's QoL is not only important in PD but also in other diseases. QoL furnishes information about the effect of treatment from the perspective of the patient (Martinez-Martin, et al., 2011). By providing information about interventions including physical activity and their effect on QoL, we can treat PD more effectively.

QoL consisted of six domains included physical, psychological, level of independence, social relationships, environment, and spirituality/religion/personal beliefs (Takahashi, Kamide, Suzuki, & Fukuda, 2016). A measurement tool should cover all six domains (Takahashi, Kamide, Suzuki, & Fukuda, 2016). The QoL measurement tool is often a questionnaire, so care must be taken to ensure that the questions are easily understood and that the answers do not lead to confusion or absence of response (Martinez-Martin et al., 2011). There are few studies, which evaluated QoL in PD patients: Some of them choose used general health profile measures (Karlsen, Larsen, Tandberg, & Maeland, 1999; Kuopio, Marttila, Helenius, Toivonen, & Rinne, 2000; Rubenstein, et al., 1998), some used specific measurements for neurological diseases (Bushnell & Martin, 1999; Calne, et al., 1996; Jenkinson, Fitzpatrick, Peto, Greenhall, & Hyman, 1997) and some used combination of both (Schrag, Jahanshahi, & Quinn, 2000; Hagell, Whalley, McKenna, & Lindvall, 2003; The Global Parkinson's disease survey Steering (GPDS) Committee, 2002). Assessments that are mostly used to measure QoL of PD patients are Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey - SF-36, EuroQol EQ-5D, Sickness Impact Profile (SIP), Life Satisfaction Questionnaire - LSQ), WHOQOL BREF and Quality of Well-Being Scale – QWBS (Opara, Brola, Leonardi, & Błaszczuk, 2012). SF-36 covers eight domains of QoL: vitality, physical functioning, bodily pain, general health perceptions, physical role functioning, emotional role functioning, social role functioning and mental health (Peto & Jenkinson, 1995). However, a study of Andresen et al. in 1999 showed



that SF-36 had a low response rate in patients older than 65 years (Andresen, Gravitt, Aydelotte, & Podgorski, 1999).

The EQ-5D scale assesses five areas of health and self-esteem but is poorly sensitive to QoL changes due to the three levels of evaluation (Opara, Broła, Leonardi, & Błaszczuk, 2012). It is often used for managing healthcare or healthcare decision-makers (EuroQol Group, 1996). In contrast to SF-36 and EQ-5D, the scale of SIP is sensitive to patient's change but with 136 items time-consuming (de Boer & W., 1996). LSQ measures the satisfaction of a patient, while QWBS assesses mobility, physical activity, social activity and 27 symptoms (Opara, Broła, Leonardi, & Błaszczuk, 2012).

All mentioned measuring instruments have in common that they have not been developed specifically for PD, and thus do not perfectly respond to Parkinson's typical symptoms. Therefore, questionnaires have been developed that were specifically designed for PD patients.

### **3.2.1. PDQ-39**

The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) was developed in 1995 by a group of researchers from the Oxford University led by Peto and Jenkinson, which first insisted on 65 items and then reduced to 39 items (Peto, Jenkinson, Fitzpatrick, & Greenhall, 1995). It was first administered in two surveys: a postal survey of patients registered with local branches of the Parkinson's Disease Society of Great Britain ( $n = 405$ ) and a survey of PD patients, who attend to neurology clinics for treatment ( $n = 146$ ) (Peto & Jenkinson, 1995). Studies showed that PDQ-39 and SF 36 have the highest sensitivity in the assessment of mobility, activities of daily life, emotions and the stigma of the disease (Jenkinson & Peto, 1995; Martinez-Martin, et al., 2011; Takahashi, Kamide, Suzuki, & Fukuda, 2016).

PDQ-39 includes 39 items covering eight dimensions: mobility, activities of daily living, emotional well-being, stigma, social support, cognition, communication, and bodily discomfort (Zhang & Chan, 2012). Patients are requested to choose one of five ordered response categories (1 = never, 2 = occasionally, 3 = sometimes, 4 = often, 5 = always) according to how often the patients experienced the problem defined by the corresponding item due to their disease (Hagell & Nilsson, 2009). The sum of scores of each dimension is divided by the maximum of the possible score of all the items, multiplied by 100 (Ellis & Savella, 2014). The higher the result in PDQ-39 is, the worse is QoL according to the patient (Zhang & Chan, 2012). An Italian study by Galeoto et al. in 2018 evaluated the validation of PDQ-39 using the "Consensus-Based Standards for the Selection of Health Status Measurement Instruments" checklist (Galeoto et al., 2018). Their results showed that PDQ-39 is a reliable and valid tool to measure the effect of PD on functioning and well-being, furthermore, it can be used in clinical as well as in research practice (Galeoto, et al., 2018).

### **3.3. Possible Interventions for PD**

Possible interventions including physical activity, which are used in the treatment of PD, are for example Nordic Walking, Hydrotherapy, Strength Training and Treadmill Training. The range of physical activity interventions has increased in recent years (Cusso & Khoo, 2016). For this reason, there is a need for an overview of the possible interventions including physical activity for PD. The increase in the number of those interventions allows additional and individualized therapy. According to a systematic review by Tomlinson et al. in 2014, physical activity, in general, encourages mobility and can minimize secondary illnesses (Tomlinson et al. 2014). This improves QoL as PD patients can maximize their physical abilities and feel better in everyday life. Another physical activity intervention is Tai Chi, which has a positive effect on axial impairment (Hackney & Earhart, 2009). Dancing is also recommended by studies because it increases motivation and QoL (Federici, Bellagamba, & Rocchi, 2005; Palo-Bengtsson, Winblad, & Ekman, 1998). PD patients who perform dances as add-on therapy often speak of a new attitude to life (Earhart, 2009). Besides, a recent study shows that home-based exergaming balance training is effective in improving balance, walking and QoL among patients with PD (Yang, Wang, Wu, Lo, & Lin, 2016). The wide range of physical activity interventions allows PD patients to have their therapy adapted to their needs. Therefore, it is important to examine which physical activity intervention for PD patients have already been investigated and what their effects are. With the help of our systematic review, it is possible to describe the interventions, their effects and their impacts on QoL in PD.

The reasons for choosing QoL are described above. However, as the preliminary work shows, many studies choosing QoL as their outcome use the same measuring instruments. Since network meta-analysis is about creating a network through indirect and direct comparisons to examine which intervention is the most effective, the fact that similar measuring instruments are used simplifies the process (Fernanda S. Tonin, 2017). The most frequently used measurement to assess QoL in PD is PDQ-39 (Ophey, Eggers, Dano, Timmermann, & Kalbe, 2018).

#### **3.3.1. Pharmacological interventions**

The American Academy of Neurology recommends the beginning of therapy after the occurrence of functional disabilities (Miyasaki, Martin, Suchowersky, Weiner, & Lang, 2002). Above all, the pharmacological therapy of PD includes L-Dopa, non-ergot dopamine agonists, and monoamine oxidase B inhibitors (Gazewood, Richards, & Clebak, 2013). Which medicines are used for therapy depends on the age of the patient (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). With patients under the age of 70, dopamine agonists like Bromocriptine, Cabergoline are usually preferred, while patients older than 70 years are treated with L-Dopa and a decarboxylase inhibitor (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Dopamine antagonist (Bromocriptine, Cabergoline) prevents the peripheral metabolism of L-Dopa so that the highest

possible dose crosses the blood-brain barrier and unfolds its effect there (Gazewood, Richards, & Clebak, 2013). However, L-Dopa has been the "gold standard" for decades, but a long-term treatment leads to dyskinesia and motor fluctuation, which may result of a pulsatile stimulation of dopamine receptors in the striatum by daily administration of L-Dopa (Nagatsua & Sawadab, 2009). For this reason, additional treatment like non-pharmacological therapy is important. Physical therapy can improve both physical functions and well-being, in addition, it may prevent secondary complications and optimizes safety (Radder, et al., 2017).

### **3.3.2. Non-pharmacological interventions**

Non-pharmacological interventions for PD may be a good addition to the pharmacological interventions. The spectrum ranges from physical activity to cognitive therapy to treat psychological symptoms (Nadeau, Pourcher, & Corbeil, 2014).

According to the German Neurology Society, physiotherapy for PD includes gait training, improving and maintaining balance, strength training, improving mobility, and preventing falls (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). However, the term physiotherapy covers a wide spectrum and includes classical sports such as treadmill or aerobics, but also Tai-Chi, Qi-Gong or dancing (Lee, Choi, & Yoo, 2017). At the beginning of PD, physiotherapy should focus on counteracting movement inability by workouts involving high levels of physical activity and speediness, while in the further stages of the disease physiotherapy should be designed for symptoms that are not or only insufficiently treated by pharmacological therapy (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). A systematic review by Wu in 2017, which included eleven studies involving a total of 342 patients, showed a significant improvement in scores of UPDRS-III and QoL, as well as a reduction in non-motor symptoms and depression (Wu, Lee, & Huang, 2017). Therefore, the focus of this review is on physical activity interventions, as those interventions could be an individualized treatment that addresses the needs of the individual patient while providing secondary prevention as well. This network meta-analysis compares the different types of physiotherapy and ranks them according to their impact on QoL. The effect of physical activity interventions will be substantiated by quantitative measurements and clinical scales through patient-relevant parameters (e.g., PDQ39 for QoL assessment).

There are a variety of interventions that involve physical activity (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). The most common ones are presented in detail in the following sections.

#### **3.3.2.1. Physical activity**

According to the WHO, physical activity includes any bodily movement produced by muscles which requires energy expenditure (World Health Organization, 2010). Physical activity may improve physical and mental functions as well as reserve effects of chronic diseases (McPhee, et al., 2016). In the network meta-analysis, we divided physical activity or physiotherapy into several subcategories because many interventions (e.g., strength training, balance and gait

training, trunk exercise or aerobic) with different activities were summarized under this term. Clusters were built due to their settings and locations. The node making process will be explained in chapter 2.5. in more detail. A study of Cash et al. (2013) called the PACE project examined different effects of QoL on men and women with PD (Cash, et al., 2013). It was the first study that showed that increasing physical activity may improve QoL in women (an increase of 3.6%) than in men (an increase of 1.7%) (Cash, et al., 2013).

### **3.3.2.2. Dancing**

Dancing is an effective component of movement rehabilitation since dancing encourages creative expression and participation in physical activity (Rocha, Slade, McClelland, & Morris, 2017). According to several studies, therapeutic dancing can improve QoL in patients with PD (McNeely, Duncan, & Earhart, 2015; Heiberger, Maurer, & Amtage, 2011; Murray, Jung, & Millar, 2010). In this network meta-analysis, the definition of dancing is moving body or feet rhythmically in a pattern of steps especially to the accompaniment of music in a dance class set. The category dancing includes classic ballroom dancing as well as different dancing steps and polka. Participants in a study of Rocha et al. (2017) agreed that dancing may improve more than motor functions, it also can promote socialization and short-term relief of depression and anxiety (Rocha, Slade, McClelland, & Morris, 2017). According to Bogнар et al. (2017) dancing provides opportunities for social interaction, self-improvement, reestablishing self-identity and non-verbal communication (Bognar et al., 2017).

### **3.3.2.3. Tai Chi**

Tai chi is a meditative martial art from China that consists of a series of gentle movements which can strengthen and relax the body as well as the mind (Huston & McFarlane, 2016). A study by Lan et al. in 2013 showed that Tai Chi might be effective and safe for patients with PD (Lan, Chen, Lai, & Wong, 2013). According to a systematic review and meta-analysis of Yang et al. in 2014 Tai Chi improves significantly motor function, balance, and gait (Yang, Li, Gong, Zhu, & Hao, 2014). But there is a lack of information about the effect of Tai Chi on QoL in PD (Yang, Li, Gong, Zhu, & Hao, 2014).

### **3.3.2.4. Exergaming**

By the term exergaming or virtual reality, we understand computer games that are driven by physical movements of a player by combining real-time motion detection and video games (Barry, Galna, & Rochester, 2014). According to a case study of Vallabhajosula et al. in 2017, exergaming may improve motor ability as well as cognition in patients with PD (Vallabhajosula, McMillion, & Freund, 2017). The interest in exergaming as a potential rehabilitation tool for home is growing since exergaming facilitates exercise compliance and motivation (Barry, Galna, & Rochester, 2014). Exergaming has already shown great benefits in the rehabilitation of stroke patients (Saposnik, et al., 2010). However, as exergaming is still a new sport, there is not much evidence about the effect of exergaming on patients with PD.

### **3.3.2.5. Hydrotherapy**

Hydrotherapy – also known as aqua therapy or pool exercise – has been used for the propose of rehabilitation since the early 1900s (Becker, 2009). Water is a unique medium that enables joint-gentle training and stability exercises without fear of falling while allowing enough resistance to promote strengthening (Plecash & Leavitt, 2014). Although hydrotherapy has long been used for rehabilitation of neurological disorders, there are few RCTs that investigate the effect of hydrotherapy on PD patients (Carroll, Volpe, Morris, Saunders, & Clifford, 2017). In a study of Volpe et al. in 2017 each hydrotherapy session included a cardiovascular warm-up and stretching exercises for ten minutes, followed by 40-minute perturbation-based balance training and a ten-minute cooldown (Volpe, et al., 2017).

### **3.4. Hypothesis**

QoL is a patient-related outcome which is influenced by physical limitations and mental status. The importance of the QoL as an outcome has already been described in detail in chapter 1.2. The systematic review is a qualitative synthesis which investigate and describe interventions including physical activity for PD. The systematic review provides an overview of all physical activity interventions that have been examined in RCTs of the past 10 years. With this overview, we try to answer the following questions:

- What physical activity interventions are there for PD?
- How are these interventions structured?
- What are the characteristics of the study participants?

The dissertation tries to answer the following research question:

- Which physical activity intervention is the most effective one to improve QoL (measured with the PDQ-39) in patients with PD?

I assume that physical activity promises a better outcome than the same treatment without physical activity. Since the previous meta-analysis compared only one or two interventions with a control group, there is need for a network meta-analysis that compares different interventions and ranks them according to their estimated effect to examine which intervention has the best effect on QoL. As a result, physicians and caregivers can increase the QoL of patients with PD through targeted interventions. In addition, this network meta-analysis could serve as the basis for further meta-analysis of this kind.

## **4. Material and methods**

### **4.1. Literatur Search**

An electronic database search of PubMed (including MEDLINE), the Cochrane library and PEDro was conducted between December 2017 and January 2018 to get an overview of the already existing systematic reviews on this topic. Every systematic review or meta-analysis regarding QoL written in the last ten years using the keywords: Parkinson, Quality of life, wellbeing, non-pharmacological, physical activity, and exercise has been listed. The most commonly used interventions in the systematic reviews were presented by figures (Appendix B). The list was supplemented by the work of another reviewer (Caroline Haas).

The search string is based on those results. The search string consists of the word "parkinson\*" and keywords for the study design: RCT or (random\*). Keywords for physical activity interventions were as follows: physiotherapy OR exercise training OR dance\* etc. The specific search strategy for the database is described in the Appendix C. It is not limited to an outcome but is used for the following outcomes (gait; QoL; cognitive function; depression). Filtering the results according to the outcome is carried out by the respective reviewer after the abstract screening. Using the search string in the electronic database PubMed with no restrictions by date we got 4268 articles.

### **4.2. Inclusion and exclusion criteria**

To increase the quality of data, only randomized-controlled trials were included. Furthermore, the paper should be available in English or German. Criteria for included studies for this thesis were based on the PICO (Population, Intervention, Comparison, and Outcome) framework as follows:

- Patients: The participants of the included studies had a confirmed diagnosis of idiopathic Parkinson's Disease and were older or equal to 18 years.
- Intervention: Any interventions investigating the effect of physical activity, exercise or motor training on QoL were included. Those interventions had to be compared with other interventions (e.g., other physical activity interventions) or no treatment. Group training as well as individual training were included. To illustrate the effect of an intervention, only interventions with an exercise duration of at least two sessions were included.
- Comparison: Any comparison.
- Outcome: balance and gait, depression, quality of life, cognitive function

A study was excluded if: (1) the effect of a non-physical activity intervention was evaluated (e.g., pharmacological interventions, music therapy or alternative therapies such as traditional Chinese medicine); (2) the study design was not a randomized control trial; (3) the article did

not report QoL as one of their outcomes; (4) participants of the trials were not diagnosed with idiopathic PD.

### **4.3. Study selection**

The platform Covidence has been used to screen the articles. Covidence is a platform which helps authors to create systematic reviews by supporting the abstract and full-text screening to high-quality evidence (Covidence, 2018). It has been recommended by the Cochrane Collaboration as one of the most helpful tools to support the review writing process (Cochrane Collaboration, 2018). Duplicates were removed. Two authors (C.H. and M.D.) undertook the initial abstract screening and identified eligible studies. When the abstract presented insufficient information to determine inclusion, the full-text article was evaluated. In case of discrepancies, the opinion of a third reviewer (Mandy Roheger) was consulted and any disagreement was settled down by a consensus after discussion.

241 studies met the inclusion criteria. These studies were screened for their outcomes again. Only studies with QoL as their outcome were used for the review. A flowchart represents the selection of studies included in the systematic overview and network meta-analysis according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The PRISMA chart (Figure 1) also includes the number of duplicates and reasons for the exclusion of the full texts. Study protocols of RCTs that matched inclusion criteria but had insufficient outcome data were excluded from the review.

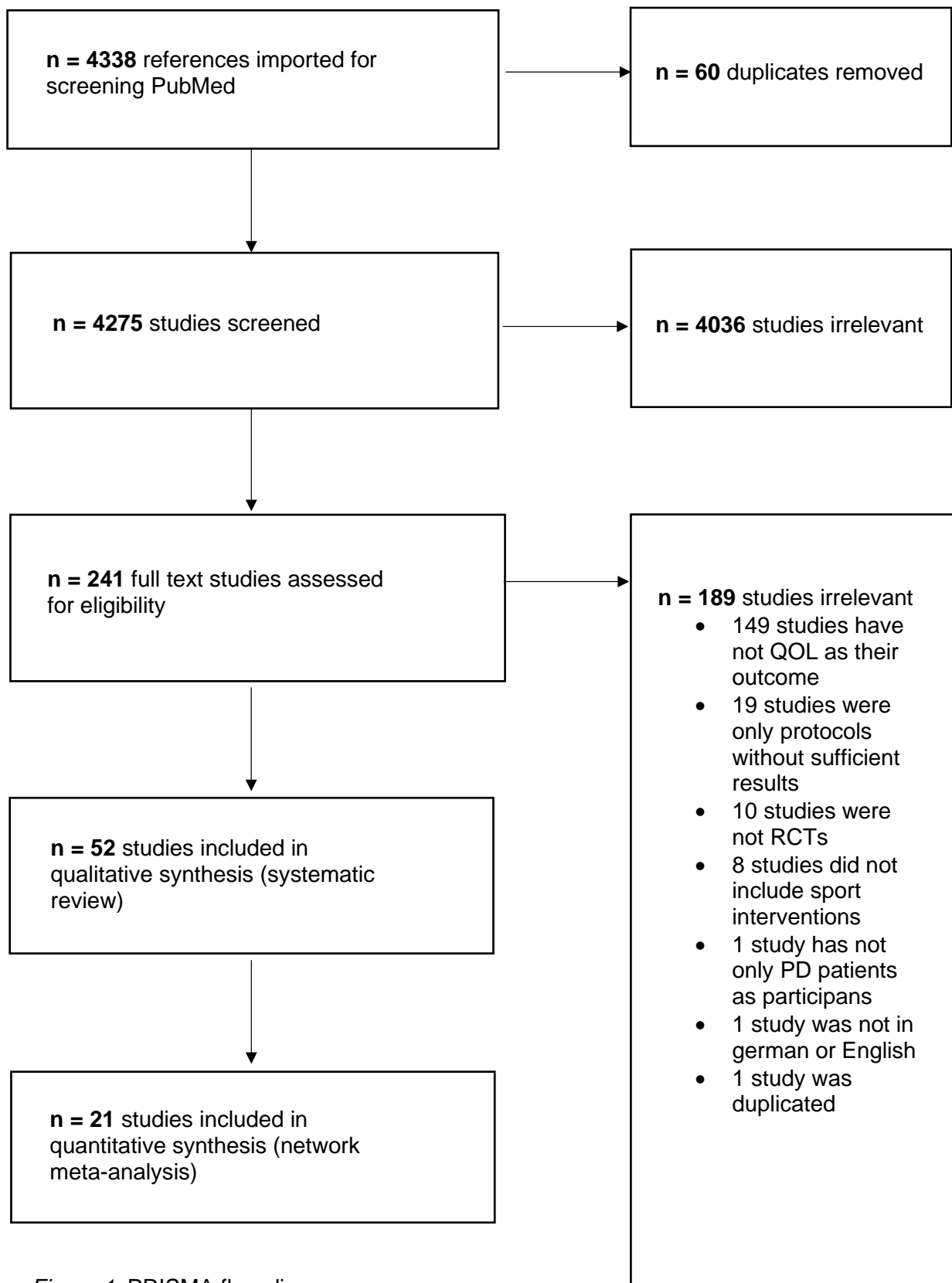


Figure 1: PRISMA flow diagram



#### **4.4. Data collection and Quality Assessment**

The relevant information (e.g., author, year, participant's information, duration of session and outcome measures) are sorted out. The table study characteristics summarized trial methodologies, interventions (control groups or other comparative groups) and study outcome measurements. Demographic characteristics of participants are found in table 5 Participants' characteristics. Both tables are the basis of the systematic review and fulfill the first objects of this work, to investigate and describe which interventions including physical activity for PD exist.

Subsequently, risk of bias was determined to assess the quality of the selected studies. Risk of bias (RoB) assessment was carried out according to the handbook of the Cochrane Collaboration (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement., 2016). RoB involves criteria such as methods of randomization, secrecy, and unpredictability of group allocation, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting of endpoints, and other sources of bias (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, 2016).

For each study, each criterion is assigned either a 'low RoB' (low RoB), 'high RoB' (high RoB) or, 'unclear RoB'. Examples of a high RoB in the method of randomization criterion would be quasi-random or non-random sequences (e.g., patient preferences), while studies with computer-generated random numbers or block randomization are considered low RoB (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, 2016). The classification 'unclear RoB' takes place when relevant details for assessing RoB are not sufficiently presented in the studies (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, 2016).

#### **4.5. Node making process**

Since the 21 different trials implemented various interventions, clusters according to their similarities were formed to integrate the studies in the network meta-analysis. Planning the node making process, interventions which appeared in the studies were listed and clusters of "classic" sports such as trunk exercise or strength training were formed. Other interventions were categorized according to their similarities and own clusters were build. Each cluster got its own definition and in addition, the table also mentioned the studies specific definition. However, there are also limits of lumping. The node "Physiotherapy" has been subdivided again as many interventions have been summarized under this term, but differ in the execution. The trial of Schenkman et al. in 2012 had similarity according to its definition but differed in its implementation, so it became an independent node.

Furthermore, the trial of Nadeau et al. in 2014 included both mixed treadmill training (treadmill incline was increased at the next session by 1%) and speed treadmill training (treadmill speed was increased at the next session by 0.2km), but only mixed treadmill training was added to the category treadmill, because it had better result according to the outcome data.

The risk of increased heterogeneity due to differences in the individual nodes is higher the more studies are included (Schmucker, et al., 2016). Although studies of the node "Usual care" have different study populations, they differ only slightly in terms of outcome. All interventions in "Dance" showed an improving, but Irish dance in the trial of Volpe et al. (2013) had a considerably better result than the other studies including dancing. Nevertheless, Irish Dance has been added to this node because it does not differ in construction and definition from other dance interventions.

Table 2: Cluster of Interventions

<i>Cluster</i>	<i>Our definition</i>	<i>Study</i>	<i>Definition in the study</i>
<b>1</b> Usual Care	Routine care received for prevention or treatment of diseases consisting of medical visits (nursing, neurology, physiatrists, family support services) and appropriate medication changes as necessary	Canning, 2011 Clarke, 2016 Demonceau, 2016 Kunkel, 2017  Liao, 2015 Qutubuddin, 2013	- Advice to maintain current levels of physical activity - No physical therapy - Standard care - Medication, attending medical clinics and routine visits from Parkinson's nurses - Receiving no structured exercise program - Receiving no physical therapy or exercise conditioning
<b>2</b> Treadmill	Walking exercises performed on a turning-based treadmill with circular running belt	Canning, 2011  Cheng, 2017  Nadeau, 2014	- Semi-supervised home-based treadmill walking - Training performed on a treadmill; patients walked in a curve rather than walking straight - Treadmill training with incline at the next session by 1%
<b>3</b> Biofeedback	Receiving information (feedback) about your body while training via electronic sensors and a screen	Carpinella, 2017	- Training included balance and gait training. During the training, the physiotherapist could adjust the exercises using a Gamepad
<b>4</b> Supervised Physiotherapy in single setting	Individualized and supervised including balance, gait and strength training (single setting)	Carpinella, 2017  Clarke, 2016  Ferraz, 2018  Liao, 2015	- Muscle stretching, balance and gait training by following verbal instructions and qualitative feedback from the physiotherapist. - Individualized home-based strength, balance and gait training, supervised by a physiotherapist - Supervised, stretching, balance exercises focused on perturbation-based training - Individual muscle strength, mobility, balance and postural control, gait training supervised by a physiotherapist

			Morris, 2015	- MST = Strategies to prevent falls, improve mobility and balance. Practice of strategies using attention, mental rehearsal and visualization.
			Morris, 2009	- Exercise to improve strength, range of movement, posture and general fitness. Lower limb and trunk strengthening exercises, spinal and lower limb flexibility exercises.
			Volpe, 2013	- Supervised functional training program
			Volpe, 2014	- Stretching, strengthening, balance exercises supervised by a physical therapist
			Yang, 2016	- Individualized, supervised, home-based balance training
5	Supervised Physiotherapy with mixed group and single setting	Individualized and supervised physiotherapy exercises in a mixed group and single setting	Schenkman, 2012	- Individualized spinal and extremity flexibility exercises followed by group balance/functional training, which was supervised by a physical therapist
6	Home-based Physiotherapy exercises	Domestic, non-supervised physiotherapy exercises (single setting)	Ebersbach, 2010	- Home-based exercise included strength, balance and gait training
			Romenets, 2015	- Home-based exercise including, strength, balance and gait training
			Schenkman, 2012	- Home-based exercise including, strength, balance and gait training
7	Trunk exercises	Exercises focusing on trunk regions (muscles)	Cheng, 2017	- Trunk exercises such as, flexion, extension, rotation and side-bending with different arm movements. Ended with a 10 minutes walking program
			Hubble, 2017	- Warm-up focusing on trunk mobility, exercises to improve range of motion, an exercise focusing on the endurance and stability of trunk muscles and a cool down.

<b>8</b>	Bicycle	Endurance training performed on a stationary bicycle	Demonceau, 2016 Ferraz, 2018 Qutubuddin, 2013 Schenkman, 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cycling performed on a stationary bicycle</li> <li>- Cycling performed on a stationary bicycle</li> <li>- Cycling performed on a stationary bicycle</li> <li>- The Aerobic program included a treadmill, bike or elliptical trainer and was supervised by a physical therapist</li> </ul>
<b>9</b>	Strength training	Training/Exercises performed on machines or by using weights	Demonceau, 2016  Morris, 2015  Park, 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exercise performed on machines or using weights.</li> <li>- Training was ended up with trunk exercises PRST = Performing functional resistance exercises. Resistance was provided by body weight, Theraband or weighted vests.</li> <li>- Formal strength training with increasing weight intensity and decreasing repetitions</li> </ul>
<b>10</b>	LVST*BIG	Practice of whole-body exercises with a big amplitude to improve bradykinesia with a regard on activities of daily living	Ebersbach, 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Half of the training consisted of standardized whole-body movements supervised by a physiotherapist. The second 50% of exercise includes goal-directed activities of daily living according to individual need and preferences.</li> </ul>
<b>11</b>	Nordic Walking	Walking using two specially designed long poles for exercise	Ebersbach, 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Practicing Nordic Walking</li> </ul>
<b>12</b>	Exergaming	Computer-based games controlled via own body movements	Ferraz, 2018 Liao, 2015 Yang, 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Xbox 260 Kinect – Kinect Adventure Games</li> <li>- Wii Fit Plus gaming system</li> <li>- VR balance training (e.g., Ball Maze, Home Yoga, Car racing)</li> </ul>
<b>13</b>	Motor Education	Learning about health issues in general and about preventing falls by using special strategies	Hubble, 2017  Morris, 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Educational brochure weekly explaining how, exercise, nutrition and sleep quality may influence their risk of falling</li> <li>- Learning how to use cognitive strategies such as focusing their attention on movement and responding to external cues to enhance walking, turning, standing up from chair and obstacle negotiation</li> </ul>

<b>14</b>	Dance	Moving body or feet rhythmically in a pattern of steps especially to the accompaniment of music in a dance class set	Kunkel, 2017 Romenets, 2015 Volpe, 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Learning six dances: social foxtrot, waltz, tango, cha cha, rock 'n' roll and rumba</li> <li>- Learning traditional Argentine tango</li> <li>- Receiving a 90-minute set dancing class with different dancing steps and reel polka steps.</li> </ul>
<b>15</b>	Lifestyle Education	Including social activities, practical advice, information sessions and group discussion but not any information related to falls or mobility	Morris, 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Practicing supervised Lifestyle Education</li> </ul>
<b>16</b>	Combination of education and training	Combination of physical exercises/trainings and educational strategies	Morris, 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressive resistance training, movement strategy training and education about methods with which to prevent falls</li> </ul>
<b>17</b>	Combination of strength and cardio training	Combination of muscle exercises and cardio training	Park, 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beginning with isolated cardio training and adding formal strength training after 15 of 24 weeks</li> </ul>
<b>18</b>	Hydrotherapy	Use of exercises in a pool	Volpe, 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydrotherapy sessions: Each hydrotherapy session included a cardiovascular warm up and stretching exercises for 10 minutes, followed by 40-minute perturbation-based balance training and a 10minute cool down.</li> </ul>
<b>19</b>	Broader senior sports	Variation and combination of different sports focusing on seniors	Nadeau, 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Combination program including elements of Tai Chi, Latin dance, resistance band exercises and coordination movements</li> </ul>

Note. 19 Cluster of interventions were formed in the node making process. This Table shows our definition of the cluster and the studies, which included these interventions.

#### 4.6. Statistical Analysis

First, the 51 studies included in the systematic review were examined for their outcome measurements of QoL. For PDQ-39, 21 suitable studies were detected, while only a small number of suitable studies were found for the other measuring instruments. To obtain representative results, network meta-analysis was calculated only for PDQ-39.

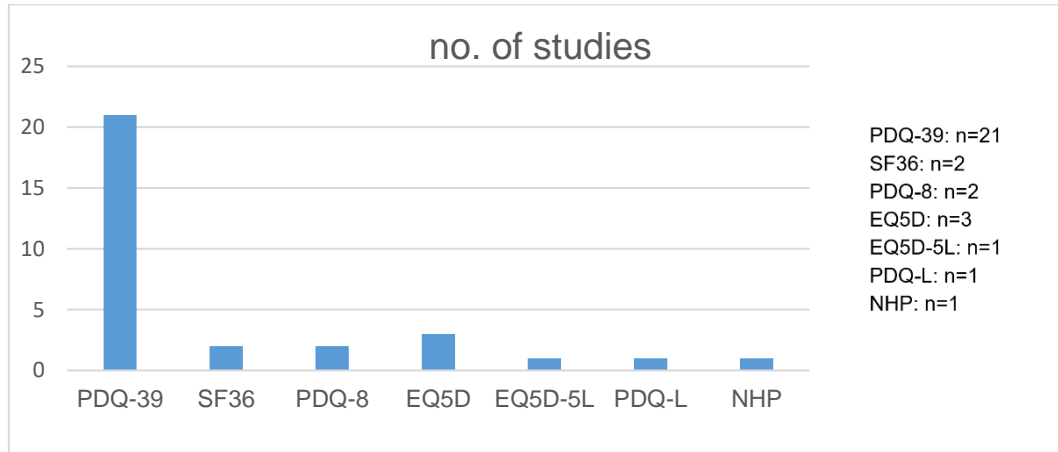


Figure 2: Numbers of studies with statistical parameters

To determine the effect size relevant statistical parameters were the mean (M) and the standard deviation (SD). The difference between the mean at baseline and the mean after the intervention was calculated. In addition, the post-pre-difference of the standard deviation was determined. The calculation of these parameters can be found in Appendix D. Changes identified during the follow-up were not included in the calculation of the effect size. The network meta-analysis was conducted with the software R-Studio with the package “meta”. The script, which contains commands for R-studio, was written by two reviewers (M.R. and F.K.) and can be found in the Appendix E. The forest plot, for the representation of the effect sizes of all studies included in the meta-analysis, was also developed by R-studio. We conducted the test for heterogeneity by using the  $I^2$  statistic by Higgins/Thomson, which describes the percentage of variation across studies originating more from heterogeneity than from chance.

## 5. Results

### 5.1. Qualitative synthesis

#### 5.1.1. General study characteristics

The database search yielded 241 potentially relevant studies, 52 were included in this systematic review. One of the most common reasons for the exclusion was that studies did not examine QoL. All included studies were RCTs. Table 4 shows the descriptive characteristics of included studies. Table 5 shows participants details of those studies.

The 52 studies included a total of 3653 patients. There is a total of 1932 males and 1204 female. Eight studies with 512 participants did not divide participants by sex (Beck et al., 2017; Combs et al., 2013; Ginis et al., 2016; Li et al., 2014; Morberg et al., 2014; Morris et al., 2009; Qutubuddin et al., 2013; Volpe et al. 2013). The pie chart below shows the classification by sex.

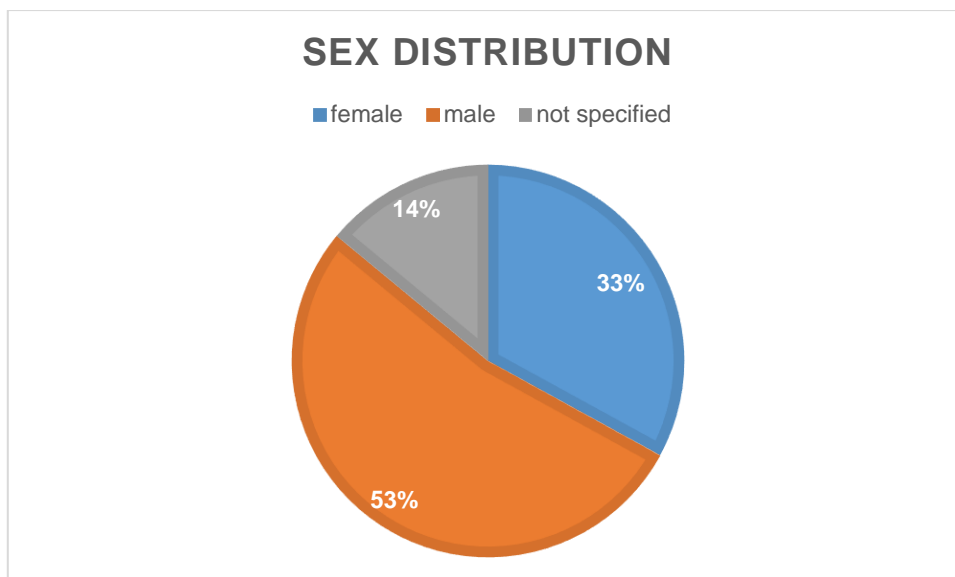


Figure 3: Sex distribution in the included studies

The number of participants in these studies range from 13 (Sharma et al., 2016) to 762 (Clarke et al., 2016), 84.61% (n=52) studies have  $\leq 100$  or less participants. The mean age is 66.96 years and the ages ranges from 30 to 90 years. At 53%, most of the study participants were male. A third of the participants were female. 14% of the study participants were not differentiated by gender. The breakdown by gender can be seen in Figure 3. The range of disease severity assessed by Hoehn and Yahr scale is from I to IV, but more than half of the participants are in stadium II and III. To assess the mental state of the patients, the Mini Mental State Examination test was used in 25 studies. In most studies, an MMSE > 24 was an exclusion criterion for participating in the study. 20 studies did not specify the mental status of their patients, while seven studies used other tests such as the Montreal Cognitive Assessment (Ginis et al., 2016; King et al., 2015; Kunkel et al., 2017; Silva-Batista et al., 2016; Vanbellingen et al., 2017).



23 Studies took place in Europe (six in Italy, five in the United Kingdom, three in Germany, two in Belgium, two in Ireland, two in Spain, one in Denmark, one in the Netherlands and one in Switzerland), 19 in America (13 in the United States of America, three in Canada and three in Brazil), six in Australia and four in Asia (three in Taiwan and one in Turkey). The breakdown into continents was illustrated in Figure 4.

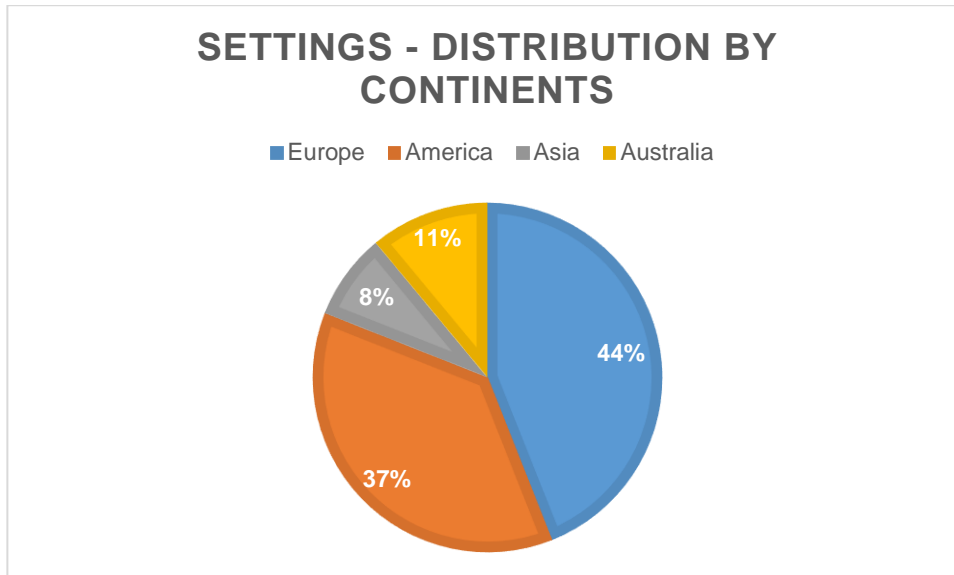


Figure 4: Percentage breakdown by continents

### 5.1.2. Intervention, duration, intensity

Within the 52 studies physical activity included: (I) Whole Body Vibration (Arias et al., 2009); (II) Home-based exercises (Ashburn et al., 2006; Canning et al., 2011; Ferraz et al., 2018; King et al., 2015; Morris et al., 2017; Park et al., 2014; Schenkman et al., 2012); (III) Walking, Treadmill (Beck et al., 2017; Cheng et al., 2017; Nadeau et al., 2014; Reuter et al., 2011; Shulman et al., 2015); (IV) Aerobic Training (Burini et al., 2006; Demoncaeu et al., 2016; Ferraz et al., 2018; Qutubuddin et al., 2013; Schenkman et al., 2012); (V) Biofeedback Training (Carpinella et al., 2017; Ginis et al., 2016; Van den Heuvel et al., 2014); (VI) Hydrotherapy (Caroll et al., 2017; Volpe et al., 2014); (VII) Physiotherapy/Exercise (Clarke et al., 2016; Collett et al., 2016; Dereli et al., 2010; Sajatovic et al., 2017; Schenkman et al., 2012; Winward et al., 2011); (VIII) Boxing Training (Combs et al., 2013); (IX) Resistance Training (Collett et al., 2016; Combs et al., 2013; Corcos et al., 2013; Morris et al., 2015; Morris et al., 2017; Ni et al., 2016; Santos et al., 2017; Silva-Batista et al., 2016); (X) Exergaming (Ferraz et al., 2018; Gandolfi et al., 2017; Liao et al., 2015; Ribas et al., 2017; Yang et al., 2016); (XI) Education (Hubble et al., 2018; Morris et al., 2015; Morris et al., 2017); (XII) Dancing (Kunkel et al., 2017; Romenets et al., 2015; Shanahan et al., 2016; Volpe et al., 2013); (XIII) Tai Chi (Li et al., 2014); (XIV) Qigong (Schmitz-Hübsch et al., 2006); (XV) Yoga (Ni et al., 2016; Sharma et al., 2016); (XVI) Special sport programs (Canning et al., 2014; Ebersbach et al., 2010; Ginis et al., 2016; King et al., 2013; Morris et al., 2009; Paolucci et al., 2017; Vanbelling et al., 2017). Only

studies with an intervention duration of at least two sessions were included. The total duration of interventions was between two weeks and 24 months, with most studies lasting four to eight weeks. Each intervention was carried out at least once a week; the highest frequency was found in two studies (Vanbellinggen et al., 2017; Volpe et al., 2014), five times a week, while four studies (Clarke et al., 2016; Ribas et al., 2017; Roments et al., 2015; Winward et al., 2011) did not give any specific data on the frequency. Duration of each session of all interventions was between 30 and 90 min.

### **5.1.3. Methodological quality**

The 52 RCTs were assessed for risk of bias (Table 6). Risk of bias was considered high for six studies (11.5%) and moderate for 15 studies (28.8%). The most frequent source of potential bias was the reporting bias related to the insufficiently reported process. According to the Cochrane Handbook for risk of bias either the study protocol is available or, if the study protocol is not available, all expected endpoints should be included (Schmucker, et al., 2016). Only in one study (Canning et al., 2014) the study protocol was available; therefore, risk of reporting bias was considered unclear for the remaining studies. Randomization procedures were described in all studies except for five (9.6%). Allocation concealment was considered high for nine studies (17.3%) and moderate for eleven studies (21.2%). Only twelve studies (23.1%) reported secured blinding of participants and personnel, while 20 studies (38.5%) did not provide sufficient information about the blinding procedure. 36 studies (69.2%) reported blinding of outcome assessment. Homogeneity of baseline data was confirmed by 29 studies (55.8%), but 15 studies (28.8%) were considered high for attrition bias related to their high loss of outcome data.

Table 3: Risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	
Arias, 2009, Spain	+	+	-	-	-	-	+
Ashburn, 2006, UK	-	-	+	+	+	+	+
Beck, 2017, Canada	+	+	+	+	+	+	+
Burini, 2006, Italy	+	+	+	+	+	+	+
*Canning, 2011, Australia	+	+	+	+	+	+	+
Canning, 2014, Australia	+	+	+	+	+	+	+
*Carpinella, 2017, Italy	+	+	+	+	+	+	+
Caroll, 2017, Ireland	+	+	+	+	+	+	+
*Cheng, 2017, Taiwan	+	+	+	+	+	+	+
*Clarke, 2016, UK	+	+	+	+	+	+	+
Collett, 2016, UK	+	+	+	+	+	+	+
Combs, 2013, USA	+	+	+	+	+	+	+
Corcos, 2013, USA	+	+	+	+	+	+	+
*Demonceau, 2016, Belgium	+	+	+	+	+	+	+
Dereli, 2010, Turkey	+	+	+	+	+	+	+
*Ebersbach, 2010, Germany	+	+	+	+	+	+	+
*Ferraz, 2018, Brazil	+	+	+	+	+	+	+
Gandolfi, 2017, Italy	+	+	+	+	+	+	+
Ginis, 2016, Belgium	+	+	+	+	+	+	+
*Hubble, 2018, Australia	+	+	+	+	+	+	+
King, 2013, USA	+	+	+	+	+	+	+
King, 2015, USA	+	+	+	+	+	+	+
*Kunkel, 2017, UK	+	+	+	+	+	+	+
Li, 2014, USA	+	+	+	+	+	+	+

*Liao, 2015, Taiwan	+	-	-	+	+	?	☹
Morberg, 2014, Denmark	-	-	?	?	?	?	☹
*Morris, 2009, Australia	+	+	+	+	+	?	😊
*Morris, 2015, Australia	+	+	+	+	-	?	☹
*Morris, 2017, Australia	+	+	-	+	-	?	😊
*Nadeau, 2014, Canada	+	+	+	+	+	?	😊
Ni, 2016, USA	+	+	-	-	-	?	☹
Ni, 2016, USA	+	+	?	?	+	?	😊
Paolucci, 2017, Italy	+	+	-	+	+	?	😊
*Park, 2014, USA	+	?	-	?	+	?	☹
*Qutubuddin, 2013, USA	+	?	?	+	?	?	☹
Reuter, 2011, Germany	+	+	?	+	?	?	😊
Ribas, 2017, Brazil	+	+	?	+	+	?	😊
*Romenets, 2015, Canada	+	+	?	-	+	?	☹
Sajatovic, 2017, USA	+	?	?	+	?	?	☹
Santos, 2017, Spain	+	+	+	?	+	?	😊
*Schenkman, 2012, USA	+	-	+	+	-	?	☹
Schmitz-Hübsch, 2016, Germany	+	+	-	?	-	?	☹
Shanahan, 2016, Ireland	+	+	?	+	-	?	☹
Sharma, 2016, USA	+	?	?	?	?	?	☹
Shulman, 2015, USA	+	?	+	+	-	?	☹
Silva-Batista, 2016, Brazil	+	?	-	+	+	?	☹
Van den Heuvel, 2014, Netherlands	+	+	-	+	+	?	😊
Vanbelingen, 2017, Switzerland	+	+	-	+	+	?	😊
*Volpe, 2014, Italy	+	+	-	?	+	?	😊
*Volpe, 2013, Italy	+	+	-	+	?	?	☹
Winward, 2011, UK	+	?	-	+	?	?	☹
*Yang, 2016, Taiwan	+	?	?	+	+	?	☹

Note. Risk of bias graphic shows the estimated risk of bias of the individual studies of the systematic review. Studies, which are included in the network meta-analysis, are marked with

\*

#### 5.1.4. Effects on QoL

QoL was evaluated in all 52 studies. 20 studies (50%) assessed QoL using the PDQ-39, while three studies (Gandolfi et al., 2017; Li et al., 2014; Morberg et al., 2014) used the PDQ-8 short version and two studies (Combs et al., 2013; Dereli et al., 2010) used a modified form of the PDQ-39 the PDQLQ; five studies (Canning et al., 2014; Collet et al., 2016; Ginis et al., 2016; Paolucci et al., 2017; Sharma et al., 2016) used SF-36; four studies (Collet et al., 2016; Ferraz et al., 2018; Morris et al., 2015; Morris et al., 2017) used EQ5D to assess QoL. Only one study (Ashburn et al., 2006) used the Euro QoL Test as QoL measurement.

The most frequent control group intervention (21 studies; 40.4%) was usual care receiving no physical therapy. 26 studies (50%) showed significant improvement on QoL, one of those studies (Ashburn et al., 2006) provided significant group difference only at follow-ups after six months. Six of these studies (Ashburn et al., 2006; Canning et al., 2011; Collett et al., 2016; Dereli et al., 2010; Liao et al., 2015; Morberg et al., 2014) examined exercise in general including treadmill, strength and balance training, with four of these studies done at home. Six studies (Canning et al., 2011; Ebersbach et al., 2010; Ginis et al., 2016; King et al., 2013; Paolucci et al., 2017; Vanbellingen et al., 2017) looked at specially developed sports programs (PD-WEBB program, LSVT\*BIG, CuPiD, Agility Boot Camp, Mezieres method, HOMEDEXT), but only Canning et al., 2014; Ginis et al., 2016; Paolucci et al., 2017 showed significant results in terms of QoL. Only two (Li et al., 2014; Ni et al., 2016) out of six studies that examined Qigong, Yoga, or Tai Chi provided significant results. Volpe et al. in 2013 investigated the effect of hydrotherapy on QoL compared to land-based standard rehabilitation and showed a significant improvement, while Carroll et al. in 2017 examined hydrotherapy as well but did not provide any difference between groups for QoL. Five studies examined the effect of exergaming but only three studies (Ferraz et al., 2018; Liao et al., 2015; Ribas et al., 2015) provided significant results.

Five studies (9.6%) (Ebersbach et al., 2010; Morris et al., 2015; Morris et al., 2017; Park et al., 2014; Qutubuddin et al., 2013) showed positive effects on QoL or numerical changes in PDQ-scores, but no significant between-groups were found. 21 studies (40.4%) did not provide any significant improvements in QoL. In seven studies (Arias et al., 2009; Beck et al., 2017; Carroll et al., 2017; Romenets et al., 2015; Shanahan et al., 2016; Van den Heuvel et al., 2014; Vanbellingen et al., 2017) no effects were seen at any outcome.

Table 4: Study characteristics

	<i>Intervention details</i>	<i>Frequency</i>	<i>Length of session</i>	<i>Duration of intervention</i>	<i>Control group intervention</i>	<i>Study variables/ measures</i>	<i>Results</i>	<i>Additions</i>
<b>Arias, 2009, Spain</b>	Whole Body Vibration (Standing on the vibrating platform, with their feet separated at a stable and comfortable position)	12 sessions	5 sets of stimulations of 1 min each at 6 Hz, employing stochastic vibration	5 weeks	Same position but without vibration	QoL: PDQ-39 Physical Function: UPDRS, Gait (Velocity, Cadence, Step amplitude, Turn Time, CV), Berg Balance, Function Reach	No main effect for factor Group was seen at any variable.	
<b>Ashburn, 2006, UK</b>	Home Based exercise: visited weekly by a physiotherapist; including exercise progression, comprised muscle strengthening, range of movement, balance training and walking)	1/week	1 h	6 weeks (follow up: 8 weeks and 6 months)	Usual care	QoL Thermometer – Euro QoL Numbers of falling; Berg Balance Scale; functional reach	There was a significant group difference at 6 months (p = 0.033).	

<b>Beck, 2017, Canada</b>	Dual Task Walking 2 exercise programs (Participants were randomized to 1 of 2 groups) 1: external focus of attention exercise 2: internal focus of attention exercise (focus on the movement of their limbs)	3 /week	1 h	11 weeks (follow up: 8 weeks)	Non-active Control Group (Usual care)	primary outcome measures: UPDRS  Secondary outcome measures: CHAMPS MoCA PDQ-39	There were no significant differences at any outcome.	MoCA and PDQ-39 we're not assessed at the washout.
---------------------------	--	---------	-----	-------------------------------	---------------------------------------	---	---	--

<b>Burini, 2006, Italy</b>	Aerobic training	2-3/ week	45 min	7 weeks 8 weeks no treatment 7 weeks second treatment (cross over trial)	Qigong	PDQ-39 UPDRS BDI CPET	Aerobic training shows a significant difference in motor symptoms. Qigong shows a positive effect on QoL and selfreported physical activity.	Cross over trial: Group A: First 7 weeks 20 session Aerobic training, second treatment: Qigong  Group B: Inverted sequences
<b>Canning, 2011, Australia</b>	Home based training (5-minute warm up and cool down of walking in place, sit-to-stand exercise and stretching exercises, following by treadmill training)	4/week	30-40 min	6 weeks	Usual Care	Primary outcome: 6 MWT (walking capacity) Secondary outcome: PDQ-39 UPDRS Walking speed	There was a significant improvement in QoL compared to the control group.	



<b>Canning, 2014, Australia</b>	Exercise: PD-WEBB program	3/week	40-60 min	6 months	Usual Care	Primary outcome: Number of falls Secondary outcome: PD fall risk score Tests of balance SF-36 PDQ-39	After 6 months, there was a significant difference in the intervention group in QoL.
<b>Carpinella, 2017, Italy</b>	Biofeedback training using Gamepads (Provided users with real time visual and acoustic feedback about their movement)	3/week	45 min	20 sessions	Physiotherapy without biofeedback group	Primary outcomes: Balance and gait speed (Berg Balance Scale, 10 MWT) Secondary outcomes: UPDRS, Timed Up and Go Test, Activities-specific Balance Confidence scale, Freezing of Gait Questionnaire, PDQ-39	There was only a significant improvement in Berg Balance Scale, but not in any secondary outcomes.

<b>Caroll, 2017, Ireland</b>	Aquatic Exercise Therapy (10 min warm-up, 25 min specific gait training and 10 min cool down)	2/week	45 min	6 weeks	Usual care	Primary outcome: 10MWT Step time and width secondary outcomes: UPDRS, Freezing of gait questionnaire, PDQ-39	There was no difference between groups for QoL or freezing of gait questionnaires.
<b>Cheng, 2017, Taiwan</b>	Curved walking training (Performed on a turning-based treadmill)	1-2/week	40 min	6 weeks	Control exercise: Trunk exercise	Primary outcome: curved walking performance, Freezing of Gait Questionnaire Secondary outcomes: Timed Up and Go, functional gait assessment, UPDRS, PDQ-39	There was a significant improvement in QoL, but not a significant between-group difference.

<b>Clarke, 2016, UK</b>	Physiotherapy and occupational therapy	Not specified	Mean time: 58 min	Mean duration: 8 weeks	Usual care (no therapy)	Nottingham Extended ADL Scale, PDQ-39, EuroQoL-5D, Short Form-12	There was no difference in any of the 8 domains of the PDQ-39, while the slight improvement was in the EQ-5D quotient.	
<b>Collett, 2016, UK</b>	Exercise (took place at community leisure facilities, consisted of 30 min of aerobic training and 30 min resistance training)	2/week	60 min	6 months	Handwriting group	MDS-UPDRS, Exercise tests, EQ5D-5L, SF-36, Fatigue Severity Scale	The results showed small, potential effects on QoL.	
<b>Combs, 2013, USA</b>	Boxing training (including stretching, boxing, resistance exercises and aerobic training)	2-3/week	90 min	12 weeks	Traditional exercise (including stretching, resistance exercises, aerobic training and balance activities)	BBS, Activities Specific Balance Confidence Scale, TUG, Gait Velocity, 6MWT, PDQLQ	The boxing training group as well as the control group demonstrated significant improvements with the balance, mobility, and QoL with large withingroup effect sizes. Traditional exercise training even showed a better effect on QoL.	No full-text available → causes less information in participants details

<b>Corcos, 2013, USA</b>	Progressive Resistance Training = PRE (including 11 strengthening exercises)	2/week	Not Specified	24 months	Modified fitness counts exercises =mFC (focused on stretches, balance exercises, breathing and non-progressive strengthening)	UPDRS-III PDQ-39	There was a significant improvement in QoL.
<b>Demonceau, 2016, Belgium</b>	ST= strength training AE= aerobic training	2-3/week	60-90 min	12 weeks	Usual care	Measurments for muscle strength Maximal incremental test Speed Stride Length 6MWT PASS PDQ-39	There was a significant improvement in the ST and in the AE group, while the SC group worsened.
<b>Dereli, 2010, Turkey</b>	PT= Physiotherapist supervised exercise	3/week	45 min	10 weeks	Home group = self-supervised exercise program	PDQLQ NHP UPDRS BDI	Participants in the physiotherapist supervised exercise group improved better in QoL than the home group.

<b>Ebersbach, 2010, Germany</b>	BIG = LSVT*BIG (Lee Silverman Voice Treatment): One-to-one training with intensive motivation and feedback	BIG: 4/week WALK: 2/week HOME: Not specified	60 min	BIG: 4 weeks WALK: 8 weeks HOME: 4 weeks	WALK = Nordic Walking  HOME= domestic training with practical demonstration and training	UPDRS III PDQ-39 TUG Timed 10m	There were no significant changes in QoL, but numerical improvements in PDQ-scores were observed.
<b>Ferraz, 2018, Brazil</b>	G1: Functional Training  G2: Bicycle exercise	3/week	50 min	8 weeks	G3: Exergaming (Training with Kinetic Adventures)	6MWT 10MWT PDQ-39 BMI AC WHODAS SRT EQ5D GDS-15	All groups showed significant differences in motor function, while only G1 and G3 improved in QoL. There was no significantly between-group difference.
<b>Gandolfi, 2017, Italy</b>	Home-based virtual reality (VR)	3/week	50 min	7 weeks (21 sessions)	In-clinic sensory integration balance training (SIBT)	BBS Activities Specific Balance 10 MWT Dynamic Gait Index PDQ-8	There was a significant difference between the groups for BBS score, but there was no difference in the other outcomes.
<b>Ginis, 2016, Belgium</b>	CuPiD = home based smartphone delivered gait training with automated feedback	3/week	30 min	6 weeks	Gait training	MiniBEST 2 MWT SF 36 UPDRS III	The CuPiD group improved significantly more on balance and QoL.

<b>Hubble, 2017, Australia</b>	Education: Falls prevention education	1/week	90min	12 weeks	Exercise: Physiotherapist supervised	Gait-to-Gait Symmetry RMS UPDRS II FOGQ ABC PDQ-39	The Education group improved more on QoL than the Exercise group.
<b>King, 2013, USA</b>	Agility Boot Camp = ABC Circuit with 6 types of sports skill activities focused on improvement	4/week (16 sessions)	75 min	4 weeks	Treadmill Training = TT	PDQ-39 ABC UPDRS-ADL Mini BEST BBS UPDRS motor Turn duration Stride velocity Peak Arm Speed	There was only a difference between groups in postural sway in the ABC group.
<b>King, 2015, USA</b>	Home Exercise Program = Home Individual Exercise Program = Individual	Home: Not specified Individual: 3/week Group: 3/week	60 min	4 weeks	Group Exercise Program = Group	PPT Mini-BEST Timed Up and Go PDQ-39 ABC Exercise Self-Efficacy Scale UPDRS-ADL UPDRS III	There was no significant improvement on QoL.
<b>Kunkel, 2017, UK</b>	Ballroom dancing	2/week	1h	10 weeks	Usual care	BBS Spinal mouse PDQ-39 Timed Up and Go ABC 6 MWT	Both groups improved in numerical PDQ-scores, but there was no significant difference between both groups.

<b>Li, 2014, USA</b>	Tai Chi	2/week	1h	6 months 24 weeks	SE = Stretching exercise  RT = Resistance training	PDQ-8 VAS UPDRS	Tai chi improved patient-reported perceptions of health-related benefits, which were found to be associated with a greater probability of exercise adherence.	
<b>Liao, 2015, Taiwan</b>	Virtual Realitybased Wii Fit = VR  Traditional exercise = TE	2/week	1 h	6 weeks	Usual Care	Obstacle Crossing Performance (Velocity, stride length, toe-obstacle clearance) SOT PDQ-39 Timed Up and Go FES-1	There was a significant improvement in PDQ-39 in VR and TE.	
<b>Morberg, 2014, Denmark</b>	High intensity personalized physical training	2/week	Not specified	32 weeks	Usual care and general recommendation regarding physical activity	UPDRS PDQ-39 PDQ-8 TUG WHO-5 HAM-D6 MDI	There was a significant between-group improvement in UPDRS. The effect on the PDQ39 total score was not statistically significant.	Full-text not available

<b>Morris, 2009, Australia</b>	Strategies = Movement strategies (how to use cognitive strategies such as focusing their attention on movement and responding to external cues to enhance walking)	Variable The number of sessions ranged from 5 to 16, with a mean of 14 sessions in the movement strategy group and 13 in the exercise group.	45 min	2 weeks	Exercise	UPDRS 10MWT TUG 2MWT Balance pull test PDQ-39	There was significant difference in the strategies group in performance on the 2 minutes' walk and PDQ39.
<b>Morris, 2015, Australia</b>	PRST= progressive resistance strength training MST= Movement strategy training	1/week	2 h	8 weeks	LS= life-skills information	Falls rate UPDRS Walking speed PDQ-39 EQ-5D TUG	The MST and LS group improved more in PDQscores compared to the PRST group. But there was no significant evidence.
<b>Morris, 2017, Australia</b>	Exercise = homebased combination of progressive resistance strength training, movement strategy training and falls education	2/week	1h	6 weeks	LS= life-skills information	Falls rate UPDRS PDQ-39 EQ-5D	There were no significant between-group differences for PDQ. But improvements in numerical PDQscores were observed.



<b>Nadeau, 2014, Canada</b>	STT= Speed treadmill training  MTT=mixed treadmill training	3/week	1h	24 weeks	Senior sports	UPDRS PDQ-39 6MWT	Only the Mixed TT group improved in QoL.
<b>Ni, 2016, USA</b>	Yoga	2/week	1h	12 weeks	Usual Care	Bradykinesia Rigidity score from the UPDRS PDQ-39	There was a significant effect on improving physical function and QoL.
<b>Ni, 2016, USA</b>	PWT = Power-based resistance training, using low load and high velocity	2/week		12 weeks	Usual care	Bradykinesia score Chest press Leg press Hip abduction PDQ-39	The PWT program significantly reduced bradykinesia and increased muscle strength. Power training shows a significant evidence for an improvement on QoL.
<b>Paolucci, 2017, Italy</b>	Mezieres method: consisted of 3 postures that could be adapted to each patient, depending on his/her needs to correct variations in the dorsal curve and promote diaphragmatic breathing.	2/week	1h	5 weeks	Home exercise	VAS BBS Trunk flecion test 6MWT UPDRS SF-36	The Mezieres group experience an improvement on QoL. Therefore, they hypothesize that the presence of a physical therapist has a positive impact on the perception of QoL.

<b>Park, 2014, USA</b>	ESG = early start group: Receive the exercise intervention for both 24-week phases	3/week	1h	48 weeks	DSG = delayed start group: Receive exercise intervention in the second phase, weeks 24-48	UPDRS UPDRS III Tinetti Timed Walk BDI PDQ-39	Changes in PDQ-scores were observed, but the results did not provide any significant evidences for an improvement on QoL.
<b>Qutubuddin, 2013, USA</b>	Exercise using a motorized stationary bicycle	2/week	Not specified At least 30 min exercise plus warmup and cool down	8 weeks	Usual care	BBS UPDRS III finger taping test PDQ-39	Both groups showed positive effects on QoL, but no significant between-groups were found.
<b>Reuter, 2011, Germany</b>	NW = Nordic Walking	3/week	70 min	6 months 24 weeks	WT = Walking training  FE = Flexibility exercise and a relaxation training	Stride length Gait variability Gait Walking speed UPDRS PDQ-39	The Nordic Walking group improved in cognitive function and QoL.
<b>Ribas, 2017, Brazil</b>	Exergaming: seven Wii Fit games	Not specified	30 min	12 weeks	Home exercise	BBS FFS 6MWT PDQ-39	After 12 weeks of treatment there was a significant improvement in fatigue and balance, but not in QoL.
<b>Romenets, 2015, Canada</b>	Tango	Not specified	1h	12 weeks	Self-directed exercise	MDS-UPDRS Mini-BEST PDQ-39 TUG Falls questionnaires	There were no between-group differences on non-motor variables including depression, apathy and QoL.

<b>Sajatovic, 2017, USA</b>	Group exercise: 1-8 PD patients	3/week	1h	12 weeks	Individual exercise	MADRS (Depression scale) MoCA Covi Anxiety Scale General Self-Efficacy Scale MDS-UPDRS III	There was no significant difference in QoL.
<b>Santos, 2017, Spain</b>	PRE = Progressive Resistance Exercise	2/week	60-70 min	8 weeks	Usual care	Length Area Speed TMWT FOG-Q MDS-UPDRS PDQ-39	There was no significant between-group improvement in QoL.
<b>Schenkman, 2012, USA</b>	FBF: Individualized spinal and extremity flexibility exercises followed by group/balance training was supervised by a physical therapist  AE: Treadmill, bike, elliptical trainer	Supervision 3/week for 4 months  Monthly after 4 months for the rest of the 16 months	Not specified	16 months	Doing exercise at home	Continuous Scale Physical Functional Performances CS-PFP Functional Reach Test UPDRS PDQ-39	There were no group differences in the change in PDQ-39 or UPDRS motor subscale scores.

<b>Schmitz-Hübsch, 2006, Germany</b>	Qigong	2/week	90 min	8 weeks intervention – 8 weeks pause – 8 weeks intervention	Usual care	UPDRS III MADRS PDQ-39	There was no significant improvement in QoL assessed at 3- and 6-months follow-up.
<b>Shanahan, 2016, Ireland</b>	Dancing	3/week	90 min	10 weeks	Usual Care	UPDRS PDQ-39 Mini-BESTest 6MWT	No significant improvements were observed between the groups in the PDQ-39, 6MWT and MiniBESTest.
<b>Sharma, 2016, USA</b>	Yoga	2/week	Not specified	12 weeks	Usual care	UPDRS SF-36 Depression scores Forced expiratory volume	There was a significant between-group difference in UPDRS. But there was no significantly improvement in QoL in both groups.
<b>Shulman, 2015, USA</b>	HITE = higher intensity treadmill exercise  LITE = lower intensity treadmill exercise	3/week	HITE: 30 min  LITE: 50 min	12 weeks	SRE = Stretching and resistance exercise	6MWT cardiovascular fitness UPDRS PDQ-39 TUG	The results showed no improvement in QoL at any point.

<b>Silva-Batista, 2016, Brazil</b>	RT = Resistance Training  RTI = Resistance Training Instability	2/week	60 min	12 weeks	Usual care	TUG UPDRS III MoCA PDQ-39	Only the RTI group showed significant improvement in QoL and motor symptoms.
<b>Van den Heuvel, 2014, Netherlands</b>	VFB = training on workstations consisting of interactive balance games with explicit augmented visual feedback	2/week	60 min	5 weeks	Conventional balance training	FRT (Functional reach test) BBS single leg stance test 10MWT UPDRS FES PDQ-39 HADS (Hospital Anxiety and Depression) MFI (Multidimensional Fatigue Inventory)	There were no statistically significant between-group differences in QOL or in other outcomes.
<b>Vanbellingen, 2017, Switzerland</b>	HOMEDEXT = a home-based dexterity program	5/week	30 min	4 weeks	Thera-band: Upper limb Thera-band-exercise	9-HPT PDQ-39 MDS-UPDRS-III	There were no significant improvements in all outcomes, nor at follow-up.

<b>Volpe, 2013, Italy</b>	Irish dance plus a weekly home program for 6 months	1/week	90 min	6 months = 24 weeks	Standard physiotherapy to improve muscle strength, mobility, balance, and postural control by a physiotherapist	UPDRS TUG BBS FOG PDQ-39	Both groups improved in QoL, but there was no significant between-group differences.
<b>Volpe, 2014, Italy</b>	Hydrotherapy	5/week	60 min	8 weeks	Land-based standard rehabilitation	COPSwayOE UPDRS II UPDRS III BBS TUG ABC Falls FES PDQ-39	The improvement was significantly higher with hydrotherapy for PDQ-39.
<b>Winward, 2011, UK</b>	Community exercise group: Were given a 12week gym membership	Not specified	30-45 min	12 weeks	Usual care	FFS PASE PDQ-39 2MWT	There was no significant improvement in fatigue, mobility, well-being or QoL.
<b>Yang, 2016, Taiwan</b>	Balance training Exergaming	2/week	50 min	6 weeks	Usual Care	BBS PDQ-39 UPDRS-III	There was no significant difference posttest and follow up

---

*Note.* Study descriptions includes the most important information about the included studies. Abbreviations: PDQ-39 = Parkinson's Disease

Questionnaire 39; PDQ-8 = Parkinson's Disease Questionnaire 8; PDQLQ = Parkinson's Disease Quality of Life; SF-36 = Short Form (36) Health Survey; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; CHAMPS = Community Health Activities Program for Seniors; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; BDI = Beck-Depression Inventory; CPET = Cardiopulmonary Exercise Test; 6 MWT = Six Minute Walk Test; 10 MWT = Ten Minute Walk Test; 2MWT = Two Minute Walk Test; TUG = Timed Up and Go test; PASS = Pupil Attitudes to Self and School; NHP = Nottingham Health Profile; BMI = Body Mass Index; AC = Abdominal Circumferences; WHODAS = WHO Disability Score; GDS-15 = Geriatric Depression Scale; BBS = Berg Balance Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression; MFI = Multidimensional Fatigue Inventory; Mini-BEST = Balance Evaluation Systems Test; RMS = Root Mean Square Field Strength; FOG = Freezing of Gait Questionnaire; ABC = Agitated Behavior Scale;

UPDRS-ADL = Unified Parkinson's Disease Rating Scale of Activity of Daily Living; PPT = Physical Performance Test; FES-1 = Fall Efficacy Scale; SOT = Sensory Organization Test; WHO-5 = WHO-Five Well-Being Index; HAM-D6 = Hamiltons Depression Scale; MDI = Major Depression Inventory; VAS = Visual Analog Scale Questionnaire; FFS = Fatigue Severity Scale; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; 9HPT = Nine Hole Peg Test; CRT = Cognitive reflection test; MDS UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's disease rating scale; COPSwayOE = Centre of pressure sway are with open eyes

Table 5: Participants' details

<i>First author, year, country</i>	<i>N</i>	<i>Mean Age (years)</i>	<i>Sex</i>	<i>Weight (kg) Height (m)</i>	<i>H&amp;Y Stage</i>	<i>Mental Status</i>	<i>Dropouts</i>	<i>Additions</i>
<b>Arias, 2009, Spain</b>	23 (10 intervention; 11 placebo patients)	Intervention: 66.55 ± 5.57  Placebo: 66.90 ± 11.11	Intervention: 5F vs. 6M  Placebo: 4F vs 6M	Intervention: 75kg ± 7.81 1,66m ± 0,08  Placebo: 73,20kg ± 7,45 1,61m ± 0,08	Not specified	Lack of Dementia (MMSE > 24)	2	Patients belonged to Association Parkinson Bueu in Spain.
<b>Ashburn, 2006, UK</b>	142 (70 intervention group; 72 control group)	Intervention: 72.7 ± 9.6  Control: 71.6 ± 8.8	Intervention: 32F vs 38M  Control: 24 F vs. 48M	Not specified	Intervention: II: 11% III: 63% IV: 26%  Control: II: 11% III: 67% IV: 22%	Not specified	9 (6 were controls) were lost to 8 weeks follow up 6 (3 were controls) were lost to 6 months follow up	Time since PD diagnosis (y): Intervention: 7.7 ± 5.8 Control: 9.0 ± 5.8  89% in the Exercise and 79% in the control group were taking L- Dopa plus



<b>Beck, 2017, Canada</b>	63 (24 external group, 23 internal group, 16 control group)	External: 68.63 ± 9.91  Internal: 73.05 ± 7.84  Control: 71.27 ± 6.57	Not specified	External: 76.53kg ± 21.10 Internal: 87.15kg ± 20.86  Control: 83.33kg ± 12.61	Not specified	A diagnosis of a neurological disease other than PD was an exclusion criterion.	8 in the external group 7 in the internal group 5 in the control group	Time since PD diagnosis (y): External: 7.0 ± 5.01 Internal: 6.70 ± 4.16 Control: 8.36 ± 5.87
<b>Burini, 2006, Italy</b>	26 (A:13AT1+QG2; B:13 AT2+QG1)	Group A: 65.7 ± 7  Group B: 62.7 ± 4	Group A: 8F vs. 5M  Group B: 9F vs. 4M	Group A: BMI: 24.6 ± 4.7 Group B: BMI: 24.3± 5.8	Group A: II: 24% III: 76%  Group B: II: 31% III: 69%	MMSE > 24	Group A: 2 (1 poor compliance and 1 with back pain after 3 <sup>rd</sup> aerobic training session) Group B: 2 (1 poor compliance and 1 with fall related hip fracture)	Disease duration (years): 10.8 ± 4.6 (all subjects)
<b>Canning, 2011, Australia</b>	20 (10 intervention group, 10 control group)	Intervention: 60.7 ± 5.9  Control: 62.9 ± 9.9	Intervention: 5F vs. 5M  Control: 4F vs. 6M	Intervention: BMI: 26.9 ± 3.0 Control: BMI: 27.0 ± 4.6	Stages I-II (mild PD)	Intervention: MMSE > 29.9 ± 0.3 Control: MMSE > 29.7 ± 0.5	Intervention: 2 dropouts (1 during the trial) Control: 1 dropout (during the trial)	Disease duration (years): Intervention: 6.1 ± 4.0 Control: 5.2 ± 4.1

<b>Canning, 2014, Australia</b>	231 (115 intervention group, 116 control group)	Intervention: 71.4 ± 8.1  Control: 69.9 ± 9.3	Intervention: 46F vs. 69M  Control: 50F vs. 66M	Intervention: 76.3 kg ± 15.7 Control: 76.6 ± 14.9	Intervention: II: 30% III: 67% IV: 3%  Control: II: 35% III: 60% IV: 5%	Intervention: 28.6 ± 1.5  Control: 28.7 ± 1.4	Intervention: 14  Control: 4	59 persons in the intervention and 57 in the control group had 2 or more coexisting condition 94 % in both groups took Levodopa
<b>Carpinella, 2017, Italy</b>	37 (17 intervention group, 20 control group)	Intervention: 73.0 ± 7.1  Control: 75.6 ± 8.2	Intervention: 3F vs. 14M  Control: 11F vs. 9M	Not specified	Intervention: Mean stage: 2.7 ± 0.7 Control: Mean stage: 2.9 ± 0.5	Not specified	5 Dropouts while treatment 5 were lost at followup	Time since diagnosis (years) Intervention: 7.5 ± 3.2 Control: 10.3 ± 5.7
<b>Caroll, 2017, Ireland</b>	21 (11 intervention group, 10 control group)	Intervention: 69.5  Control: 74.0	Intervention: 3F vs. 7M  Control: 3F vs. 5M	Not specified	Intervention: Mean stage: 2.0 Control: 2.0	Not specified	3 (1 in the intervention group)	Time since diagnosis (years) Intervention: 7.0 Control: 10.5
<b>Cheng, 2017, Taiwan</b>	24 (12 intervention group, 12 control group)	Intervention: 65.8 ± 11.5  Control: 67.3 ± 6.4	Intervention: 3F vs. 9M.  Control: 4F vs. 8 M.	Intervention: 68.0kg ± 12.5 1.62m ± 6.6 Control: 63.4kg ± 16.0 1,63m ± 10.8	Intervention: 1-1.5 5 2-2.5 5 3 2 Control: 1-1.5 5 2-2.5 4 3 3	Intervention: MMSE: 27.7 ± 1.3 Control: MMSE: 28.1 ± 1.1	0 Dropouts	Time since diagnosis (years) Intervention: 6.1 ± 4.1 Control: 8.1 ± 4.6

<b>Clarke, 2016, UK</b>	762 (377 intervention, 380 control group)	70.0 (all groups)	267F vs. 495M	Not specified	67% had stage 2 or less	Not specified	6% in the intervention group, 2% in the control group	Median disease duration was 3.1 years
<b>Collett, 2016, UK</b>	105 (54 exercise group, 51 handwriting group)	Exercise: 66 ± 9 Handwriting: 67 ± 7	Exercise: 23F vs. 31M Handwriting: 21F vs. 30M	Not specified	Not specified	Exercise: 29 ± 1 Handwriting: 29 ± 1	After 12 months follow up: Exercise: 18 Intervention: 19	Time since diagnosis (years) Exercise: 4.8 ± 4.1 Handwriting: 5.3 ± 4.1 On PD Medication: Exercise: 96.3% Handwriting: 92.2%
<b>Combs, 2013, USA</b>	31 (17 boxing group, 14 exercise group)	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	12 Dropouts (8 in the boxing group, 3 in the exercise group)	Not specified
<b>Corcos, 2013, USA</b>	48 (24 PRE, 24mFC)	PRE: 59.0 ± 4.6 mFC: 58.6 ± 5.6	PRE: 10F vs. 14M mFC: 10F vs. 14M	Not specified	PRE: 2.2 ± 0.41 mFC: 2.3 ± 0.53	PRE: 29.3 ± 1.1 mFC: 29.1 ± 1.4	After 24 months testing: PRE: 6 Dropouts mFC: 4 Dropouts	Time since diagnosis (years) PRE: 6.5 ± 4.1 mFC: 6.5 ± 4.7

<b>Demonceau, 2016, Belgium</b>	46 (16 AE, 15 ST, 15 SC)	AE: 65 ± 8  ST: 67 ± 10  SC: 63.3 ± 6	AE: 4F vs. 12M  ST: 7F vs. 8M  SC: 5F vs. 10M	AE: BMI:26 ± 3.3  ST: BMI:25 ± 2.5  SC: BMI:27.3 ± 4.1	AE: 1.5 (1-2.5)  ST: 2 (1-2.5)  SC: 1.5 (1-2)	AE: 28 (27-29)  ST: 28 (26-30)  SC: 28 (27-29)	6 Dropouts in the ST group 2 Dropouts in the AE group	Disease duration (y): AE: 5 (2.5-8) ST: 7 (2-9) SC: 5 (3-7)
<b>Dereli, 2010, Turkey</b>	32 (16 PT, 16 Home)	PT: 66.5 ± 12.9  Home: 61.3 ± 9.3	Total: 13F vs. 19M	Not specified	PT: 2.1 ± 0.6  Home: 2.1 ± 0.7	PT: 27.3 ± 1.3  Home: 27.5 ± 2.2	2 Dropouts in the analysis (1 in each group)	Disease Duration (y): PT: 6.3 ± 4.8 Home: 6.7 ± 2.4
<b>Ebersbach, 2010, Germany</b>	58 (20 BIG, 19 WALK, 19 HOME)	BIG: 67.1 ± 3.6  WALK: 65.5 ± 9.0  HOME: 69.3 ± 8.4	BIG: 13F vs. 7M  WALK: 12F vs. 7M  HOME: 11F vs. 8M	Not specified	BIG: 2.8 ± 0.37  WALK: 2.6 ± 0.4  HOME: 2.5 ± 0.7	Not specified	2 Dropouts 1 WALK 1 HOME	Disease Duration (y):  BIG: 6.1 ± 3.0 WALK: 7.8 ± 4.4 HOME: 7.4 ± 5.9
<b>Ferraz, 2018, Brazil</b>	62 (22 G1, 20 G2, 20 G3)	Median and interquarile range G1: 71 (66-75) G2: 67 (64-71) G3: 67 (66-68)	G1: 6F vs. 16M  G2: 9F vs. 11M  G3: 10F vs. 10M	G1: BMI: 26.62 ± 4.17  G2: 24.36 ± 3.97  G3: 26.61 ± 5.38	G1: 2.5 (2.5-3)  G2: 2.5 (2.5-3)  G3: 2.5 (2.0-2.5)	G1: 27 (24.75-28)  G2: 27 (25-28)  G3: 27 (25- 28)	10 Dropouts 3 G1 5 G2 2 G3	Disease Duration (y): G1: 4 (3-7) G2: 6 (4-9) G3: 4 (4-7)

<b>Gandolfi, 2017, Italy</b>	76 (38 VR, 38 SIBT)	VR: 67.45 ± 7.18  SIBT: 69.84 ± 9.41	VR: 15 F vs. 23M  SIBT: 10F vs. 28M	Not specified	VR: 2.5  SIBT: 2.5	VR: 26.77 ± 1.48  SIBT: 28.64 ± 6.96	No Lost to follow up; 6 participants were excluded from analysis	Disease duration (y): VR: 6.16 ± 3.81 SIBT: 7.47 ± 3.9
<b>Ginis, 2016, Belgium</b>	40 (22 CuPiD, 18 control group)	Not specified	Not specified	Not specified	2-3	24 or higher on the Montreal Cognitive Assesment	2 Dropout in the CuPiD group and 1 lost to rentention in the control group	People were excluded if they had severe medical conditions affecting gait other than PD, had hearing or visual problems
<b>Hubble, 2018, Australia</b>	24 (11 Exercise group, 11 Education group, 2 participants were unable to commit to intervention)	Exercise: 67.5 ± 5.8  Education: 65.4 ± 5.7	Exercise: 4F vs. 7M  Education: 3F vs. 8M	Exercise: 81.4kg ± 17 1.69m ± 8 Education: 78.6kg ± 23.9 1,71m ± 7.7	Exercise: 1.8 ± 0.6  Education: 2.0 ± 0.7	Addenbrooke Cognitive Examination Exercise: 90.6±81 Education: 92.3±5.4	4 lost to follow up (2 in each group)	Disease duration (y) Exercise: 6.5 ± 5.2 Education: 7 ± 5
<b>King, 2013, USA</b>	39 (20 ABC, 19 TT)	ABC: 65.7 ± 8.3  TT: 65.1 ± 7.3	ABC: 8F vs. 12M  TT: 6F vs. 13M	ABC: 75.5kg ± 16.3 1.72m ± 8 TT: 81.8kg ± 16.2 1.75m ± 10.5	ABC: 2.5 ± 0.8  TT: 2.4 ± 0.6	Not specified	5 Dropouts were excluded from the analysis	

<b>King, 2015, USA</b>	58 (17 Home, 21 Individual, 20 Class)	Home: 64.4 ± 6.8  Individual: 64.2 ± 6.7  Class: 63.9 ± 8.5	Home: 15F vs. 2M  Individual: 18F vs. 3M  Class: 17F vs. 3M	Home: BMI: 27.6 ± 5  Individual: BMI: 28 ± 4.8  Class: BMI: 27.2 ± 4.5	Home: 2.5±0.5  Individual: 2.4 ± 0.5  Class: 2.4 ± 0.5	MoCA Home: 25.8 ± 4  Individual: 26.1 ± 2.5 Class: 25.8 ± 3.1	1 Dropout post exercise intervention	Disease duration (y) Home: 5.2 ± 5.8 Individual: 7.9 ± 7.9 Class: 5.4 ± 3.6
<b>Kunkel, 2017, UK</b>	51 (36 Dance, 15 Control)	Dance: 71.3 ± 7.7  Control: 69.7 ± 6.0	Dance: 17F vs. 19M  Control: 9F vs 6M	Not specified	Dance: I: 31% II: 28% III: 42% Control: I: 7% II: 20% III: 73%	MoCA Dance: 25.1 ± 4.2  Control: 26 ± 2.8	5 Lost to follow-up in dance group	Time since diagnosis (y) Dance: 4.7 ± 3.5 Control: 7 ± 4.9
<b>Li, 2014, USA</b>	175 (65 Tai-Chi, 65 RT, 65 SE)	40 to 85 years	Not specified	Not specified	1-4	Not specified	Not specified	
<b>Liao, 2015, Taiwan</b>	36 (12 VR, 12 TE, 12 Usual care)	VR: 67.3 ± 7.1  TE: 65.1 ± 6.7  Usual care: 64.6 ± 8.6	VR: 6F vs. 6M  TE: 6F vs. 6M  Usual care: 7F vs. 5M	Not specified	VR: I: 5 II: 4 III: 3 TE: I: 6 II: 5 III: 3 Usual care: I: 5 II: 4 III: 3	VR: 29.5 ± 0.7  TE: 29.8 ± 0.3  Usual care: 29.7 ± 0.6	1 Dropout in the control group (usual care)	Disease duration (y) VR: 6.4 ± 3.0 TE: 6.9 ± 2.8  Usual care: 7.9 ± 2.7

<b>Morberg, 2014, Denmark</b>	24 (12 intervention group, 12 control group)	Not specified	Not specified	Not specified	I-III	Not specified	6 Dropouts: 4 Dropouts in the intervention group and 2 in the control group
<b>Morris, 2009, Australia</b>	28 (14 strategies group, 14 exercise group)	52-79 mean age strategies: 68 exercise: 66	Not specified	Mean high: Strategies: 1.71m Exercise: 1.74m	II-III	More than 23 out of 30 on the MMSE	2 Dropouts in the exercise group

<b>Morris, 2015, Australia</b>	210 (70 PRST, 69 MST, 71 LS)	PRST: 67.4 ± 10.4  MST: 68.4 ± 9.9  LS: 67.9 ± 8.4	PRST: 28F vs. 42M  MST: 23F vs. 46M  LS: 19F vs. 52M	PRST: BMI: 25.1 ± 4.2  MST: BMI: 25.9 ± 4.0  LS: BMI: 26.6 ± 3.3	PRST: 0-1: 7 1.5: 4 2: 22 2.5: 11 3: 21 4: 5 MST: 0-1: 9 1.5: 3 2: 17 2.5: 15 3: 19 4: 6 LS: 0-1: 6 1.5: 5 2: 17 2.5: 7 3: 23 4: 13	Not specified	20 Dropouts 3 PRST 3 MST 14 LS	Disease duration (y) RST: 6.7 ± 5.6 MST: 6 ± 5.5 LS: 6.9 ± 5.2
<b>Morris, 2017, Australia</b>	133 (67 exercise, 66 control)	Exercise: 71 ± 8  Control: 71 ± 10	Exercise: 22F vs. 45M  Control: 31F vs. 35M	Not specified	Exercise: 1: 7 2: 40 3: 16 4: 6 Control: 1: 6 2: 33 3: 22 4: 3	Exercise: 28.3 ± 1.5  Control: 28.3 ± 1.8	13 Dropouts after 6 weeks of intervention: 5 Exercise 8 Control	



<b>Nadeau, 2014, Canada</b>	93 (30 MTT, 29 STT, 34 control) received allocated treatment: 14 MTT, 17 STT, 14 Control analysed: 11 MTT, 12 STT, 11 Control	MTT: 60.1 ± 6.8 STT: 64.0 ± 6.6 Control: 64.3 ± 5.6	MTT: 3F vs. 27M STT: 10F vs. 19M Control: 7F vs. 27M	MTT: 1.75m ± 0.09 84.5kg ± 15.9 STT: 1.67m ± 0.09 71.3kg ± 15.6 Control: 1.72m ± 0.10 75.7kg ± 12.1	MTT: 1.95 ± 0.15 STT: 1.92 ± 0.20 Control: 1.86 ± 0.23	MTT: 27.8 ± 2.2 STT: 27.8 ± 2.2 Control: 28.6 ± 1.1	9 Dropouts 3 MTT 5 STT 2 Control	
<b>Ni, 2016, USA</b>	27 (15 Yoga, 12 Control)	Yoga: 71.2 ± 6.5 Control: 74.9 ± 8.3	Yoga: 4F vs. 11M Control: 6F vs. 6M	Yoga: 75.1kg ± 11.9 1.73m ± 0.08 Control: 71.5kg ± 13.4 1.64 ± 0.10	Yoga: 2.2 ± 0.7 Control: 2.1 ± 0.7	Not specified	4 Dropout 2 in each group	Disease duration (y) Yoga: 5.9 ± 6.2 Control: 6.9 ± 6.3
<b>Ni, 2016, USA</b>	26 (14 PWT, 12 Control)	PWT: 71.6 ± 6.6 Control: 74.9 ± 8.3	PWT: 5F vs. 9M Control: 6F vs. 4M	PWT: 78kg ± 18.9 1.73m ± 0.12 Control: 71.5kg ± 13.4 1.63m ± 0.99	PWT: 2.2 ± 0.6 Control: 2.1 ± 0.7	PWT: 29.1 ± 0.9 Control: 29.4 ± 1.1	2 Dropouts in the control group	Disease duration (yi) PWT: 6.6 ± 4.4 Control: 5.9 ± 6.2
<b>Paolucci, 2017, Italy</b>	34 (17 Mezieres group, 17 control group)	Median: Mezieres: 66 Control: 67	Mezieres: 8F vs. 9M Control: 7F vs. 10M	Median: Mezieres: 25.80 Control: 25.00	I-III	> or = 27	2 Dropouts in the Mezieres group	
<b>Park, 2014, USA</b>	31 (16 ESG, 15 DSG)	ESG: 59.8 ± 6.3 DSG: 60.1 ± 6.6	ESG: 6F vs. 10M DSG: 5F vs. 10M	ESG: 80.78kg ± 16.33 DSG: 80.2kg ± 9.25	Not specified	Not specified	1 Dropout	

<b>Qutubuddin, 2013, USA</b>	23 (13 bicycle, 10 control)	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified
<b>Reuter, 2011, Germany</b>	90 (30 NW, 30 WT, 30 FE)	Not specified	45F vs. 45M	Not specified	II-III	Not specified	Not specified	Not specified
<b>Ribas, 2017, Brazil</b>	20 (10 Exergaming, 10 Control)	Exergaming: 61.70 ± 6.83  Control: 60.20 ± 11.3	Exergaming: 6F vs. 4M  Control: 6F vs. 4M	Exergaming: BMI: 24.85 ± 3.08  Control: BMI: 25.01 ± 2.73	Exergaming: Median: 1.25  Control: Median: 1.5	Exergaming: 27.5 (23-29)  Control: 27.5 (26-29)	0 Dropouts	Disease duration (y) Exergaming: 6.5 ± 4 Control: 7 ± 2.79
<b>Romenets, 2015, Canada</b>	33 (18 Tango, 15 Control)	Tango: 63.9 ± 9.9  Control: 64.3 ± 8.1	Tango: 6F vs. 12M  Control: 8F vs. 7M	Not specified	I-III	Not specified	No Dropouts	Disease Duration (y) Tango: 5.5 ± 4.4 Control: 7.7 ± 4.6
<b>Sajatovic, 2017, USA</b>	30 (15 Group, 15 Individual)	Group: 69.8 ± 93  Individual: 70.3 ± 6.5	Group: 4F vs. 11M  Individual: 7F vs. 8M	Not specified	Not specified	Group: 28.2 ± 1.9  Individual: 27.6 ± 2.2	2 Dropouts in the exercise group	Disease Duration (y) Group: 7.3 ± 3.4 Individual: 6.4 ± 6.7 Patients with PD and Depression diagnosed
<b>Santos, 2017, Spain</b>	28 (13 PRE, 15 control)	PRE: 73.38 ± 8.81  Control: 73.8 ± 7.05	PRE: 8F vs. 5M  Control: 5F vs. 10M	PRE: BMI: 26.98 ± 4.87  Control: BMI: 26.29 ± 3.04	PRE: 1.92 ± 0.49  Control: 1.86 ± 0.35	PRE: 28.69 ± 0.75  Control: 29 ± 0.75	0 Dropouts	Disease Duration (y) PRE: 10.84 ± 4.09 Control: 10.46 ± 4.01

<b>Schenkman, 2012, USA</b>	121 (39 FBF, 41 AE, 41 Control)	FBF: 64.5 ± 10	FBF: 15F vs. 24M	Not specified	FBF: 2.3 ± 0.4	FBF: 28.8 ± 1.1	25 Dropouts after 16 months: 6 FBF 10 AE	Disease Duration (y) FBF: 4.9 ± 3.7
		AE: 63.4 ± 11.2	AE: 15 F vs. 26M		AE: 2.2 ± 0.5	AE: 28.3 ± 1.8		AE: 3.9 ± 4.2
		Control: 66.3 ± 10.1	Control: 15F vs. 26M		Control: 2.3 ± 0.4	Control: 28.8 ± 1.5		Control: 4.5 ± 3.8
<b>Schmitz Hübsch, 2006, Germany</b>	56, 24 Control)	Qigong: 64 ± 8	Qigong: 8F vs. 24M	Not specified	Not specified	Not specified	7 Dropouts after 1 year follow up 5 Qigong 2 Control	Disease duration (y) Qigong: 5.6 ± 3.8
		Control: 63 ± 8	Control: 5F vs. 19M					Control: 6.0 ± 5.5
<b>Shanahan, 2016, Ireland</b>	41 (20 Dance, 21 Control)	Dance: 69 ± 10	Dance: 7F vs. 13M	Not specified	Dance: 1.25 ± 1	Not specified	High dropout rate (not specified)	Disease Duration (y): Dance: 5.5 ± 6
		Control: 69 ± 8	Control: 8F vs. 13M		Control: 2 ± 1			Control: 6 ± 8
<b>Sharma, 2016, USA</b>	13 (8 Yoga, 5 Control)	Yoga: 62.8 ± 13.2	Yoga: 6F vs. 2M	Not specified	Yoga: 1.25	Not specified	Not specified	Disease Duration (y): Yoga: 3y 2.75 months
		Control: 73.4 ± 6.5	Control: 1F vs. 4M		Control: 1.25			Control: 3y 8.4 months

<b>Shulman, 2015, USA</b>	67 (23 HITE, 22 LITE, 22 SRE)	HITE: 65.8 ± 10.7	HITE: 7F vs. 16M	Not specified	HITE: 2: 19 2.5: 1 3: 3	HITE: 27.4 ± 0.7	12 Dropouts during the follow up 3 HITE 4 LITE 5 SRE	Disease Duration (y): HITE: 5.9 ± 3.9
		LITE: 65.4 ± 11.5	LITE: 6F vs. 16M		LITE: 2: 18 2.5: 1 3: 3	LITE 27.2 ± 1.1		LITE: 6.3 ± 3.5
		SRE: 65.3 ± 11.3	SRE: 4F vs. 18M		SRE: 2: 16 2.5: 2 3: 4	SRE: 27.6 ± 0.8		SRE: 6.3 ± 4.0
<b>Silva-Batista, 2016, Brazil</b>	39 (13 RT, 13 RTI, 13 Control)	RT: 64.1 ± 9.1	RT: 3F vs. 10M	RT: BMI: 25.5 ± 5.2	RT: 2.5 ± 0.5	MoCA RT: 21.8 ± 4.3	0 Dropouts	Disease Duration (y): RT: 9.6 ± 3.9
		RTI: 64.2 ± 10.6	RTI: 3F vs. 10M	RTI: BMI: 25.0 ± 3.0	RTI: 2.5 ± 0.4	RTI: 20.8 ± 3.2		RTI: 10.5 ± 4.1
		Control: 64.2 ± 8.3	Control: 4F vs. 9M	Control: BMI: 24.3 ± 3.8	Control: 2.5 ± 0.4	Control: 22.7 ± 5.7		Control: 10.7 ± 6.1
<b>Van den Heuvel, 2014, Netherlands</b>	33 (17 VFB, 17 control)	VFB: 66.3 ± 6.39	VFB: 5F vs. 12M	Not specified	VFB: 2.5 (2-2.5)	VFB: 29 (28-30)	2 Dropouts in the control group	Disease Duration (y): VFB: 9 (4.0-13.25)
		Control: 68.8 ± 9.68	Control: 8F vs. 8M		Control: 2.5 (2-3)	Control: 28 (26-30)		Control: 8.8 (2.5-11.5)

<b>Vanbellingen, 2017, Switzerland</b>	103 (52 HOMEDEXT, 51 Thera-band)	HOMEDEXT: 67.15 ± 7.94 Thera-band: 68.16 ± 7.38	HOMEDEXT: 18F vs. 34M Thera-band: 22F vs. 29M	Not specified	HOMEDEXT: 1.94 ± 0-90 Thera-band: 2.0 ± 2.3	MoCA HOMEDEXT: 26.65 ± 1.78 Thera-band: 26.59 ± 2.3	13 Dropouts after 12 weeks of follow up 4	Not specified
<b>Volpe, 2013, Italy</b>	24 (12 Irish Dance, 12 Physiotherapy)	Irish Dance: 61.6 ± 4.5 Physiotherapy: 65.0 ± 5.3	Irish Dance: 5F vs. 7M Physiotherapy: 6F vs. 6M	Irish Dance: 71.3kg ± 6.0 167.6cm ± 6.4 Physiotherapy: 70.3kg ± 6.8 168.6cm ± 6.6	Irish Dance: 2.2 ± 0.4 Physiotherapy: 2.2 ± 0.4	Irish Dance: 26.5 ± 1.4 Physiotherapy: 26.3 ± 1.8	Not specified	Disease Duration (y): Irish Dance: 9.0 ± 3.6 Physiotherapy: 8.9 ± 2.5
<b>Volpe, 2014, Italy</b>	34 (17 Hydrotherapy, 17 control)	Hydrotherapy 68 ± 7 Control: 66 ± 8	Not specified	Not specified	Hydrotherapy 2.82 ± 0.3 Control: 2.65 ± 0.49	Not specified	0 Dropouts	Disease Duration (y): Hydrotherapy: 7.5 ± 5.1 Control: 7.6 ± 4.63
<b>Winward, 2011, UK</b>	39 (20 Exercise, 19 Control)	Exercise: 63.4 ± 6.7 Control: 64.1 ± 8.17	Exercise: 5F vs. 15M Control: 3F vs. 16M	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Disease Duration (y) Exercise: 5.9 ± 4.4 Control: 5.7 ± 4.2
<b>Yang, 2016, Taiwan</b>	23 (11 Experimental, 12 Control)	Experiment: 72.5 ± 8.4 Control: 75.4 ± 6.3	Experiment: 4F vs. 7M Control: 5F vs. 7M	Not specified	Experiment: 3 (3;3) Control: 3 (3;3)	Experiment: 27.5 ± 4.0 Control: 27.2 ± 2.5	3 Dropouts Experiment: 1 Control: 2	Disease Duration (y) Experiment: 9.4 ± 3.6 Control: 8.3 ± 4.1

*Note.* Participants details summarize the most important facts about the study population including mean age, sex distribution etc. MMSE = Mini Mental State Examination; PRE = Progressive Resistance Training; mFC = Modified fitness counts; ST = Strength training; AE = Aerobic training; PT = Physiotherapist-supervised exercise; Home = self-supervised exercise program; BIG = LSVT\*BIG; WALK = Nordic Walking; HOME = domestic training with practical demonstration and training; G1 = Functional Training; G2 = Bicycle exercise; G3 = Exergaming; VR = Virtual Reality; SIBT = In-clinic sensory integration balance training; ABC = Agility Boot Camp; TT = Treadmill Training; TE = Traditional exercise, PRST = Progressive resistance strength training; MST = Movement strategy training; LS = Life-skills information; MTT = Mixed treadmill training; STT = Speed treadmill training; PWT = Power-based resistance training; ESG = Early start group; DSG = Delayed start group; NW = Nordic Walking; WT = Walking training; FE = Flexibility exercise and a relaxation training; PRE = Progressive Resistance Exercise; FBF = Flexibility exercises; AE = Aerobic; HITE = higher-intensity treadmill exercise; LITE = lower-intensity treadmill exercise; SRE = Stretching and resistance exercise; RT = Resistance Training; VFB = Balance games with visual feedback; HOMEDEXT = Home-based dexterity program

## 5.2. Quantitative Synthesis

In addition to the systematic review, a network meta-analysis was performed to promote result validity by conducting direct and indirect evidence. To better compare the individual studies, only studies using PDQ-39 as measurement tool were included in the network meta-analysis. The network meta-analysis provides evidence on the effect of physical activity. Only results measured immediately after termination of the intervention were included in the calculation. Follow-up results were not included.

### 5.2.1. General study characteristics

21 studies (Canning et al., 2011; Carpinella et al., 2017; Cheng et al., 2017; Clarke et al., 2016; Demonceau et al., 2016; Ebersbach et al., 2010; Ferraz et al., 2018; Hubble et al., 2014; Kunkel et al., 2017; Liao et al., 2015; Morris et al., 2009; Morris et al., 2015; Morris et al., 2017; Nadeau et al., 2014; Park et al., 2014; Outubuddin et al., 2013; Romenets et al., 2015; Schenkman et al., 2012; Volpe et al., 2014; Volpe et al., 2013; Yang et al., 2016) were included in the network meta-analysis. The included interventions were grouped into 19 clusters according to their similarities in the node making process. Figure 5 shows the direct comparison of the 19 clusters with each other. The thickness of the connecting line shows how often the studies have been compared. Most interventions were compared only once, while Physiotherapy in single setting and exergaming were compared three times.

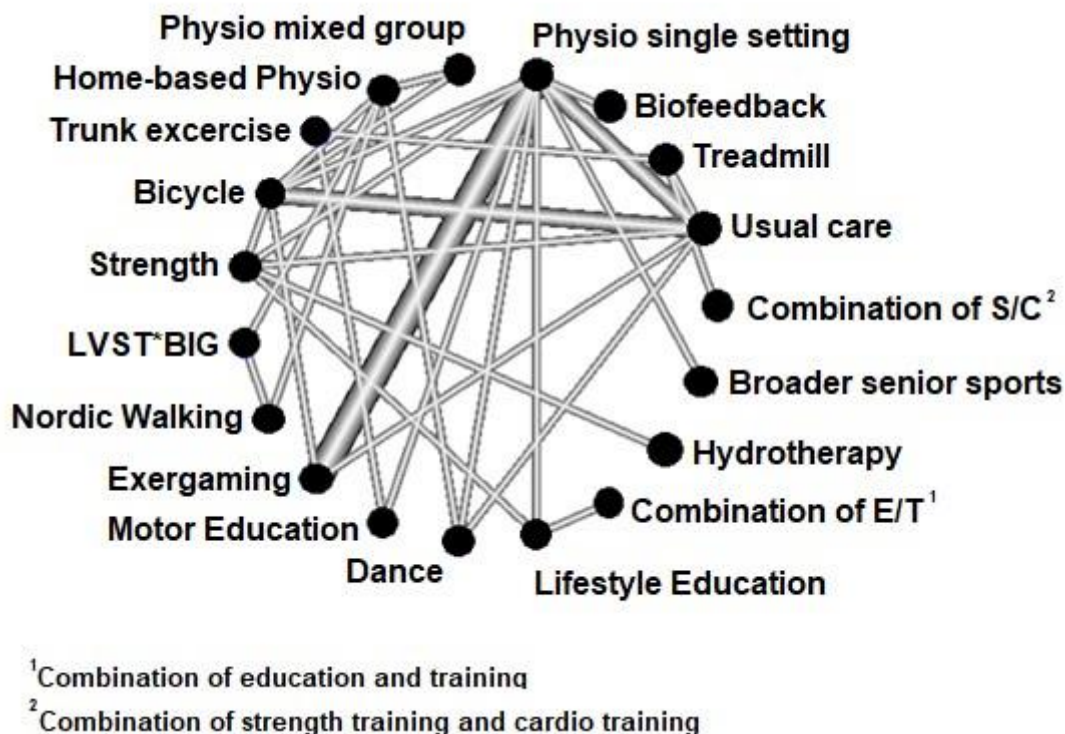


Figure 5: Comparisons of the 19 clusters. Based on the direct comparisons, it was possible to compare all clusters in the network meta-analysis using indirect comparisons.

Six of these studies had three intervention arms: Demonceau et al. in 2006 studied the effect of strength training and bicycling in separate groups compared to usual care, while Ebersbach et al. in 2010 compared a special developed voice treatment that included one-to-one training with intensive motivation and feedback called LSVT\*BIG with Nordic Walking and home-based exercise training. The trial by Ferraz et al. in 2018 consisted of three groups (G1: Functional training; G2: Bicycle exercise; G3: Exergaming). Liao et al. in 2015 examined both exergaming and traditional exercise compared to usual care. The effect of progressive resistance strength training, movement strategy training and life-skills education were observed in the trial by Morris et al. in 2015. In 2009 and 2017, similar interventions were investigated by the same research group by Morris, but with only two intervention arms. Schenkman et al. in 2012 examined the effect of spinal and extremity flexibility exercises and aerobic training with homebased exercise training as control intervention. The remaining 15 studies contained two intervention arms.

The study population varied between nine and 380 participants per intervention with a median of 15. The difference between the 75th (Q3 = 20) and 25th percentiles (Q1 = twelve) is the interquartile range (IQR) and is eight. An outlier is Clark et al. (2016) because it has a study population of 377 and 380 per intervention, while the study populations of the remaining studies ranged between nine to 69. The number of participants in all studies was evenly distributed among the interventions.

Risk of bias was rated high only for the trial of Demonceau et al. in 2016 (4.8%) and moderate for six studies (28.6%) (Liao et al., 2015; Park et al., 2014; Qutubuddin et al., 2013; Romenets et al., 2015; Volpe et al., 2013; Yang et al., 2016). Network meta-analysis were conducted for all studies as well as for only low-risk studies to obtain a high-quality result.

### **5.2.2. Network meta-analysis including studies of all risk of bias**

We took usual care as a reference value to simplify the presentation of the results, assuming usual care will have no effect on QoL. As we can see in Figure 6, all interventions except for trunk exercises (MD: 4.67; 95%-CI [-8.98; 18.32], bicycle (MD: 1.35; 95%-CI [-5.67; 8.38], motor education (MD: 3.34; 95%-CI [16.05]) and broader senior sports (MD: 5.38; 95%-CI [12.04;22.80]) exhibited an increased effect compared to usual care with respect to PDQ-39. Regarding to the improvement in PDQ-39, hydrotherapy was the most helpful one (MD: -13.49; 95%-CI [-27.54; 0.56]) compared to usual care as reference. Exergaming ranked 2nd (MD: 7.38; 95%-CI [-15.53; 0.78]) and Nordic Walking ranked 3rd (MD: -5.94; 95%-CI [-24.23; 12.36]). Broader senior sports were the least efficient one (MD: 5.38; 95%-CI [-12.04;22.80]) according to the analyses.



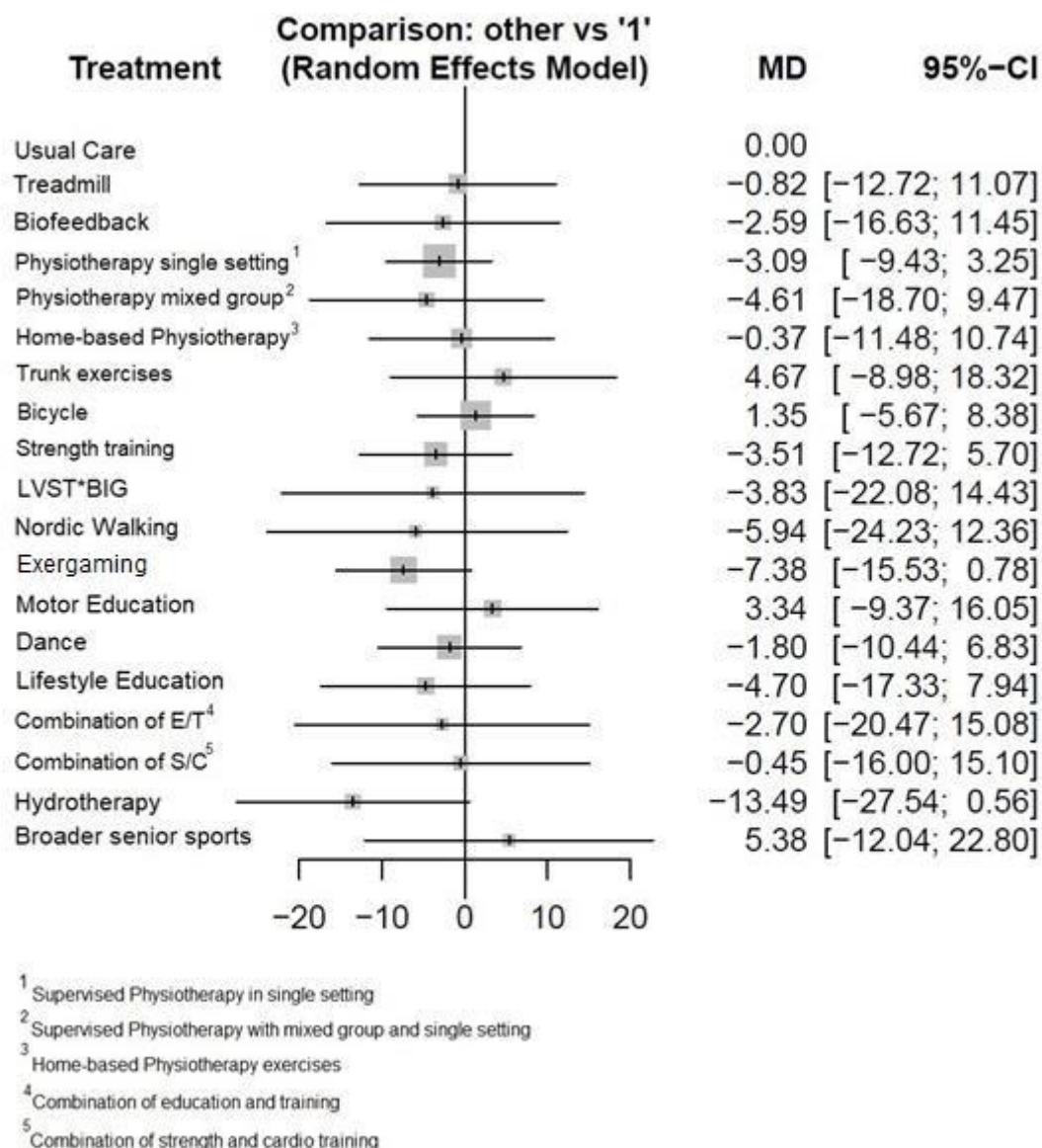


Figure 6: Forest plot for the effect of physical activity on QoL. All studies regardless of their risk of bias were included with PDQ-39 as QoL measurement. MD = Mean deviation; CI = Confidence interval.

As suggested by ranking probabilities, hydrotherapy was the most effective intervention for PDQ-39 (0.895), virtual reality (0.769) and Nordic Walking (0.645) were also ranked among the best. The probability of usual care as reference intervention was 0.381. The probability of the remaining interventions can be seen in Table 5.

Table 6: Probabilities of all cluster interventions

Intervention	Probability
Usual Care	0.3315

Treadmill	0.4591
Biofeedback	0.5215
Supervised Physiotherapy in single setting	0.5642
Supervised Physiotherapy with mixed group and single setting	0.6116
Home-based Physiotherapy exercises	0.4090
Trunk exercises	0.2257
Strength training	0.3078
LVST*BIG	0.5795
Nordic Walking	0.6446
Exergaming	0.7678
Motor Education	0.2689
Dance	0.4882
Lifestyle Education	0.6227
Combination of education and training	0.5199
Combination of strength and cardio training	0.4309
Hydrotherapy	0.8954
Broader senior sports	0.2377

Test for heterogeneity was conducted by using I<sup>2</sup> statistic by Higgins/Thomson and was determined as 0%. Therefore, the heterogeneity in this network metaanalysis with all RCT without considering RoB can be explained by differences by random.

#### **5.2.2.1. Inconsistency in the network meta-analysis**

A net heat plot was used as a graphic tool for locating inconsistency in this network metaanalysis. By comparing effect estimates from direct comparisons with the results of the remaining network, consistency can be checked (Krahn, Binder, & König, 2013). Deviating direct comparisons can affect estimates of other comparisons, which in turn can lead to inconsistencies (Krahn, Binder, & König, 2013).

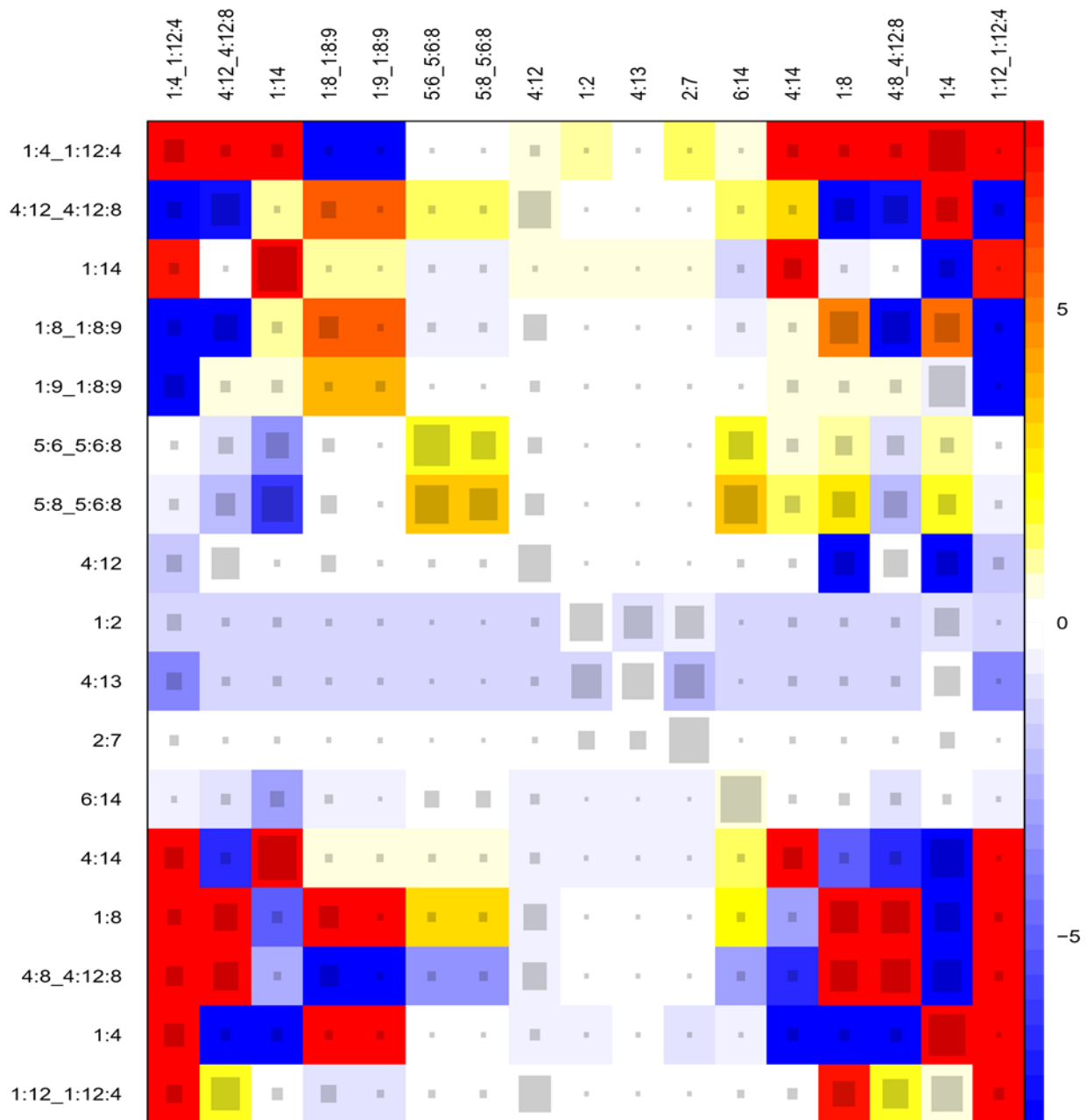
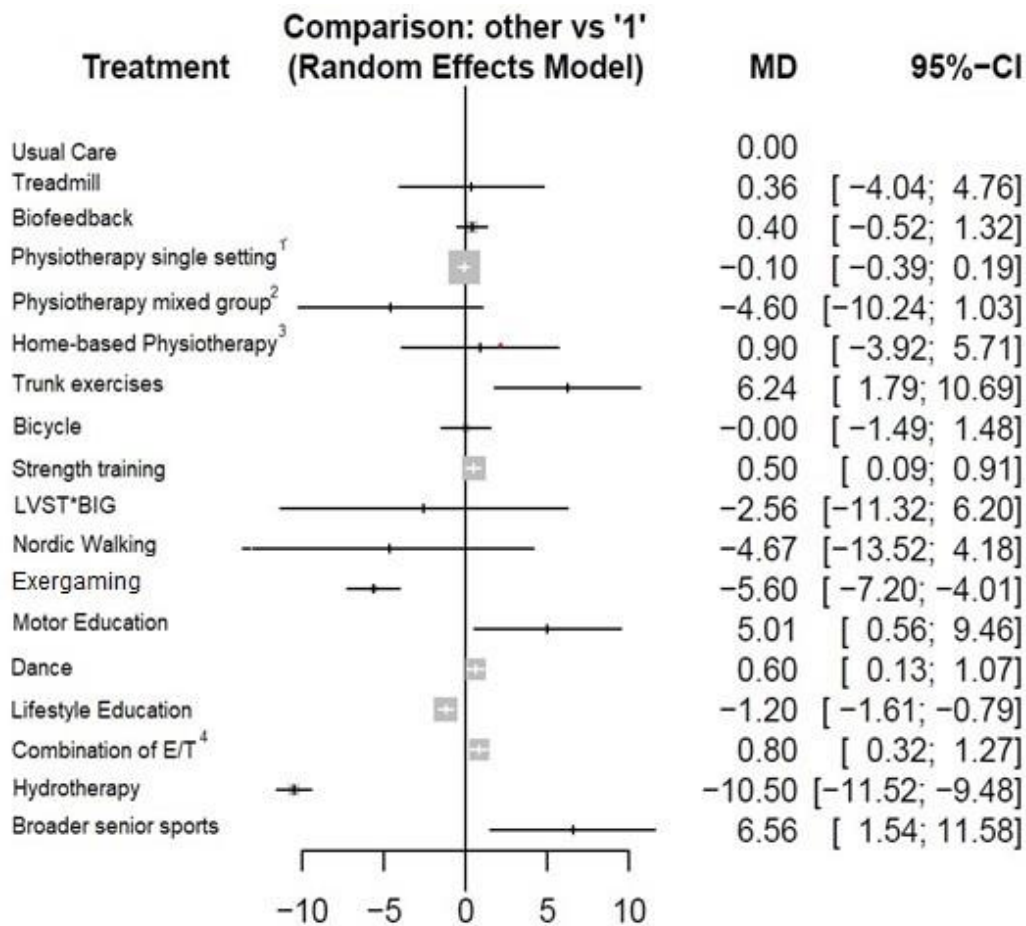


Figure 7: Net heat plot for locating hot spots for inconsistency. The redder the range, the more inconsistent is the comparison. The colours are associated with the change in inconsistency between direct and indirect evidence in design d1 (shown in the row) after detaching the effect of design d (shown in the column) (Krahn, Binder, & König, 2013). The size of the squares correlates with the size of the distribution of the comparisons. If the squares on the diagonal axis are large, the distribution of direct comparisons is large.

The strongest inconsistency is between the effects in designs 1:4\_1:1:12:4, 1:14, 4:14, 1:8, 4:8\_4:12:8, 1:4, 1:12\_1:12:4. Weaker inconsistency can be observed between the effects in the designs 1:9\_1:8:9 and 5:8\_5:6:8.

### 5.2.3. Network meta-analysis including studies with a low risk of bias

As mentioned above, to obtain a high-quality result another network meta-analysis was conducted only with studies with low-risk bias. In addition, this network meta-analysis was performed as a sensitivity analysis to check whether the final results change due to the removal of studies with a high risk of bias. This network meta-analysis included 14 studies. Because the study of Park et al. (2014) was detected with moderate risk of bias, *Combination of strength and cardio training* was not included in this analysis. Therefore, there are only 18 intervention clusters. Figure 7 shows the following results: Trunk exercise (MD: 6.24; 95%-CI [1.79;10.69]), motor education (MD: 5.01; 95%-CI [0.56;9.46]) and broader senior sport (MD: 6.56; 95%-CI [1.54;11.58]) was determinate as much less effective than usual care as reference. Hardly any difference in the results had treadmill (MD: 0.36; 95%-CI [-4.04;4.76]), homebased physiotherapy (MD: 0.90; 95%-CI [-3.92;5.71]), strength training (MD: 0.50; 95%-CI [0.09;0.91]), dance (MD: 0.60; 95%-CI [0.32;1.27]) and combination of strength and cardio training (MD: 0.80; 95%-CI [0.32;1.27]). As in the first network meta-analysis, hydrotherapy (MD: -10.50; 95%-CI [-11.52; -9.48]) was ranked as the most effective one. This was followed by exergaming (MD: -5.60; 95%-CI [-7.20;4.01]) and Nordic Walking (MD: -4.67; 95%-CI [-13.52; 4.18]).



- <sup>1</sup>Supervised Physiotherapy in single setting
- <sup>2</sup>Supervised Physiotherapy with mixed group and single setting
- <sup>3</sup>Home-based Physiotherapy exercises
- <sup>4</sup>Combination of education and training

Figure 8: Forest plot for the effect of physical activity on QoL. This network meta-analysis included only studies with low risk of bias. MD = mean deviation; CI = Confidence interval. The probability of the interventions can be found in Table 7.

Table 7: Probabilities of all cluster interventions included in the network meta-analysis with studies with low risk of bias

Intervention	Probability
Usual Care	0.5413
Treadmill	0.4575
Biofeedback	0.4204
Supervised Physiotherapy in single setting	0.5822
Supervised Physiotherapy with mixed group and single setting	0.8247
Home-based Physiotherapy exercises	0.3833
Trunk exercises	0.0422

Strength training	0.5126
LVST*BIG	0.3948
Nordic Walking	0.7188
Exergaming	0.8804
Motor Education	0.1268
Dance	0.3552
Lifestyle Education	0.7188
Combination of education and training	0.2881
Hydrotherapy	0.9906
Broader senior sports	0.0473

Test for heterogeneity was conducted by using  $I^2$  statistic by Higgins/Thomson and was determinate as 99,4%. Therefore, the heterogeneity can be explained by differences between the individual studies.

## **6. Discussion**

This study makes a comprehensive comparison about the effect of physical activity interventions on PDQ-39 as QoL measurement by using a network meta-analysis. Interventions were grouped into cluster in the node making process. To our knowledge, this is the first study that explored the effect of these intervention on PD. Previous reviews have focused only on one type of physiotherapy (e. g. aerobic, tai chi or exergaming) (Yang, Li, Gong, Zhu, & Hao, 2014) (Shu, et al., 2014) (Harris, Rantalainen, Muthalib, Johnson, & Teo, 2015).

In addition, the review highlights the wide range of physical activity interventions being used in the treatment of PD. Considering small size (median of study population was 15) and short duration of many of the included trials, this evidence supporting the use of physical activity for people with PD must be balanced against the lack of long-term evidence currently available.

The network meta-analysis reveals that hydrotherapy has the biggest effect on QoL measured by PDQ-39. Possible reasons for these results and their impact on clinical practice are given in 4.1., clinical implications. Furthermore, this chapter will explain why some interventions were considered as less effective than usual care. Though our results are consistent with most previous trials, there still exist several flaws. Possible limitations of this review will be stated in 4.2. Implication for research and a view in the future are given in 4.3.

### **6.1. Clinical implications**

First, it is important to emphasize that QoL is a patient-reported outcome which provides subjective information about the effects of interventions. Improving QoL in clinical practice is an important goal in treating diseases (Martinez-Martin, 2017). The systematic review shows that there are many different interventions for the treatment of patients with PD. The network meta-analysis observes that hydrotherapy has the greatest effect on PDQ-39 as QoL measurement. Hydrotherapy in the trial of Volpe et al. in 2013 consisted of a cardiovascular warm up and stretching exercises for ten minutes, followed by 40-minute perturbation-based balance training and a ten-minute cool down (Volpe, Giantin, Maestri, & Frazitta, 2014). The big effect of hydrotherapy may be explained by hydrostatic pressure, gravity and turbulence which may increase the exercise effects on the one hand, and prepare a safer environment on the other hand by decreasing the fear of falling (Pinto, Salazar, Marchese, Stein, & Pagnussat, 2019). Rigidity may be reduced by the warm water temperature and water buoyancy increases range of motion and mobility, so individuals with PD are able to complete movements that would be no longer possible on land (Palamara, et al., 2017). These water properties could contribute to improving balance and functional mobility. This in turn may lead to an increase in QoL, facilitate the performances of activities of daily living and independence. Furthermore, the training was carried out in groups, which promotes social

exchange with others. In summary, due to its advantages hydrotherapy should be considered in the treatment of PD.

Another intervention including physical activity is exergaming and is ranked second in the network meta-analysis. We define exergaming as a computer-based game controlled via own body movements. Due to a high-tech computer-human interface system exergames can make subjects engaged in environments that feel like real-world objects and events (Wang, et al., 2019). The potential reasons for the positive effect of exergaming are: providing competitive elements, which can strengthen gait and balance, immersions in different situations and allowing home training (Ferraz, et al., 2018). Monitoring by a trainer as with regular physiotherapy is usually not necessary and thus saves additional costs. In the study of Liao et al. (2015) only a one-time supervision was required, after this the participants could do the exercises themselves (Liao, et al., 2015). Depending on the exergame, the elements of the exercises may be tailored to the needs of the individual (Wang, et al., 2019). This may lead to the optimization of independence, safety and well-being of the patient and thus to an improvement in QoL (Tomlinson, et al., 2014). The study of Mirelman et al. (2013) showed that active participation like in exergaming programs required activate cognitive pathway networks and consolidate the learning effect (Mirelman, Maidan, & Deutsch, 2013). Furthermore, observation of the virtual performance on the screen may activate mirror neurons and can help to make connections in the neural network that enhance learning and motor performance (Liao, et al., 2015).

Although both physiotherapy groups show a positive effect on QoL, the network meta-analysis shows that physiotherapy in mixed groups have a greater effect on QoL. This can be explained by the fact that in mixed groups, social exchange with like-minded people may make a positive contribution to QoL. However, it should be noted that the cluster *Physiotherapy in a single setting* contains nine studies, and the network meta-analysis averages all nine study results. Although, an attempt was made to summarize similar interventions, a particularly good result from a study can be influenced by less good results. Nevertheless, the network metaanalysis shows that physiotherapy, whether in single or mixed groups, has a positive effect on QoL and should therefore be a component in the therapy of PD. The positive effects may be explained by decreasing dependence on others, inactivity, and social isolation (Volpe, Giantin, Maestri, & Frazitta, 2014).

Some interventions showed a minor effect on QoL compared to usual care. This does not mean that these interventions have a negative impact on QoL. QoL is a very subjective parameter, because it furnishes information from the perspective of the patient (Martinez-Martin, et al., 2011). Broader senior sports in the trial of Nadeau et al. (2014) included low intensity exercise routines with components of tai chi (breathing and meditation), Latin dance (basic dance steps with a partner), resistance band exercises (offering very little resistance)



and coordination movements (Nadeau, Pourcher, & Corbeil, 2014). Although the broader senior sports group had a worse result on PDQ-39 in total after 3 months than at the baseline, individual dimensions of the measuring instrument showed an improvement due to this intervention (Nadeau, Pourcher, & Corbeil, 2014). Some of these dimensions were activity of daily living, well-being, stigmatization, communication and social support (Nadeau, Pourcher, & Corbeil, 2014). This may be explained by the fact that the intervention took place in a group and a social network for mutual support could be formed. Therefore, a negative effect on QoL must not be directly assumed. Which intervention is right for the patient in everyday clinical practice depends on the skills and preferences of the individual and should be assessed individually. Physicians and therapists can choose from a large pool of interventions; this network meta-analysis gives only a recommendation.

## **6.2. Limitations**

There are possible limitations in this study, which will be discussed in this chapter. It should be considered that this network meta-analysis about physical activity in PD is one of the first. Further network meta-analyses are required to make reliable statements.

One of the limitations in this study is that we examine physical activity as a monotherapy for PD. In clinical practice, it is common that these interventions were applied together to set the corresponding adverse effects or the low efficacy rate raised by monotherapy.

Due to the large number of studies, we have a wide range of interventions, but also a heterogeneity. A comparative assessment of physical activity interventions is problematic, since the studies were carried out with heterogeneous populations, target parameters and follow-up periods. Some interventions differ also in frequency and duration. To simplify the process, we decided to use PDQ-39 as measurement to assess QoL in PD, to achieve results that are as comparable as possible. We tried to find similarities in the characteristics of the studies. For example, in the study population: Only one study (Clarke et al, 2016) in the network meta-analysis, with 377/380 people per interventions, deviates in terms of the study population, while the study populations of the remaining studies amounted to 9 to 69.

Furthermore, we only used results, which were measured at the baseline and after the intervention. But there were no results included which were measured during the follow ups because the included trials used different follow-up periods. With such limited data, no statements about the long-term effect of physical activity on QoL can be given. Because PD is a long-term disease, the effect of therapy considered over a much longer period is needed.

The methodological quality and reporting of some of trials were variable, and often inadequate. To determine the methodological quality, we assessed risk of bias. Risk of bias was considered high for six studies (11.5%) and moderate for 15 studies (28.8%). The lack of information in many reports may not necessarily indicate a high risk of bias within the trial,

but without this information, there is a difficulty in assessing the level of bias. There are some systematic reviews, which noted the need for further improvement in the methodological quality of trials in physical activity for PD (Tomlinson, et al., 2014; Kwakkel, De Goede, & Van Wegen, 2007). However, to obtain a high-quality result a network meta-analysis was conducted only with studies with low risk of bias.

### **6.3. Implication for research**

Due to the above limitations, several conclusions can be drawn for further research. There is a need for larger and better quality of evidence before a recommendation for change in clinical practice can be made. Most of the trials in this network meta-analysis had small study population and a short follow-up period. Larger randomized controlled trials with improved trial methodology are required. Trials should provide sufficient information about the blinding process and the allocation concealment.

The systematic review provides an overview about the variety of physical activity interventions being used in the treatment of PD. Studies can use this review as a starting point to develop more targeted strategies for physiotherapeutic techniques. For example, it can be investigated whether Nordic walking or hydrotherapy using exergaming in the domestic environment also has a positive effect on the QoL at PD.

The German Society for Neurology emphasizes the challenge for future studies to underpin the positive effects of physical activity on quantitative measurements and clinical scales through patient-relevant parameters (Tomlinson, et al., 2014). This network meta-analysis took up this challenge and examined the effect on PDQ-39 as a patient-relevant measuring instrument.

Furthermore, this review illustrates the need for more network meta-analysis about physical activity in PD to make reliable statements. This network meta-analysis with this issue is the first one in this magnitude. For a high level of evidence and informative value, we need further network meta-analysis that examine this issue. It is also important to examine the impact of physical activity on other outcomes in PD.

## 7. Conclusion

PD is a multidimensional disease that is associated with both motor and non-motor symptoms. Although drug therapy is still the first choice, physical activity interventions become more important in the treatment of PD (Goodwin, Richards, & Taylor, 2008; Keus, Bloem, & Hendriks, 2007.) They may be a good addition to the pharmacological interventions because despite drug treatment, disabilities and limitations can occur in everyday life. Therefore, the number of physical activity interventions has increased rapidly in recent years. Because of that, an overview of all interventions including physical activity is needed.

The systematic review provides such an overview of all interventions including physical activity for PD. It shows how these interventions are structured (e.g., frequency and duration) and what the characteristic of the study participants are. This dissertation shows that physical activity covers a broad spectrum, which means that such interventions can be offered as individualized treatments that are tailored to the needs of the patient. It is even more important to know how the interventions affect certain outcomes such as QoL, mobility and cognitive functions.

Therefore, a network meta-analysis was conducted. A network meta-analysis can compare multiple interventions by combining direct and indirect comparisons (Rouse, Chaimani, & Tianjing, 2016). In comparison to meta-analysis, not only two interventions are compared, but all previously existing physical activity interventions are compared regard to their effect on QoL. In view of that, a network meta-analysis is more complex and resourceintensive as a usual meta-analysis with one or two interventions. This network meta-analysis consists of 21 RCTs. These examined the effect of physical activity on PDQ-39 as a measurement tool for QoL. As far as we know today, this is the first network meta-analysis of this size.

The question, which of these physical activity interventions is the most effective one to improve QoL, was answered using a network meta-analysis. Before performing the network meta-analysis, I assumed that physical activity promises a better outcome than the same treatment without physical activity. The network meta-analysis showed that most interventions lead to an improvement in QoL compared to usual care. According to the network meta-analysis hydrotherapy has the greatest effect on QoL in PD followed by exergaming and Nordic Walking. Hydrotherapy is not commonly used in the treatment of PD, so it is even more surprising that hydrotherapy has the biggest effect on QoL. With this knowledge, physiotherapists and physicians can use specific interventions to improve QoL in PD depending on the abilities and symptoms of their patients. This network meta-analysis also offers implications for further studies in the future. Studies can, for example, examine how the combination of exergaming and Nordic walking affects QoL and other outcomes.

To make reliable statements about the effect of physical activity for the long-term treatment of PD, larger, well-designed randomized control studies with a long follow-up period are required.

## 8. References

- Arias, J. E., Rubio-Ramírez, J. F., & Waggoner, D. F. (2018). INFERENCE BASED ON STRUCTURAL VECTOR AUTOREGRESSIONS IDENTIFIED WITH SIGN AND ZERO RESTRICTIONS: THEORY AND APPLICATIONS. *Econometrica*, 86(2), 685–720.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, pp. 387-392. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12633150/> (zuletzt abgerufen am 28.04.2020)
- Alves da Rocha, P., McClelland, J., & Morris, M. (2015). Complementary physical therapies for movement disorders in Parkinson's disease: a systematic review. *European Journal of physical and rehabilitation medicine*, pp. 693-704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138090/> (zuletzt abgerufen am 30.04.2020)
- Andreadou, E., Anagnostouli, M., Vasdekis, V., Kararizou, E., Rentzos, M., Kontaxis, T., & Evdokimidis, I. (2011). The impact of comorbidity and other clinical and sociodemographic factors on health-related quality of life in Greek patients with Parkinson's disease. *Aging Mental Health*, 15(7), pp. 913-21.
- Andresen, E., Gravitt, G., Aydelotte, M., & Podgorski, C. (1999). Limitations of the SF-36 in a sample of nursing home residents. *Age and Ageing*, 28, pp. 562-566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604509/> (zuletzt abgerufen am 23.03.2020)
- Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, McLellan LD, Fitton C. (2007). A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.78(7):678-84.
- Barry, G., Galna, B., & Rochester, L. (2014). The role of exergaming in Parkinson's disease rehabilitation: a systematic review of the evidence. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 11.
- Beal, M. (1989). Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Annals of Neurology*, pp. 110-114. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.410440716> (zuletzt am 14.02.2020)
- Beck EN, Intzandt BN, Almeida QJ. (2017). Can Dual Task Walking Improve in Parkinson's Disease After External Focus of Attention Exercise? A Single Blind Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair*;32(1):18-33.
- Becker, B. (2009). Aquatic therapy: Scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Studies*, 1(9), pp. 859872.
- Behari, M., Srivastava, A., & Pandey, R. (2005, June 11). Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders*, 4, pp. 221-226.
- Bhidayasiri, R., & Tarsy, D. (2012). Hoehn and Yahr Scale. *Movement Disorders* (15). [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-426-5\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-426-5_2) (zuletzt abgerufen am 22.04.2020)
- Bognar, S., DeFaria, A., O'Dwyer, C., Pankiw, E., Simic Bogler, J., Teixeira, S., . . . Evans, C. (2017, June). More than just dancing: experiences of people with Parkinson's disease in a therapeutic dance program. *Disability and Rehabilitation*, 39, pp. 1073-1078.
- Burini D, Farabollini B, Iacucci S, Rimatori C, Riccardi G, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo MG. (2006). A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease. *Eura Medicophys*.42(3):231-8.
- Bushnell, D., & Martin, M. (1999). Quality of life and Parkinson's disease: translation and validation of the US Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Quality of Life Research*, 8, pp. 345-350. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10472167/> (zuletzt abgerufen am 14.05.2020)
- Caap-Ahlgren, M., & Dehlin, O. (2002, Octobre 14). Factors of importance to the caregiver burden experienced by family caregivers of Parkinson's disease patients. *Aging Clinical and Experimental Research*, 5, pp. 371-377. [https://www.researchgate.net/publication/10885709\\_Factors\\_of\\_importance\\_to\\_careg](https://www.researchgate.net/publication/10885709_Factors_of_importance_to_careg)

iver\_burden\_experienced\_by\_family\_caregivers\_of\_Parkinson's\_disease\_patients  
(zuletzt abgerufen am 15.03.2020)

- Calne, S., Schulzer, M., Mak, E., Guyette, C., Rohs, G., Hatchard, S., . . . S. (1996). Validating a QoL rating scale for idiopathic parkinsonism: Parkinson's Impact Scale (PIMS). *Parkinsonism Related Disorders*, 2, pp. 55-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591019/> (zuletzt abgerufen am 27.04.2020)
- Canning, C. G., Sherrington, C., Lord, S. R., Close, J. C., Heritier, S., Heller, G. Z., Howard, K., Allen, N. E., Latt, M. D., Murray, S. M., O'Rourke, S. D., Paul, S. S., Song, J., & Fung, V. S. (2014). Exercise for falls prevention in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*, 84(3), 304–312.
- Carpinella, I., Cattaneo, D., Bonora, G., Bowman, T., Martina, L., Montesano, A., & Ferrarin, M. (2017). Wearable Sensor-Based Biofeedback Training for Balance and Gait in Parkinson Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 98(4), 622–630.e3.
- Carroll, L., Volpe, D., Morris, M., Saunders, J., & Clifford, A. (2017). Aquatic Exercise Therapy for People with Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(4), pp. 631-638.
- Cash, S., Duncan, G.E., Beresford, S.A., McTiernan, A., & Patrick, D. (2013, Novembre). Quality of Life Research. *Increases in physical activity may affect quality of life differently in men and women: The PACE project*, 22(9). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504523/> (zuletzt abgerufen am 04.06.2020)
- Chaudhuri, K., & Schapira, A. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurology*, pp. 464-474.
- Cheng, F. Y., Yang, Y. R., Wu, Y. R., Cheng, S. J., & Wang, R. Y. (2017). Effects of curved-walking training on curved-walking performance and freezing of gait in individuals with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Parkinsonism & related disorders*, 43, 20–26.
- Chung, C., Thilarajah, S., & Tan, D. (2016). Effectiveness of resistance training on muscle strength and physical function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 30(1), pp. 11-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691582/> (zuletzt abgerufen am 04.06.2020)
- Clarke, C. E., Patel, S., Ives, N., Rick, C. E., Woolley, R., Wheatley, K., Walker, M. F., Zhu, S., Kandiyali, R., Yao, G., & Sackley, C. M. (2016). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). *Health technology assessment (Winchester, England)*, 20(63), 1–96.
- Collett, J., Franssen, M., Meaney, A., Wade, D., Izadi, H., Tims, M., Winward, C., Bogdanovic, M., Farmer, A., & Dawes, H. (2017). Phase II randomised controlled trial of a 6-month self-managed community exercise programme for people with Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(3), 204–211.
- Combs, S. A., Diehl, M. D., Chrzastowski, C., Didrick, N., McCoin, B., Mox, N., Staples, W. H., & Wayman, J. (2013). Community-based group exercise for persons with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, 32(1), 117–124.
- Corcos, D. M., Robichaud, J. A., David, F. J., Leurgans, S. E., Vaillancourt, D. E., Poon, C., Rafferty, M. R., Kohrt, W. M., & Comella, C. L. (2013). A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 28(9), 1230–1240.
- Cosgrove, J., Alty, J. E., & Jamieson, S. (2015). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal* (91), pp. 212-220. <https://pmj.bmj.com/content/91/1074/212> (zuletzt abgerufen am 28.05.2020)
- Cusso, M. E., K.J., D., & Khoo, T. (2016, August). The Impact of Physical Activity on NonMotor Symptoms in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*.
- Dauwse, L., Hendriks, A., Schipper, K., Struiksma, C., & Abma, T. (2014, May). Quality of life of patients with Parkinson's disease. *Brain Injury*. <https://touchneurology.com/movement-disorders/journal-articles/quality-of-life-in-parkinsons-disease-patient-clinical-and-research->

- perspectives/#:~:text=Parkinson's%20disease%20(PD)%20has%20a,important%20p  
art%20of%20patient%20monitoring. (zuletzt abgerufen am 07.07.2020)
- de Boer, A., & W., W. (1996). Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 61, pp. 70-74.
- Demonceau, M., Maquet, D., Jidovtseff, B., Donneau, A. F., Bury, T., Croisier, J. L., Crielaard, J. M., Rodriguez de la Cruz, C., Delvaux, V., & Garraux, G. (2017). Effects of twelve weeks of aerobic or strength training in addition to standard care in Parkinson's disease: a controlled study. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 53(2), 184–200.
- Denga, H., Wanga, P., & Jankovic, J. (2017, December). The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews*, pp. 72-85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29288112/> (zuletzt abgerufen am 12.09.2020)
- Dereli, E. E., & Yaliman, A. (2010). Comparison of the effects of a physiotherapist-supervised exercise programme and a self-supervised exercise programme on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Clinical rehabilitation*, 24(4), 352–362.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2016, Januar 01). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson Syndrom. Deutschland.
- Dickson, D. (2017). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, pp. 30-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780180/> (zuletzt abgerufen am 09.09.2020)
- Earhart, G. (2009). Dance as Therapy for Individuals with Parkinson Disease. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, pp. 231-238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19532110/> (zuletzt abgerufen am 25.08.2020)
- Ebersbach, G., Ebersbach, A., Edler, D., Kaufhold, O., Kusch, M., Kupsch, A., & Wissel, J. (2010). Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT@BIG study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(12), 1902–1908.
- Ellis, T., & Savella, L. (2014, January 29). *Ability lab*.
- EuroQol Group. (1996). EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 37, pp. 53-72. <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/parkinsons-disease-questionnaire-39> (zuletzt abgerufen am 24.10.2019)
- Fernanda S. Tonin, I. R. (2017, February 13). Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharmacy Practice*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386629/> (zuletzt abgerufen am 22.04.2020)
- Ferraz, D., Trippo, K., Duarte, G., Neto, M., Bernardes Santos, K., & Filho, J. (2018). The Effects of Functional Training, Bicycle Exercise, and Exergaming on Walking Capacity of Elderly Patients with Parkinson Disease: A Pilot Randomized Controlled Single-blinded Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 99, pp. 826-833.
- Galeoto, G., Colalelli, F., Massai, P., Berardi, A., Tofani, M., & Pierantozzi, M. (2018). Quality of life in Parkinson's disease: Italian validation of the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39-IT). *Neurological Sciences*, 39, pp. 1903-1909.
- Gazewood, J., Richards, R., & Clebak, K. (2013, February 15). Parkinson Disease: An Update. *American Family Physician*, 87(4), pp. 267-273. <https://www.aafp.org/afp/2013/0215/p267.html> (zuletzt abgerufen am 24.04.2020)
- Gandolfi, M., Geroin, C., Dimitrova, E., Boldrini, P., Waldner, A., Bonadiman, S., Picelli, A., Regazzo, S., Stirbu, E., Primon, D., Bosello, C., Gravina, A. R., Peron, L., Trevisan, M., Garcia, A. C., Menel, A., Bloccari, L., Valè, N., Saltuari, L., Tinazzi, M., ... Smania, N. (2017). Virtual Reality Telerehabilitation for Postural Instability in Parkinson's Disease: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. *BioMed research international*, 2017, 7962826.
- Ginis, P., Bekkers, E. M., Van den Bergh, V., Rochester, L., Hausdorff, J. M., Mirelman, A., & Nieuwboer, A. (2016). Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol,

- O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., . . . Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorder* (19), pp. 1020-1028.
- Hackney, M. E., & Earhart, G. (2009). Health-related quality of life and alternative forms of exercise in Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19329350/> (zuletzt abgerufen am 23.03.2020)
- Hagell, P., & Nilsson, M. (2009, July). The 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ39): Is it a Unidimensional Construct? *Neurological Disorders*, 2(4), pp. 205-214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002633/> (zuletzt abgerufen am 04.04.2020)
- Hagell, P., Whalley, D., McKenna, S., & Lindvall, O. (2003). Health status measurement in Parkinson's disease: validity of the PDQ-39 and Nottingham Health Profile. *Movement Disorder*, 18(7), pp. 773-783. <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.10438> (zuletzt abgerufen am 02.12.2019)
- Harris, D., Rantalainen, T., Muthalib, M., Johnson, L., & Teo, W. (2015, Septembre). Exergaming as a Viable Therapeutic Tool to Improve Static and Dynamic Balance among Older Adults and People with Idiopathic Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, p. 167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561514/> (zuletzt abgerufen am 04.01.2020)
- Heiberger, L., Maurer, C., & Amtage, F. e. (2011). Impact of a weekly dance class on the functional mobility and on the quality of life of individuals with Parkinson's disease. *FNAGI*, 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22013420/> (zuletzt abgerufen am 03.05.2020)
- Henderson, J., Carpenter, K., Cartwright, H., & Halliday, G. (2000). Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain*, pp. 1410-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26441634/> (zuletzt abgerufen am 24.04.2020)
- Hobson, P., Holden, A., & Meara, J. (1999, July). Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire. *Age Aging*, 28(4), pp. 341-346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10459785/> (zuletzt abgerufen am 25.08.2020)
- Hughes, A., Daniel, S., Blankson, S., & Lees, A. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, pp. 140-148. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/592182> (zuletzt abgerufen am 20.12.2019)
- Hubble, R. P., Naughton, G., Silburn, P. A., & Cole, M. H. (2018). Trunk Exercises Improve Gait Symmetry in Parkinson Disease: A Blind Phase II Randomized Controlled Trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 97(3), 151–159.
- Huston, P., & McFarlane, B. (2016). Health benefits of tai chi. *CFP*, 62, pp. 881-890. <https://www.cfp.ca/content/62/11/881.long> (zuletzt abgerufen am 05.05.2020)
- Jankovic, J. (2007). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, pp. 368-376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344392/> (zuletzt abgerufen am 25.08.2020)
- Jenkinson, C., & Peto, V. (1995). Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: Comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39). *Age Aging*, 24, pp. 505-509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8588541/> (zuletzt 07.04.2020)
- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., & Hyman, N. (1997). The PDQ- 8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychology and Health*, 12, pp. 805-814. <https://doi.org/10.1080/08870449708406741> (zuletzt abgerufen am 25.04.2020)
- Karlsen, K., Larsen, J., Tandberg, E., & Maeland, J. (1999). Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 66, pp. 431-435.



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1736304/> (zuletzt abgerufen am 06.05.2020)
- Kim, S. G., Allen, N., Canning, C., & Fung, V. (2012, Octobre). Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease. *Drugs CNS*, pp. 97-112. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40263-012-0012-3> (zuletzt abgerufen am 06.06.2020)
- King, L. A. (2013). Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 28(11), 1587–1596.
- King, L. A., Wilhelm, J., Chen, Y., Blehm, R., Nutt, J., Chen, Z., Serdar, A., & Horak, F. B. (2015). Effects of Group, Individual, and Home Exercise in Persons With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*, 39(4), 204–212.
- Krahn, U., Binder, H., & König, J. (2013). A graphical tool for locating inconsistency in network meta-analyses. *BMC medical research methodology*, pp. 13-35. <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2288-13-35.pdf> (zuletzt abgerufen am 05.05.2020)
- Kunkel, D., Fitton, C., Roberts, L., Pickering, R. M., Roberts, H. C., Wiles, R., Hulbert, S., Robison, J., & Ashburn, A. (2017). A randomized controlled feasibility trial exploring partnered ballroom dancing for people with Parkinson's disease. *Clinical rehabilitation*, 31(10), 1340–1350.
- Kuopio, A., Marttila, R., Helenius, H., Toivonen, M., & Rinne, U. (2000). The quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorder*, 15(2), pp. 216-223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10752569/> (zuletzt abgerufen am 24.04.2020)
- Kwakkel, G., De Goede, C., & Van Wegen, E. (2007). Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13, pp. 478-87. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353-8020\(08\)70053-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353-8020(08)70053-1) (zuletzt abgerufen am 06.04.2020)
- Lan, C., Chen, S., Lai, J., & Wong, A. (2013). Tai Chi Chuan in medicine and health promotion. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*.
- Lauze, M., Daneault, J., & Duval, C. (2016). The Effects of Physical Activity in Parkinson's Disease: A Review. *Journal of Parkinson's Disease*, pp. 685-698.
- Lee, J., Choi, M., & Yoo, Y. (2017). A Meta-analysis of nonpharmacological interventions for people with parkinson's disease. *Clinical Nursing Research*. <https://yonsei.pure.elsevier.com/en/publications/a-meta-analysis-of-nonpharmacological-interventions-for-people-wi-2> (zuletzt abgerufen am 10.04.2020)
- Li, F., Harmer, P., Liu, Y., Eckstrom, E., Fitzgerald, K., Stock, R., & Chou, L. S. (2014). A randomized controlled trial of patient-reported outcomes with tai chi exercise in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 29(4), 539–545.
- Liao, Y. Y., Yang, Y. R., Cheng, S. J., Wu, Y. R., Fuh, J. L., & Wang, R. Y. (2015). Virtual Reality-Based Training to Improve Obstacle-Crossing Performance and Dynamic Balance in Patients With Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and neural repair*, 29(7), 658–667.
- Magrinelli, F., Picelli, A., Tocco, P., Federico, A., Roncari, L., Smania, N., . . . Tamburin, S. (2016). Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Disease*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27366343/> (zuletzt abgerufen am 12.11.2019)
- Marsili, L., Rizzo, G., & Colosimo, C. (2018). Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *frontiers in neurology*. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877503/#:~:text=The%20essential%20criterion%20is%20the,%20and%20rigidity%20\(21\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877503/#:~:text=The%20essential%20criterion%20is%20the,%20and%20rigidity%20(21)). (zuletzt abgerufen am 20.04.2020)
- Martinez-Martin, P., Jeukens-Visser, M., Lyons, K., Rodriguez-Blazquez, C., Selai, C., Siderowf, A., . . . Schrag, A. (2011, Novembre). Health-related quality-of-life scales in

- Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders*, 26(13), pp. 2371-2380.
- McNeely, M., Duncan, R., & Earhart, G. (2015). Impacts of dance on non-motor symptoms, participation, and quality of life in Parkinson disease and healthy older adults. *Maturitas*, 82, pp. 336-341. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648639/pdf/nihms-719091.pdf> (zuletzt abgerufen am 24.08.2020)
- McPhee, J. S., French, D. P., Jackson, D., Nazroo, J., Pendleton, N., & Degens, H. (2016). Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*, 17, pp. 567-580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4889622/> (zuletzt abgerufen am 14.06.2020)
- Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Bousleiman, H., Schwarz, N., & Fuhr, P. (2015, January 15). Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, p. 350. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295432/> (zuletzt abgerufen am 25.04.2020)
- Mirelman, A., Maidan, I., & Deutsch, J. (2013). Virtual reality and motor imagery: promising tools for assessment and therapy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28, pp. 1597-1608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24132848/> (zuletzt abgerufen am 13.07.2020)
- Miyasaki, J., Martin, W., Suchowersky, O., Weiner, W., & Lang, A. (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), pp. 11-17.
- Morris, M. E., Iansek, R., & Kirkwood, B. (2009). A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(1), 64–71.
- Morris, M. E., Menz, H. B., McGinley, J. L., Watts, J. J., Huxham, F. E., Murphy, A. T., Danoudis, M. E., & Iansek, R. (2015). A Randomized Controlled Trial to Reduce Falls in People With Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and neural repair*, 29(8), 777–785.
- Morris, M. E., Taylor, N. F., Watts, J. J., Evans, A., Horne, M., Kempster, P., Danoudis, M., McGinley, J., Martin, C., & Menz, H. B. (2017). A home program of strength training, movement strategy training and education did not prevent falls in people with Parkinson's disease: a randomised trial. *Journal of physiotherapy*, 63(2), 94–100.
- Murray, E., Jung, C., & Millar, J. e. (2010). Dance therapy: effect on gait measures and quality of life in parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837534/> (zuletzt abgerufen am 08.08.2020)
- Nadeau, A., Pourcher, E., & Corbeil, P. (2014). Effects of 24 wk of Treadmill Training on Gait Performance in Parkinson's Disease. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE*, pp. 645-655.
- Nagatsua, T., & Sawadab, M. (2009). L-dopa therapy for Parkinson's disease: Past, present, and future. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, pp. 3-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19131039/> (zuletzt abgerufen am 25.04.2020)
- Ni, M., Mooney, K., & Signorile, J. F. (2016). Controlled pilot study of the effects of power yoga in Parkinson's disease. *Complementary therapies in medicine*, 25, 126–131.
- Obeso, J., Stamelou, M., Goetz, C., Poewe, W., Lang, A., Weintraub, D., . . . Stoessl, A. (2017, Septembre). Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement disorder: official journal of the Movement Disorder Society*, pp. 1264-1310.
- Opara, J., Broła, W., Leonardi, M., & Błaszczyk, B. (2012, December 25). Quality of life in Parkinson's disease. *Journal of Medicine and Life*, pp. 375-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539848/> (zuletzt abgerufen am 07.12.2019)

- Ophey, A., Eggers, C., Dano, R., Timmermann, L., & Kalbe, E. (2018, August). HealthRelated Quality of Life Subdomains in Patients with Parkinson's Disease: The Role of Gender. *Parkinson's Disease*.
- Palamara, G., Gotti, F., Maestri, R., Bera, R., Gargantini, R., Bossio, F., . . . Frazzitta, G. (2017, June). Land Plus Aquatic Therapy Versus Land-Based Rehabilitation Alone for the Treatment of Balance Dysfunction in Parkinson Disease: A Randomized Controlled Study With 6-Month Follow-Up. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(6), pp. 1077-1085.
- Panzini, R. G., Mosqueiro, B. P., Zimpel, R. R., Bandeira, D. R., Rocha, N. S., & Fleck, M. P. (2017). Quality-of-life and spirituality. *Internation Review of Psychiatry*, 29(3), pp. 263-282. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28587554/> (zuletzt abgerufen am 07.04.2020)
- Parkinson, J. (1812). *An Essay on the Shaking Palsy*. (Sherwood, Neely, & Jones, Eds.) London.
- Palo-Bengtsson, L., Winblad, B., & Ekman, S. L. (1998). Social dancing: a way to support intellectual, emotional and motor functions in persons with dementia. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 5(6), 545–554.
- Paolucci, T., Zangrando, F., Piccinini, G., Deidda, L., Basile, R., Bruno, E., Buzi, E., Mannocci, A., Tirinelli, F., Haggiag, S., Lispi, L., Villani, C., & Saraceni, V. M. (2017). Impact of Mézières Rehabilitative Method in Patients with Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Parkinson's disease*, 2017, 2762987.
- Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., & Greenhall, R. (1995, June). The development and validation of a short measure of functioning and wellbeing for individuals with Parkinson's disease. *Quality of Life Research*, 4(3), pp. 241-248.
- Pfeifer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* (22), pp. 119-122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372623/> (zuletzt abgerufen am 14.12.2019)
- Pinto, C., Salazar, A., Marchese, R., Stein, C., & Pagnussat, A. (2019). he Effects of Hydrotherapy on Balance, Functional Mobility, Motor Status, and Quality of Life in Patients with Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Injury, Function and Rehabilitation*, 11, pp. 278-291.
- Plecash, A. R., & Leavitt, B. R. (2014). Aquatherapy for Neurodegenerative Disorders. *Journal of Huntington's Disease*, 3, pp. 5-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25062761/> (zuletzt abgerufen am 14.05.2020)
- Qutubuddin, A. A., Cifu, D. X., Armistead-Jehle, P., Carne, W., McGuirk, T. E., & Baron, M. S. (2007). A comparison of computerized dynamic posturography therapy to standard balance physical therapy in individuals with Parkinson's disease: a pilot study. *NeuroRehabilitation*, 22(4), 261–265.
- Radder, D., Sturkenboom, I., van Nimwegen, M., Keus, S., Bloem, B., & N.M., d. V. (2017, January 4). Physical therapy and occupational therapy in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 127(10), pp. 930-943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007002/> (zuletzt abgerufen am 25.05.2020)
- Ransmayr, G. (2011). Physical, occupational, speech and swallowing therapies and physical exercise in Parkinson's disease. *MOVEMENT DISORDERS* (118), pp. 773–781. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21461962/> (zuletzt abgerufen am 05.04.2020)
- Recasens, A., Carballo-Carbajal, I., Parent, A., Bové, J., Gelpi, E., Tolosa, E., & Villa, M. (2018, February). Lack of pathogenic potential of peripheral  $\alpha$ -synuclein aggregates from Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathological Communications*.
- Reuter, I., Mehnert, S., Leone, P., Kaps, M., Oechsner, M., & Engelhardt, M. (2011). Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *Journal of aging research*, 2011, 232473.
- Ribas, C. G., Alves da Silva, L., Corrêa, M. R., Teive, H. G., & Valderramas, S. (2017). Effectiveness of exergaming in improving functional balance, fatigue and quality of life in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Parkinsonism & related disorders*, 38, 13–18.
- Rocha, P., Slade, S., McClelland, J., & Morris, M. (2017, October). Contents lists available at Science Direct Complementary Therapies in Medicinejournal homepage:

- www.elsevier.com/locate/ctimDance is more than therapy: Qualitative analysis on therapeutic dancing classes for Parkinson's. *Complementary Therapies in Medicine Volume, 34*, pp. 1-9.
- Roeder, L., Costello, J., Smith, S., Stewart, I., & Kerr, G. (2015, July). Effects of Resistance Training on Measures of Muscular Strength in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS*, 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26146840/> (zuletzt abgerufen am 28.09.2020)
- Romenets, S., Anang, J., Fereshtehnejad, S. M., Pelletier, A., & Postuma, R. (2015). Tango for treatment of motor and non-motor manifestations in Parkinson's disease: a randomized control study. *Complementary therapies in medicine*, 23(2), 175–184.
- Rouse, B., Chaimani, A., & Tianjing, L. (2016). Network Meta-Analysis: An Introduction for Clinicals. *Internal and Emergency Medicine*, pp. 103-111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913917/> (zuletzt abgerufen am 05.06.2020)
- Rubenstein, L., Voelker, M., Chrischilles, E., Glenn, D., Wallace, R., & Rodnitzky, R. (1998). The usefulness of the Functional Status Questionnaire (FSQ) and the Medical Outcome Study Form (SF-36) in Parkinson's disease research. *Quality of Life Research*, 7, pp. 279-290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9610212/> (zuletzt abgerufen am 07.07.2020)
- Saltychev, M., Bärlund, E., Paltamaa, J., Katajapuu, N., & Laimi, K. (2016). Progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and metaanalysis*, 6.
- Sajatovic, M., Ridgel, A. L., Walter, E. M., Tatsuoka, C. M., Colón-Zimmermann, K., Ramsey, R. K., Welter, E., Gunzler, S. A., Whitney, C. M., & Walter, B. L. (2017). A randomized trial of individual versus group-format exercise and self-management in individuals with Parkinson's disease and comorbid depression. *Patient preference and adherence*, 11, 965–973.
- Samii, A., Nutt, J., & Ramson, B. (2004, May 29). Parkinson's disease. *The Lancet*, pp. 1783-1793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15172778/> (zuletzt abgerufen am 20.04.2020)
- Santos, L., Fernandez-Rio, J., Winge, K., Barragán-Pérez, B., González-Gómez, L., Rodríguez-Pérez, V., González-Díez, V., Lucía, A., Iglesias-Soler, E., Dopico-Calvo, X., Fernández-Del-Olmo, M., Del-Valle, M., Blanco-Traba, M., Suman, O. E., & Rodríguez-Gómez, J. (2017). Effects of progressive resistance exercise in akinetic-rigid Parkinson's disease patients: a randomized controlled trial. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 53(5), 651–663.
- Saposnik, G., Teasell, R., Mamdani, M., Hall, J., McIlroy, W., Cheung, D., . . . Bayley, M. (2010). Effectiveness of virtual reality using Wii gaming technology in stroke rehabilitation a pilot randomized clinical trial and proof of principle. *Stroke*, 41, pp. 1477-1484.
- Schenkman, M., Hall, D. A., Barón, A. E., Schwartz, R. S., Mettler, P., & Kohrt, W. M. (2012). Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Physical therapy*, 92(11), 1395–1410.
- Schmitz-Hübsch, T., Pyfer, D., Kielwein, K., Fimmers, R., Klockgether, T., & Wüllner, U. (2006). Qigong exercise for the symptoms of Parkinson's disease: a randomized, controlled pilot study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21(4), 543–548.
- Schmucker, C., Nothacker, M., Rücker, G., Mücke-Borowski, C., Kopp, I., & Meerpohl, J. (2016, May 04). Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 69, pp. 308-312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1737100/> (zuletzt abgerufen am 25.04.2020)

- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* (69), pp. 308-312.
- Shanahan, J., Bhriain, O. N., Morris, M. E., Volpe, D., & Clifford, A. M. (2016). Irish set dancing classes for people with Parkinson's disease: The needs of participants and dance teachers. *Complementary therapies in medicine*, 27, 12–17.
- Shulman, L. M., Katzel, L. I., Ivey, F. M., Sorkin, J. D., Favors, K., Anderson, K. E., Smith, B. A., Reich, S. G., Weiner, W. J., & Macko, R. F. (2015). Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA neurology*, 70(2), 183–190.
- Silva-Batista, C., Corcos, D. M., Roschel, H., Kanegusuku, H., Gobbi, L. T., Piemonte, M. E., Mattos, E. C., DE Mello, M. T., Forjaz, C. L., Tricoli, V., & Ugrinowitsch, C. (2016). Resistance Training with Instability for Patients with Parkinson's Disease. *Medicine and science in sports and exercise*, 48(9), 1678–1687.
- Slivka, A., & Cohen, G. (1985). Hydroxyl radical attack on dopamine. *Journal of Biological Chemistry*, pp. 15466-72. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925817362774> (zuletzt abgerufen am 25.04.2020)
- Song, R., Grabowska, W., Park, M., Osypiuk, K., Vergara-Diaz, G., Bonato, P., . . . Wayne, P. (2017, August). The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Related Disorders*, 41, pp. 3-13.
- Stern, G. (1989). Did parkinsonism occur before 1817? *Neurology Neurosurgery Psychiatry*, pp. 11-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1033303/> (zuletzt abgerufen am 23.04.2020)
- Surmeier, D., & Sulzer, D. (2013, January). The pathology roadmap in Parkinson disease. *Prion*, pp. 85-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23324593/> (zuletzt abgerufen am 07.07.2020)
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, pp. 318-324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401947/> (zuletzt abgerufen am 04.06.2020)
- Takahashi, K., Kamide, N., Suzuki, M., & Fukuda, M. (2016, February). Quality of life in people with Parkinson's disease: the relevance of social relationships and communication. *Journal of Physical Therapy Science*, 28(2), pp. 541-546.
- Thannickal, T., Lai, Y., & Siegel, J. (2007). Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*, pp. 1586-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17491094/> (zuletzt abgerufen am 04.06.2020)
- The Global Parkinson's disease survey Steering (GPDS) Committee. (2002). Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Movement Disorder*, 17(1), pp. 60-67.
- Todorova, A., Jenner, P., & Chaudhuri, K. (2014, Octobre). Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology* (14), pp. 310-322.
- Tomlinson, C., Herd, C., Clarke, C., C, M., Patel, S., Stowe, R., . . . Ives, N. (2014, June). Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 6.
- Trembley, C., Achim, A., Macoir, J., & Monetta, L. (2013). The heterogeneity of cognitive symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 84, pp. 1265-1272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23606738/> (zuletzt abgerufen am 12.11.2019)
- Vahedi, S. (2010). World Health Organization Quality-of-Life Scale (WHOQOL-BREF): Analyses of Their Item Response Theory Properties Based on the Graded Responses Model. *Iran Journal of Psychiatry*, 5(4), pp. 140-153.
- Vallabhajosula, S., McMillion, A., & Freund, J. (2017, December). The effects of exergaming and treadmill training on gait, balance, and cognition in a person with Parkinson's disease: A case study. *Physiotherapy: Theory and Practice*, 33.

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09593985.2017.1359867> (zuletzt abgerufen am 05.05.2020)

- van den Heuvel, M. R., Kwakkel, G., Beek, P. J., Berendse, H. W., Daffertshofer, A., & van Wegen, E. E. (2014). Effects of augmented visual feedback during balance training in Parkinson's disease: a pilot randomized clinical trial. *Parkinsonism & related disorders*, 20(12), 1352–1358.
- Vanbellingen, T., Nyffeler, T., Nigg, J., Janssens, J., Hoppe, J., Nef, T., Müri, R. M., van Wegen, E. E. H., Kwakkel, G., & Bohlhalter, S. (2017). Home based training for dexterity in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Parkinsonism & related disorders*, 41, 92–98.
- Volpe, D., Giantin, M., Maestri, R., & Frazitta, G. (2014). Comparing the effects of hydrotherapy and land-based therapy on balance in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot study. *Clinical Rehabilitation*, 28(12), pp. 1210–1217.
- Volpe, D., Giantin, M., Manuela, P., Filippetto, C., Pelosin, E., Abbruzzese, G., & Antonini, A. (2017, August). Water-based vs. non-water-based physiotherapy for rehabilitation of postural deformities in Parkinson's disease: a randomized controlled pilot study. *Clinical Rehabilitation*, 31(8), pp. 1107-1115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512099/> (zuletzt abgerufen am 24.04.2020)
- Wang, B., Shen, M., Wang, Y., He, Z., Chi, S., & Yang, Z. (2019). Effect of virtual reality on balance and gait ability in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 33(7), pp. 1130-1138.
- Winward, C., Sackley, C., Meek, C., Izadi, H., Barker, K., Wade, D., & Dawes, H. (2012). Weekly exercise does not improve fatigue levels in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(1), 143–146.
- Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., . . . Chérif, A. (2002, August). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* (59), pp. 408-413.
- World Health Organization. (2010). *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/global-PA-recs-2010.pdf> (zuletzt abgerufen am 23.12.2019)
- Wu, P., Lee, M., & Huang, T. (2017, July 27). Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS One*, 12(7).
- Yang, W., Wang, H., Wu, R., Lo, C., & Lin, K. (2016). Home-based virtual reality balance training and conventional balance training in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664615002491?via%3Dihub> (zuletzt abgerufen am 25.04.2020)
- Yang, Y., Li, X., Gong, L., Zhu, Y., & Hao, Y. (2014, July). Tai Chi for Improvement of Motor Function, Balance and Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 9.
- Yang, W. C., Wang, H. K., Wu, R. M., Lo, C. S., & Lin, K. H. (2016). Home-based virtual reality balance training and conventional balance training in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 115(9), 734–743.
- Zhang, J., & Chan, P. (2012). Reliability and validity of PDQ-39: a quality-of-life measure for patients with PD in China. *Qual Life Res*, pp. 1217-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21983714/> (zuletzt abgerufen am 24.04.2020)
- Zhou, J., Yin, T., & Gao, Q. Y. (2015). Meta-Analysis on the Efficacy of Tai Chi in Patients with Parkinson's Disease between 2008 and 2014. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306407/pdf/ECAM2015-593263.pdf> (zuletzt abgerufen am 26.03.2020)

## **9. Anhang**

### **9.1. Illustration directory**

Figure 1 PRISMA flow diagram.....	22
Figure 2 Numbers of studies with statistical parameters.....	29
Figure 3 Sex distribution in the included studies.....	30
Figure 4 Percentage breakdown by continents.....	31
Figure 5 Comparisons of the 19 clusters.....	67
Figure 6 Forest plot for the effect of physical activity on QoL.....	69
Figure 7 Net heat plot for locating hot spots for inconsistency .....	71
Figure 8 Forest plot for the effect of physical activity on QoL.....	73

### **9.2. List of Tables**

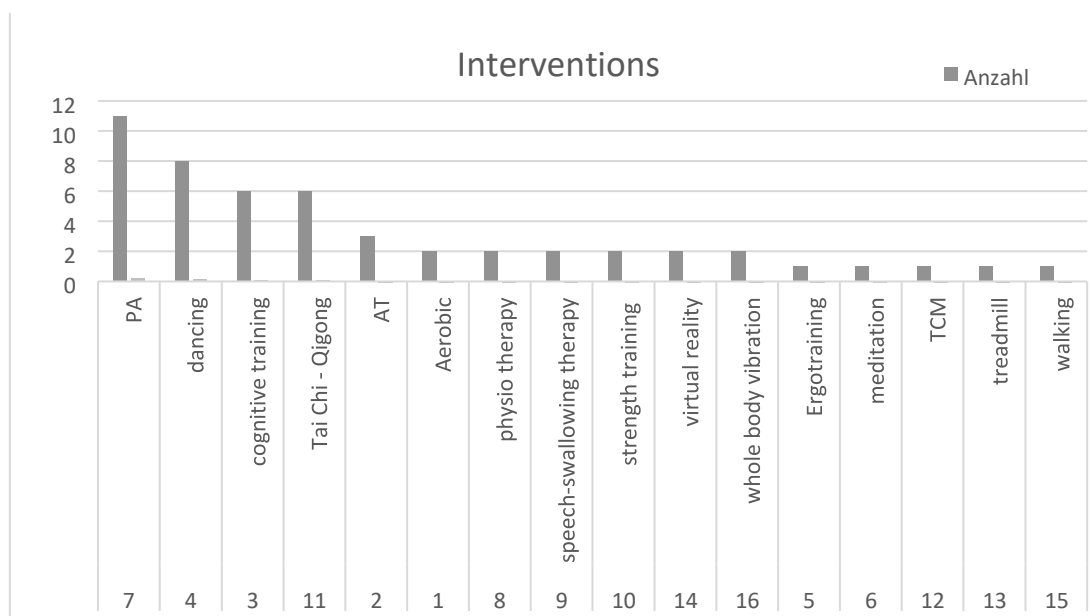
Table 1 Description of Hoehn and Yahr stages.....	12
Table 2 Cluster of interventions.....	25
Table 3 Risk of bias graphic.....	33
Table 4 Study descriptions of trials included in the systematic review.....	37
Table 5 Participants details of trials included in the systematic review.....	55
Table 6 Probabilities of all cluster interventions included in the network meta-analysis with studies of all risk of bias.....	69
Table 7 Probabilities of all cluster interventions included in the network meta-analysis with studies with low risk of bias.....	73
Table 8 Interventions investigating the effect of physical activity on QoL in PD sorted by their occurrence in the systematic review.....	90
Table 9 Bar chart of sport interventions using QoL as their outcome.....	90

### 9.3. Interventions investigating the effect of physical activity on QoL in PD

Table 8: Interventions investigating the effect of physical activity on QoL in PD sorted by their occurrence in systematic reviews in the last ten years.

Ref-Nr.	Intervention	Anzahl	Anteil
7	PA	11	21,57%
4	Dancing	8	15,69%
3	Cognitive training	6	11,76%
11	Tai Chi - Qigong	6	11,76%
2	AT	3	5,88%
1	Aerobic	2	3,92%
8	Physiotherapy	2	3,92%
9	Speech-swallowing therapy	2	3,92%
10	Strength training	2	3,92%
14	Virtual reality	2	3,92%
16	Whole body vibration	2	3,92%
5	Ergotraining	1	1,96%
6	Meditation	1	1,96%
12	TCM	1	1,96%
13	Treadmill	1	1,96%
15	Walking	1	1,96%

Table 9: Bar chart of sport interventions using QoL as their outcome



The bar chart shows that physical activity in general is the most common intervention. Some reviews summarize several sports, e.g., aerobic, treadmill or resistance training in the term "physical activity". (Ransmayr, 2011) (Lauze, Daneault, & C., 2016) (Cusso, K.J., & Khoo, 2016), (Gisbert & Schenkman, 2015)





## 9.5. Calculation of the statistical parameters to conduct the network meta-analysis

The difference between the mean at baseline and the mean after the intervention was calculated. In addition, the post-pre-difference of the standard deviation was determined.

Study	Comparison		Measurement	1. Intervention			2. Intervention			SMD
	1. Intervention	2. Intervention		Mean (post-pre)	SD (post-pre)	N	Mean (post-pre)	SD (post-pre)	N	
<b>Canning, 2011, Australia</b>	Home-based training <b>2</b>	Usual Care <b>1</b>	PDQ39	0.5	8.8	9	1,2	0.9	9	
<b>Carpinella, 2017, Italy</b>	Biofeedback training <b>3</b>	Usual physiotherapy without biofeedback <b>4</b>	PDQ39	-1.8	1.8	17	-2.3	0.4	20	
<b>Cheng, 2017, Taiwan</b>	Curvedwalking training <b>2</b>	Control exercise <b>7</b>	PDQ39	-13.5	-5.2	12	-7.9	0	12	
<b>Clarke, 2016, UK</b>	Physiotherapy <b>4</b>	No Exercise <b>1</b>	PDQ39	2.1	2	380 349 (after 3 months)	2.2	2.1	377 351 (after 3 months)	
<b>Demonceau, 2016, Belgium</b>	SC <b>1</b>	AE <b>8</b>	PDQ39	-1	0	15	1	3	16	
	SC <b>1</b>	ST <b>9</b>		-1	0	15	-5	-5	15	

<b>Ebersbach, 2010, Germany</b>	BIG 10	WALK 11	PDQ39	-3.25	11.28	20	-5.36	11.34	19
	BIG 10	HOME 6		-3.25	11.28	20	0.21	12.00	19
<b>Ferraz, 2018, Brazil</b>	G1 4	G2 8	PDQ39	-5.3	-3.4	22	-5.2	-0.7	20
	G1 4	G3 12		-5.3	-3.4	22	-10.8	-1.5	20
<b>Hubble, 2014, Australia</b>	Education 13	Exercise 7	PDQ39	-1.29	0	11	-0.06	0	11
<b>Kunkel, 2017, UK</b>	Dance 14	Usual Care 1	PDQ39	-1.4	0.3	31	-2	-0.9	15
<b>Liao, 2015, Taiwan</b>	Usual Care 1	TE 4	PDQ39	0.7	1	12	-11.4	-0.2	12
	Usual Care 1	VR 12		0.7	1	12	-15.7	-6	12
<b>Morris, 2009, Australia</b>	Movement strategies 13	Exercise 4	PDQ39	-8.7	-3.6	14	-15	-11.1	14
<b>Morris, 2015, Australia</b>	PRST (Resistance training) 9	MST (Strategy training) 4	PDQ39	-1.9	-0.01	69	-2.5	1.2	67
	PRST 9	LS (Life skill information) 15		-1.9	-0.01	69	-3.6	0.1	59

<b>Morris, 2017, Australia</b>	Combination of PRST and MST <b>16</b>	LS <b>15</b>	PDQ39	-2	0	67 62 after 6 weeks	-4	-1	66 58 after 6 weeks
<b>Nadeau, 2014, Canada</b>	"Wii-Active" <b>19</b>	Speed Treadmill Training -	PDQ39	-0.5	3.5	11	2.4	1.6	12
	"Wii-Active" <b>19</b>	Mixed Treadmill Training <b>2</b>		-0.5	3.5	11	-6.7	-2.1	11
<b>Park, 2014, USA</b>	Early start group <b>9</b>	Delayed start group <b>17</b>	PDQ39	-5.28	-1.61	16	-2.22	0.56	15
<b>Qutubuddin, 2013, USA</b>	Exercise (Bicycling) <b>8</b>	Usual Care <b>1</b>	PDQ39	-4.2	1.3	13	-11.7	-1	10
<b>Romenets, 2015, Canada</b>	Tango <b>14</b>	Control Exercise <b>6</b>	PDQ39	-0.4	1.8	18	-1.3	-2.2	15
<b>Schenkman, 2012, USA</b>	Control Exercise <b>6</b>	FBF (Flexibility/ Balance/ Function training) <b>5</b>	PDQ39	-0.5	-7.4	31	-6	11.5	33
	Control Exercise <b>6</b>	Aerobic <b>8</b>		-0.5	-7.4	31	-1.4	-10.7	31

<b>Volpe, 2014, Italy</b>	Hydrotherapy <b>18</b>	Land-based physiotherapy <b>4</b>	PDQ39	-18.4	1	17	-8.0	-1.8	17
<b>Volpe, 2013, Italy</b>	Irish Dance <b>14</b>	Control Exercise <b>4</b>	PDQ39	-8.44	-2.08	12	-4.97	0.08	12
<b>Yang, 2016, Taiwan</b>	VR <b>12</b>	Control Exercise <b>4</b>	PDQ39	-5.4	-0.8	11	-5.3	1.2	12

## 9.6. Scripts with command for R-Studio

```
#Benötigtes Paket "netmeta" für die Netzwerk-Metaanalyse runterladen und aktivieren
#Bei Fragen "help"-Befehl nutzen, um Funktionen und Befehle des Pakets nachzulesen
library(netmeta)
help(netmeta)

#Data-Set (Excel-Datei "Netmeta_QoL") importieren #Beim
Import das Dataset in "d" umbenennen!!
#Dataset betrachten
str(d)
View(d)

#WICHTIGE INFOS FÜR DAS DATASET!!!!!!!
#Gleiche Treatments brauchen auch die gleiche Nummer.
#Kontrolle/Placebo/Usual Care (Vergleichsgruppe) mit 1 benennen.
#SD immer positiv aufschreiben.
#SD kann nicht 0 sein --> wenn 0, dann 0.0001 (oder so) eingeben.

#Transformieren von arm-based-Format in contrast-based-Format
d1 <- pairwise (list (Treatment1, Treatment2,
Treatment3),          n=list(n1, n2, n3),
mean=list(y1, y2, y3),      sd=list(sd1, sd2, sd3),
          data=d, studlab=Study)

#Netzwerk-Metaanalyse durchführen
net <- netmeta(d1)

#Forest-Plot erstellen und Rangfolge anzeigen
#!Man muss wissen, ob kleine Werte in Bezug auf das Outcome wünschenswert ("good") sind
oder nicht
#!Die Einstellung kann mit der Anmerkung "small.values=" geändert werden forest(net,
ref=1)
netrank(net, small.values="good")

#Abbildung des Netzwerks zeichnen lassen
#Nummern der Interventionen entsprechend benennen
#!Labels müssen in dem Befehl in der Reihenfolge aufgeführt werden, wie Sie der
Nummerierung im Dataset in
```

```
#aufsteigender Reihenfolge entsprechen. tname <- c("Usual care", "Treadmill",  
"Biofeedback", "Classic Physio", "Mixed Physio", "Physio exercises",  
"Trunk", "Bicycle", "Strength", "BIG", "Nordic Walking", "VR", "Motor Education",  
"Dance",  
"Lifestyle Education", "PRST+MST", "Strength+Cardio", "Hydrotherapy", "Broader  
senior sports")
```

```
#Wenn nach Risk of Bias die Studien rausfallen muss "Strength+Cardio" entfernt werden!  
Siehe unterer Befehl
```

```
tname <- c("Usual care", "Treadmill", "Biofeedback", "Classic Physio", "Mixed Physio",  
"Physio exercises",  
"Trunk", "Bicycle", "Strength", "BIG", "Nordic Walking", "VR", "Motor Education",  
"Dance",  
"Lifestyle Education", "PRST+MST", "Hydrotherapy", "Broader senior sports")
```

```
#Befehl zum Zeichnen des Netzwerks netgraph(net, points=TRUE, cex.points=4, cex=1.5,  
thickness="se.fixed", labels=tname, number.of.studies = TRUE,  
col.number.of.studies="black") #Spezifikation: Nummern auf den Armen weglassen (sieht  
schöner/übersichtlicher aus) netgraph(net, points=TRUE, cex.points=4, cex=1.5, col.points =  
4, thickness =  
"number.of.studies", labels=tname)
```

```
#Spezifikation: "iterate = TRUE" als Befehl hinzufügen, um das Netzwerk rotieren zu lassen
```

```
# -->Bedeutet die optimale Darstellungweise anzeigen zu lassen
```

```
#Netzwerk splitten, um anzuzeigen, wie viele direkte und wie viele indirekte Vergleiche es  
gibt netsplit(net) net
```

```
#Netheat-Plot anzeigen, um die Inkonsistenz bewerten zu können
```

```
netheat(net)
```

```
#Wichtigste Erkenntnis: Sind die Quadrate auf der Diagonalen Achse groß, #ist  
die Verteilung von direkten Vergleichen groß.
```

```
#Je roter Bereiche sind, desto inkonsistenter ist der entsprechende Vergleich.
```

The script includes commands for R-Studio to conduct the network-metaanalysis and was written by Mandy Roheger and Fabian Krohm.