

**Validierung der Therapieeffekte einer repetitiven Stochastischen
Resonanz-Therapie bei Symptomen des idiopathischen Parkinson-
Syndroms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Agata Ewa Spieß geb. Grzeska
aus Kattowitz/Polen**

2014

Angefertigt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ullrich Wüllner

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Hurlemann

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.10.2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Prof. Dr. med. Klockgether

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung	7
2.1 Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS).....	7
2.1.1 Pathophysiologie.....	7
2.1.2 Diagnose	8
2.1.3 Differentialdiagnosen	9
2.1.4 Klassifizierung	9
2.2 Untersuchungsmethoden zur Analyse der posturalen Instabilität.....	10
2.2.1 Klinische Tests	10
2.2.1.1 Berg Balance Test.....	10
2.2.1.2 Tinetti Balance Test	10
2.2.1.3 Retropulsions- bzw. pull-test	10
2.2.2 Apparative Diagnostik	11
2.3 The Hoehn and Yahr Scale	12
2.4 UPDRS	12
2.5 Kurzer Überblick der Therapieprinzipien des IPS.....	13
2.6 Aktivierende Therapien bei IPS.....	14
2.6.1 Therapie der Bradykinesie	17
2.6.2 Therapie der Gangstörungen	17
2.6.3 Therapie der Posturalen Instabilität und der Fallneigung (Stürze)	18
2.7 Stochastische Resonanz Therapie (SRT)/ Ganzkörpervibrationstherapien	19
2.7.1 Historischer Exkurs	19
2.7.2 Whole body vibrations (WBV, Ganzkörpervibrationen)	22
2.7.3 Überblick: Einsatzmöglichkeiten und Effekte der WBV	22

2.7.4 Grundlagen der Stochastischen Resonanz.....	24
2.7.5 Whole Body Vibration in der Therapie des IPS.....	26
2.7.6 Stochastische Resonanz in der Therapie des IPS.....	28
2.7.7. Bedeutung der Effekte der Stochastischen Resonanz für die Therapie und Rehabilitation.....	29
2.7.8 Unerwünschte Wirkungen der SRT.....	30
2.7.9 Andere Indikationen der SRT.....	30
3. Zielsetzung der Arbeit.....	32
4. Methoden und Probanden.....	33
4.1 Methoden.....	33
4.2 Probanden.....	33
4.2.1 Gerät.....	35
4.2.2 Versuchsverlauf und Untersuchung.....	36
4.2.3 Datenanalyse und statistische Auswertung.....	38
5. Ergebnisse.....	39
5.1 Patientencharakteristika.....	39
5.2 Within group analysis.....	40
5.2.1 Sprache und Gesichtsausdruck (Item 18 und 19).....	40
5.2.2 Tremor (Item 20 und 21).....	41
5.2.3. Rigidität (Item 22).....	41
5.2.4 Aufstehen vom Stuhl (Item 27).....	41
5.2.5 Stand/Haltung (Item 28).....	41
5.2.6 Gang (Item 29).....	42
5.2.7 Posturale Stabilität (Item 30).....	42
5.2.8 Bradykinesie insgesamt (Item 23-26,31).....	42
5.3 Inter group analysis.....	47

5.3.1 Sprache und Gesichtsausdruck (Item 18 und 19)	47
5.3.2 Tremor (Item 20 und 21)	47
5.3.3 Rigidität (Item 22).....	47
5.3.4 Aufstehen vom Stuhl (Item 27).....	47
5.3.5 Stand (Item 28)	48
5.3.6 Gang (Item 29)	48
5.3.7 Posturale Stabilität (Item 30).....	48
5.3.8 Bradykinesie insgesamt (Item 23-26,31).....	48
5.4 Vergleich des Gesamt-UPDRSIII zwischen der verum- und der sham-behandelten Gruppe	49
6. Diskussion.....	52
6.1 Ergebnisse	52
6.2 Vergleich mit anderen Studien	53
6.3 Klinische Relevanz.....	55
6.4 Limitierungen der eigenen Studie.....	56
6.5 Hypothesen zur Wirkungsweise der WBV.....	56
6.6 Ausblick.....	57
7. Zusammenfassung.....	59
8. Anhang.....	60
8.1 Abbildungsverzeichnis	66
8.2 Tabellen	66
9. Literaturverzeichnis	67
10. Danksagung.....	82

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADL	Activities of Daily Living
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
SR	Stochastische Resonanz
SRT	Stochastische Resonanz Therapie
Tab.	Tabelle
UPDRS	Unified Parkinson Rating Scale
WBV	Whole Body Vibrations

2. Einleitung

2.1 Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS)

Das Idiopathische Parkinson Syndrom ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen unserer Zeit. Weltweit sind 1 % der über 65jährigen und über 4 % der 85jährigen betroffen. In Deutschland liegt die Prävalenz der Parkinsonerkrankung in der Gesamtbevölkerung etwa bei 200 / 100 000, bei den über 55jährigen sind es ca. 750 / 100 000 (von Campenhausen et al., 2005). Da das Risiko zu erkranken exponentiell mit dem Lebensalter ansteigt, wird in Zukunft auf Grund steigender Lebenserwartung auch mit einer höheren Anzahl an Parkinsonerkrankungen gerechnet werden (Ben-Shlomo, 1997; de Rijk et al., 2000; Olanow, et al., 2009). Männer zeigen eine leicht erhöhte Inzidenzrate (ca. 1,2:1). Zusätzlich besteht ein epidemiologischer Zusammenhang zwischen der Inzidenz der Erkrankung und ethnischer Abstammung. So sind Menschen mit spanischer Herkunft häufiger betroffen als hellhäutige Europäer, gefolgt von Asiaten und Afrikanern (Van den Eeden et al., 2003).

2.1.1 Pathophysiologie

Pathologische Veränderungen des Morbus Parkinson wurden zunächst von Blocq und Marinescu Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben. Um 1920 entdeckte Trétiakoff Lewy-Körperchen in der Substantia nigra als ein pathologisches Merkmal des Morbus Parkinson. Erst 1960 erwies sich eine Schädigung der nigrostrialen dopaminergen Bahnen als entscheidend für die Pathogenese (Lanska, 2010).

Morphologisch ist ein Pigmentverlust in der pars compacta der Substantia nigra nachweisbar, der mit einem Untergang von Neuronen in der Substantia nigra pars compacta korreliert (Fahn und Sulzer, 2004). Ein weiteres Korrelat des neuronalen Untergangs ist die Präsenz von Lewy-Körperchen, die sich in der Substantia nigra, dem Hypothalamus, dem Hippocampus, in autonomen Gliazellen und im olfaktorischen Trakt finden (Jellinger, 1999). Lewy-Körperchen sind Produkte abnormaler Proteine, die mit unveränderten Proteinen interferieren. Hauptbestandteil der Lewy-Körperchen ist das alpha-Synuklein und das Ubiquitin (Béné et al., 2009).

Neurochemisch ist ein striataler Dopaminmangel führend. Es besteht ein Zusammenhang zwischen den motorischen Symptomen des IPS und dem Dopaminmangel im Striatum (Fahn, 2003; Obeso et al., 2008).

Als erstes treten die neurogenerativen Veränderungen im Bulbus olfactorius und vorderen Nucleus olfactorius auf, die sich klinisch als Riechstörungen manifestieren (Ibarretxe-Bilbao, 2010).

Man geht von der Vermutung aus, dass der zugrunde liegende pathologische Prozess der Krankheit - die Bildung intraneuronaler Einschlusskörper in Form von Lewy-Neuriten und Lewy-Körpern im Gehirn - an 2 Prädilektionsstellen, der Medulla oblongata und am Tractus olfactorius, beginnt. Von dort aus schreitet der pathologische Prozess systematisch voran und kann in sechs Stadien eingeteilt werden. Betroffen sind Komponenten des olfaktorischen, autonomen, limbischen und somatomotorischen Systems (Braak und Del Tredici, 2010).

Eine definitive Ursache des IPS ist noch immer unbekannt (Schapira, 1999). Zu den möglichen Ursachen des IPS gibt es eine Reihe von Hypothesen, die verschiedene Mechanismen der Zelldegeneration, wie die Bildung freier Radikale, oxidativen Stress, mitochondriale Defekte, Exzitotoxizität, Störungen der Kalzium-Homöostase, Mangel neurotroper Faktoren, inflammatorische Prozesse, genetische und epigenetische Faktoren, Umweltfaktoren und Apoptose in Erwägung ziehen (Blandini, 2010; Gerlach et al., 1991; Gerlach und Riederer 1996; Gerlach et al., 2000a; Götz und Gerlach, 2004; Götz et al., 2004; Jowaed et al., 2010; Yuan et al., 2010).

Alterungsprozesse werden als größter Risikofaktor angesehen. Da jedoch die Muster der Degeneration dopaminergener Neurone im Alter von der Parkinson-Erkrankung abweichen, wird davon ausgegangen, dass unterschiedliche pathologische Ursachen, wie z.B. apoptotische Vorgänge oder Inflammation, eine Rolle spielen (Fearnley und Lees, 1991; Graeber et al., 1999; Mc Geer et al., 1988; Wersinger et Sidhu, 2006; Wüllner et al., 1999; Zipp et Aktas, 2006).

2.1.2 Diagnose

Es existiert klinisch kein spezifischer laborchemischer Test/Biomarker zur Diagnose eines IPS. Die Diagnose basiert auf der klinischen Untersuchung (Jankovic, 2008).

Zur Definition des IPS existieren mehrere klinische Kriterien. Im Folgenden sind die klinischen Diagnosekriterien der britischen Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK PDSBB) aufgeführt.

Als erstes Kriterium bei der Diagnose eines Parkinson-Syndroms gilt das Vorhandensein der Bradykinesie und mindestens ein weiteres der folgenden Symptome: Rigidität, ein Haltungstremor von 4-6 Hz, posturale Instabilität, die ohne visuelle, vestibuläre, cerebrale oder propriozeptive Funktionsstörung als primäre Ursache offenkundig ist. Für die Diagnose eines IPS sprechen ein einseitiger Beginn, ein Ruhetremor, der Progress der Erkrankung, fortwährende Seitenbetonung der initial betroffenen Seite, ein gutes Ansprechen auf Levodopa sowie ein klinischer Verlauf über zehn oder mehr Jahre. Die wichtigsten Ausschlusskriterien eines idiopathischen Parkinson-Syndroms hingegen sind wiederholte Schädel-Hirn-Traumata in der Vorgeschichte, durchgemachte Enzephalitis, neuroleptische Behandlung zu Beginn der Erkrankung, spontane Rückbildung der Parkinsonsymptome, mehr als ein erkrankter Verwandter, ausschließlich einseitige Symptome nach 3 Jahren, Supranukleäre Blickparese oder cerebelläre Symptome, frühe und schwere autonome Störungen, frühe und schwere Demenz oder umschriebene neuropsychologische Defizite oder ein positives Babinski-Zeichen, zerebraler Tumor oder kommunizierender Hydrozephalus in der kranialen Bildgebung sowie ein fehlendes Ansprechen auf Levodopa (Hughes et al., 1992).

2.1.3 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnosen des IPS sind die Progressive Supranukleäre Lähmung (PSP), die Multiple systemische Atrophie (MSA) und die kortikobasale Degeneration (CBD), der vaskuläre Parkinsonismus (VP) mit Demenz (Lewy-Körperchen, LBD) (Bhat et Weiner, 2005).

2.1.4 Klassifizierung

Klinisch kann der Schweregrad der Parkinson-Symptomatik u.a. nach drei Bewertungsskalen erfasst werden:

- Hoehn- und Yahr-Skala, die den Schweregrad der Erkrankung fünf Stadien zuordnet (Hoehn und Yahr, 1967)

- Webster-Skala, die sich nur auf motorische Leistungen bezieht (Berlit, 1997, Thümler, 2002)
- Unified Parkinson's Disease Rating-Scale (UPDRS) Neben der Symptomatik werden auch mentale Funktionen, Alltagsaktivitäten, Motorik und vegetative Störungen jeweils in mehreren Items erfasst (Fahn et al., 1987).

2.2 Untersuchungsmethoden zur Analyse der posturalen Instabilität

2.2.1 Klinische Tests

2.2.1.1 Berg Balance Test

Der Berg Balance Test ist ein Test zur Bestimmung der Haltungsstabilität bei älteren Personen. Mittels 14 ordinalskalierten Aufgabenbereichen, die jeweils fünffach gestuft sind (0 Punkte = instabil und auffällig bis 4 Punkte = sicher und selbstständig) werden Fähigkeiten der Gleichgewichtsregulation (z.B. Einbeinstand, Stand mit geschlossenen Augen) bewertet (Berg et al., 1989 und 1992).

2.2.1.2 Tinetti Balance Test

Der Tinetti Balance Test setzt sich aus 13 Aufgabestellungen zur Beurteilung des Gleichgewichts zusammen. Diese sind jeweils dreifach gestuft (0 Punkte = abnormal bis 2 Punkte = gut) (Tinetti, 1986)

Der Tinetti Balance Test sowie der Berg Balance Test zeigen eine hohe Reabilität (Lin et al., 2004; Newstead et al., 2005).

2.2.1.3 Retropulsions- bzw. pull-test

Der sog. Pulltest wird zur Untersuchung der Posturalen Stabilität bei IPS und anderen Bewegungskrankheiten eingesetzt. 1987 wurde der pull-test in den motorischen Teil des UPDRS aufgenommen (Hunt und Sethi, 2006).

Der pull-test nimmt einen hohen Stellenwert im Klinikalltag zur Testung der posturalen Stabilität bei Parkinson-Patienten ein (Bloem et al., 1998).

Der Untersucher zieht bei diesem Test hinter dem Probanden stehend diesen kräftig an beiden Schultern. Bewertet wird dabei die Fähigkeit das Gleichgewicht zu halten und es

wiederzuerlangen. Als pathologisch gewertet wird, wenn der Proband mehr als einen Ausfallschritt nach hinten machen, oder vom Untersucher aufgefangen werden muss (Ebersbach et al., 2002).

Ob der erste Versuch am aussagekräftigsten ist, oder ob mehrere Versuche zugelassen sind, ob vorher eine Warnung gegeben werden soll, wird kontrovers diskutiert (Bloem et al., 1998). Für den pull-test wurde eine hohe Reabilität gemessen (Martinez-Martin et al., 1994; Visser et al., 2003). Die Sensitivität für diesen Test wurde als schwach bewertet (Rocchi et al., 2002).

Die Aussagekraft aller klinischen Tests wird durch die subjektive Interpretation der Durchführung durch den Untersucher limitiert (Bloem et al., 1998; Marchese et al., 2003).

2.2.2 Apparative Diagnostik

Zur apparativen Diagnostik der posturalen Stabilität werden posturographische Messungen eingesetzt, die über Kraftmessplatten den Verlauf des Körperschwerpunktes (COG= center of gravity) bzw. des Druckmittelpunktes auf der Unterstützungsfläche (COP= center of pressure) erfassen (Pfeiffer und Vogt, 2000). Eine Standardisierung des Retropulsionstests mittels eines Seilzugs, der einerseits mit den Schultern des Probanden verbunden ist und andererseits mit einem Gewicht, das 10 % des Körpergewichts des Probanden entspricht und über eine Strecke von 78 cm fallengelassen wird, ist möglich (Jöbges et al., 2004).

Die Bestimmung des COG ist komplex und im klinischen Alltag spezialisierten Zentren vorenthalten (z.B. müssen mittels Videoanalysen die Bewegungen der Körpersegmente bestimmt werden). In der Regel wird daher in der Posturographie der COP bestimmt (Peterka, 2000). Die Schwankungen des Körpers auf der Standfläche werden in den Richtungen anterior-posterior und medial-lateral über die Dauer des Versuchs summiert (Ebersbach et al., 2002), oder es wird die Schwankungsfläche, über die sich der COP bewegt, bestimmt (Marchese et al., 2003).

2.3 The Hoehn and Yahr Scale

Der Hoehn and Yahr Scale zur Einteilung der Krankheitsprogression der Parkinsonsymptomatik wurde 1967 erstmals von Melvin Yahr and Margaret Hoehn publiziert (Hoehn und Yahr, 1967).

Die Einteilung wurde später in den 1990er Jahren modifiziert und sieht heute wie folgt aus (Goetz et al., 2004):

1.0: Unilateral involvement only

1.5: Unilateral and axial involvement

2.0: Bilateral involvement without impairment of balance

2.5: Mild bilateral disease with recovery on pull test

3.0: Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent

4.0: Severe disability; still able to walk or stand unassisted

5.0: Wheelchair bound or bedridden unless aided

2.4 UPDRS

Die UPDRS (Unified parkinson disease rating scale) wurde von Fahn und Elton et al. 1987 als standardisierter Test zur Erfassung der aktuellen Symptomatik eines Parkinsonpatienten entwickelt. Der Test dient dazu sowohl den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen, als auch ein Ansprechen auf die aktuelle Behandlung zu validieren (Bonnet, 2000). Er findet in der Forschung im Rahmen klinischer Studien und in der klinischen Praxis bei der Dokumentation des klinischen Verlaufs Anwendung (Hunt und Sethi, 2006). 2008 wurde die UPDRS von der Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force überarbeitet und aktualisiert (Goetz et al., 2008).

Der UPDRS gliedert sich in vier Bereiche:

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

II. Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)

III. Motorische Untersuchung

IV. Komplikationen der Behandlung

Die Einordnung erfolgt nach Befragung des Patienten sowie einer klinischen Untersuchung. Das schlechteste Ergebnis sind 199 Punkte, 0 Punkte bedeuten keine Einschränkungen.

Teil III des UPDRS bildet die Untersuchung der Motorik. Dabei werden die Sprache, der Gesichtsausdruck, der Ruhetremor, der Aktions- oder Haltetremor der Hände, die Rigidität, das Fingerklopfen, die Handbewegungen, rasch wechselnde Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände, die Agilität der Beine, das Aufstehen vom Stuhl, die Haltung, der Gang, die Haltungsstabilität sowie die Bradykinesie und die Hypokinesie des Körpers bewertet. Diese 14 Aufgaben des Teil III des UPDRS werden auf einer Ordinalskala jeweils fünffach gestuft bewertet (0 Punkte = normal, 4 Punkte = starke pathologische Veränderung).

In einer Stichprobe von vierhundert Patienten in frühen Stadien der Parkinson-Erkrankung wurde für die UPDRS Teil III eine gute Test-Retest-Reliabilität (Intrarater-Reliabilität, $r = 0,90$) festgestellt (Siderowf et al., 2002). Auch die Interrater-Reliabilität wird als gut bewertet (Pelissier et al., 2005).

2.5 Kurzer Überblick der Therapieprinzipien des IPS

Die gegenwärtigen Therapieprinzipien des IPS sind stets symptomatisch (Schapira, 1999) und gliedern sich in folgende Bereiche:

- Medikamentöse Behandlung, Leitsubstanz L-Dopa (Fahn, 2006; Truong, 2009)
- Neuroprotektive Behandlung, wobei aktuell die Effektivität der eingesetzten Substanzen kontrovers bewertet wird (Schapira et al., 2010, Hwang, 2013)
- Neurochirurgische Behandlung (Volkman, 2007)
- Rehabilitation, Aktivierende Therapien (Ellis et al., 2005)

Hier soll nur auf die aktivierenden Therapien eingegangen werden.

2.6 Aktivierende Therapien bei IPS

Physiotherapeutisches Training ist für Parkinsonpatienten von großer Bedeutung, insbesondere im Hinblick auf Symptome, die nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen (Jöbges et al., 2007) oder im Verlauf der Erkrankung schlechter medikamentös therapierbar sind (wearing-off). Hierzu zählen Gangstörungen, die Körperhaltung, Transfers im Sitzen und im Liegen, das Gleichgewicht und die Fallneigung (Ebersbach, 2007).

Über viele Jahre glaubte man, dass physiotherapeutisches Training keinen messbaren Erfolg bei der Therapie des IPS hat und den zugrundeliegenden Pathomechanismus vielmehr verschlechtert. In den vergangenen Jahren jedoch, haben nichtmedikamentöse Ansätze in der Therapie des IPS einen größeren Einfluss auf die Kardinalsymptome gezeigt, als bisher angenommen (Hirsch et Farley, 2009). Dabei liegen die wichtigsten Ziele der Physiotherapie in einer Verbesserung der Gangparameter, der Kraft, der Mobilität, der Ausdauer, der Haltung und des Gleichgewichts (Keus et al., 2004; Keus et al., 2007; Mutch et al., 1986; Vilianni et al., 1999).

Positive Effekte der Physiotherapie konnten in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, wobei die Physiotherapie im Rahmen eines multidisziplinären Ansatzes parallel zur medikamentösen Therapie erfolgen sollte (Deane et al., 2002; Wade et al., 2003).

Ein physiotherapeutisches Training kann als ein Training von Bewegungsstrategien oder als Kraft- bzw. Ausdauertraining erfolgen (Morris et al., 2009). Beim Training der Bewegungsstrategien werden kognitive Ansätze genutzt, um sich schneller, sicherer und einfacher zu bewegen. Ein muskuloskelettales Training hingegen steigert die Kraft, die Ausdauer, den Bewegungsumfang und die aerobe Kapazität (Ceballos-Baumann, 2010).

In den letzten Jahren wurde eine große Anzahl verschiedenartiger Studien und Metaanalysen zum Nachweis der Effektivität und der Auswirkungen der Physiotherapie auf bestimmte Symptome der Parkinsonerkrankung durchgeführt.

Eine Metaanalyse von 12 Studien aus den Jahren 1966 bis 1999 zeigte signifikante Verbesserungen der Alltagsaktivitäten (activity of daily living, ADL), der Schrittlänge und der Gehgeschwindigkeit bei Patienten mit IPS, die zusätzlich zur medikamentösen Therapie ein physiotherapeutisches Training erhielten (de Goede et al., 2001). Dabei

können insbesondere positive Effekte auf das Gleichgewicht und die Haltung von IPS-Patienten nachgewiesen werden (Stankovic, 2004).

Bei IPS Patienten, die über 10 Wochen einer Bewegungstherapie (eine Stunde an vier Tagen in der Woche) zusätzlich zur gewohnten medikamentösen Therapie unterzogen wurden, verbesserten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe die Alltagsaktivitäten signifikant (ADL, $p=0,01$) und die Lebensqualität (alle p -Werte $< 0,05$) (Yousefi et al., 2009).

Die Patienten profitieren beim physiotherapeutischem Training vor allem bezüglich der Mobilität und der Alltagskompetenz (Ellis et al., 2005; de Goede et al., 2001; Jöbges et al., 2007).

In einer doppelt-blinden, randomisierten Studie untersuchten Ellis et al. die Effekte eines die medikamentöse Therapie ergänzenden physiotherapeutischen Trainings. 68 Patienten mit IPS und einem Hoehn & Yahr Stadium zwischen II bis III wurden in zwei Gruppen randomisiert. Gruppe A erhielt in den ersten 6 Wochen zusätzlich zur Medikation ein physiotherapeutisches Training, in den folgenden 6 Wochen nur die Medikation. Gruppe B wurde in den ersten 6 Wochen nur medikamentös, die folgenden 6 Wochen zusätzlich mit physiotherapeutischem Training behandelt. Eine Untersuchung des Sickness Impact Profile (SIP-68), des UPDRS und der CWS (comfortable walking speed) erfolgte zu Beginn, 6, 12 und 24 Wochen später. Nach 6 Wochen wurden signifikante Unterschiede für die SIP Mobilität ($p=0,015$), für die CWS ($p=0,012$), für die UPDRS II (ADL) ($p=0,014$) und für die gesamte UPDRS ($p=0,007$) gefunden. Auch nach 24 Wochen waren die Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe für die CWS, den UPDRS II (ADL) und den gesamten UPDRS signifikant besser. Die Autoren schlussfolgern, dass physiotherapeutisches Training kurzfristig zur Verbesserung der Mobilität, der Ganggeschwindigkeit (comfortable walking speed, CWD) und der Mobilität bei den Alltagsaktivitäten (activities of daily living, ADL) und somit zur Verbesserung der Lebensqualität führt. Langfristig sind positive Effekte der Physiotherapie auf die Gehgeschwindigkeit und den UPDRS II (ADL) bzw. den UPDRS gesamt zu verzeichnen (Ellis et al., 2005).

Die „BIG“-Studie

Ebersbach G. et al. untersuchten die Effekte eines physiotherapeutischen Trainings von Bewegungen mit großer Amplitude nach der LSVT[®] BIG- Methode über vier Wochen (abgeleitet vom Lee Silverman Voice Treatment zur Erhöhung der Sprechlautstärke).

Dabei steht ein Training mit großräumig ausholenden Bewegungen im Vordergrund. Die Kontrollgruppen wurden einem Training mit Nordic Walking (WALK, über 8 Wochen, 2 Stunden/Woche) und selbständigen krankengymnastischen Übungen zu Hause (HOME) unterzogen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte eine Erhöhung der Punktwerte des UPDRS III bei der LSVT[®]BIG-trainierten Gruppe von im Mittel um -5,05 Punkte festgestellt werden, während sich die WALK- (+0,58 Punkte) und die HOME-Gruppe (+1,68 Punkte) verschlechterten.

Die Lebensqualität blieb bei Patienten aller Gruppen unverändert. Die Autoren schlussfolgern eine Verbesserung der motorischen Leistungen durch das Training nach der LSVT[®]BIG- Methode. Als ein individuelles Training führt es zu besseren Effekten, als ein Training in der Gruppe. Gleichzeitig beeinflussen auch Unterschiede in der Qualität des Trainings das Ergebnis. Methodische Mängel dieser Studie liegen in der Teilnahme der Probanden beider Gruppen an zusätzlichen Übungen und einer Anpassung der Medikation während des Untersuchungszeitraums. Zu bedenken ist auch eine gegebenenfalls unterschiedlich starke Intensität der durchgeführten Übungen in der HOME-Gruppe, die je nach individueller Leistungsbereitschaft der Probanden, schwanken dürfte (Ebersbach et al., 2010).

In den evidenzbasierten Empfehlungen für die Physiotherapie bei Patienten mit IPS wird zu Beginn der Erkrankung eine aktive Lebensweise mit regelmäßigem Training der Kraft, des Gleichgewichts und der Ausdauer empfohlen. Im weiteren Verlauf spielen äußere Schrittmacher (sogenannte Cues) eine Rolle für das Training der Überwindung motorischer Blockaden und großräumiger Bewegungen. Später bildet auch das Trainieren der Lagewechsel den Schwerpunkt (Keus et al., 2007).

Dabei werden die Hauptprobleme des Patienten eruiert und ein an den dominierenden Symptomen orientierter Behandlungsplan festgelegt. Hierbei ist zur Erhaltung des motorischen Status quo ein niederfrequentes Training ausreichend, ein kontinuierliches Training hilft erreichte Erfolge zu erhalten. Bei akuter Verschlechterung der Symptomatik ist hingegen ein hochfrequentes Training sinnvoll (Hirsch et al., 2003; Jöbges et al., 2004; Nieuwboer et al., 2007).

2.6.1 Therapie der Bradykinesie

Eines der führenden Symptome beim IPS ist die Bradykinesie (Rostami und Ashayeri, 2009). Sie gilt als Hauptursache für funktionelle Beeinträchtigungen, besonders bei älteren Patienten mit IPS (Nieuwboer et al., 1998).

Die Bradykinesie setzt sich zusammen aus Akinesie (Störung der Ausführung von Bewegungen), Verlangsamung (Bradykinesie im engeren Sinn) und Hypokinesie (verminderte Amplitude der ausgeführten Bewegungen). Das Training großräumiger Bewegungen und muskuläre Dehnung steigern die Geschwindigkeit sowie die Amplitude der Bewegungen (Farley und Koshland, 2005). Das Trainieren einfacher Zielbewegungen des Armes kann die Bewegungsgeschwindigkeit steigern (Platz et al., 1998).

2.6.2 Therapie der Gangstörungen

Die Gehfähigkeit ist in allen Stadien des IPS betroffen und charakterisiert den Krankheitsverlauf. Gangstörungen und Störungen der posturalen Kontrolle sind die Hauptursachen für den Verlust der Mobilität im Verlauf der Parkinsonerkrankung und zudem Ursachen einer reduzierten Lebensqualität (Giladi und Balash, 2006; Muslimovic et al., 2008). Parkinsonpatienten zeigen einen langsamen, schlurfenden Gang, der von einem gelegentlichen, plötzlichen Stopp beim Gehen, dem sog. Freezing of gait-Phänomen (FOG) geprägt ist. Bei verminderter Gehstrecke besteht gleichzeitig eine erhöhte Sturzgefahr (Bloem et al., 2004; Canning et al., 2006; Macht et al., 2007; Moore et al., 2007). Diese Gangstörungen sind oft therapieresistent gegenüber einer medikamentösen Behandlung (Bächlin et al., 2010; Griffin et al., 2011).

Äußere Schrittmacher jedoch, externe Cues (= Schrittmachersignale) können zur Verbesserung des Gangbildes beitragen, insbesondere die Bewegungsinitiierung triggern (Rubinstein et al., 2002; Winogrodzka et al., 2005; Schroeteler et al., 2009).

Cues sind Signale, die die Initiierung und das stetige Beibehalten einer Bewegung unterstützen. Durch sie kann die fehlende Verstärkung motorischer Signale einer willkürlichen Bewegung aufgrund des Dopaminmangels in den Basalganglien beim IPS kurzfristig kompensiert werden (Keus et al., 2007).

Cues können z.B. als akustische Signale dazu eingesetzt werden Störungen des Ganges zu vermeiden und diesen während anderer komplexer Aktivitäten aufrechtzuer-

halten und so vor allem die Gehgeschwindigkeit verbessern (Ellis et al., 2005; Ford et al., 2010; Picelli et al., 2010; Rochester et al., 2005).

Auch visuelle Cues können zu einer Verbesserung des Gangbildes durch Unterstützung der Schrittiniziation und Schrittlänge führen (McAuley et al., 2009; van Wegen et al., 2006).

2.6.3 Therapie der Posturalen Instabilität und der Fallneigung (Stürze)

Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts weist James Parkinson in seinem "Essay on a shaking palsy" auf das Symptom der posturalen Instabilität und das damit einhergehende Sturzrisiko hin:

„The legs are not raised that height, or with that promptitude witch the will directs, so that the utmost care is necessary to prevent falls“

(Parkinson, 1817). Posturale Instabilität stellt ein häufiges und schwerwiegendes Problem der Parkinson-Erkrankung dar, das die Prognose des Krankheitsverlaufs verschlechtert (Jankovic et al., 2000; Klawans und Topel, 1974). Zudem hat die Posturale Instabilität einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (Schrag et al., 2000; Wade et al., 2003).

Als physiotherapeutische Maßnahme zur Therapie der posturalen Instabilität kann ein repetitives Training kompensatorischer Schutzschritte (Ausfallschritte, Ausgleichsschritte) nach Joebges erfolgen. Durch häufiges „Schubsen“ des Patienten durch den Therapeuten, trainiert der Patient seine Reaktion auf destabilisierende Reize, indem jedes Mal ein großer Ausgleichsschritt erforderlich ist um das Gleichgewicht zu halten. Dabei verbessern sich sowohl die Reaktionszeit als auch die Länge des ersten protektiven Schrittes. Auch eine Verbesserung der Gangparameter findet bei diesem Training statt: Die Schrittlänge vergrößert sich, die Kadenz (Schrittzahl/Sekunde) steigt an, wodurch sich auch die Ganggeschwindigkeit erhöht. Das Training wird zunächst über zwei Wochen (an fünf Tagen in der Woche) über 20 min täglich durchgeführt. Ein positiver Effekt ist sogar noch nach zwei Monaten nachweisbar (Joebges et al., 2004).

2.7 Stochastische Resonanz Therapie (SRT)/ Ganzkörpervibrationstherapien

2.7.1 Historischer Exkurs

Schon im 19. Jahrhundert beschäftigte sich der Neurologe Jean-Martin Charcot mit Vibrationstherapien, den Vorläufern der SRT. Er entdeckte, dass sich Parkinson-Patienten nach einer Fahrt mit dem Zug oder der Kutsche besser fühlten und auch besser schlafen konnten. Daraufhin entwickelte er einen automatisierten Stuhl (Fauteuil trépidant, Abb.1), der seine Patienten in 30-minütigen Sitzungen ähnlich schnellen Vibrationen unterzog. Sein Schüler Gilles de la Tourette erweiterte diese Beobachtungen



Abb. 1: Fauteuil trépidant

und entwickelte einen vibrierenden Helm, in der Vorstellung, dass das Gehirn direkt auf die Vibrationen reagiert. Nach Charcots Tod wurde die Vibrationstherapie nicht weiter verfolgt. Vibrationsgeräte sind erst wieder in der Medizin des 21. Jahrhunderts aufgetaucht (Goetz CG, 2009).

Die Palette gegenwärtiger Geräte zur Vibrationstherapie ist groß. Die Geräte unterscheiden sich in der Frequenz, Amplitude und Applikationsart der Vibrationen auf den Körper (Pel et al., 2009), siehe Tabelle 1 und 2.

Gerät	Studie (Pathologie)	Frequenz (Hz) (Minimum- Maximum)	Amplitude (mm) (Maximum- Minimum)	Art der Vibration
Srt-Zepton Medical Zeptoring Deutschland GmbH	Haas et al., 2006 (Parkinson)	1-12 Hz	3 mm	Stochastisch, multidimensional (posterior, anterior, vertikal, horizontal)
	Turbanski et al., 2005 (Parkinson)			
	Schuhfried et al., 2005 (Multiple Sklerose)			

Tab. 1: Geräte zur Applikation von Whole Body Vibrations (Ganzkörpervibrationen). In vielfältigen Studien wurden verschiedene Geräte zur Applikation von Whole Body Vibrations und ihr Einsatz bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern untersucht. Variationen zwischen den Studien ergaben sich aus der Frequenz, der Amplitude und der Art der applizierten Ganzkörperschwingungen.

Gerät	Studie (Pathologie)	Frequenz (Hz) (Minimum- Maximum)	Amplitude (mm) (Maximum- Minimum)	Art der Vibration
Galileo 2000 Novotec Medical GmbH	Ebersbach et al., 2008 (Parkinson)	5-30 Hz	0-6,4 mm	Sinusschwingung (horizontal)
Galileo 900 Novotec Medical GmbH	Van Nes et al., 2004 (Stroke) Van Nes et al., 2006 (Stroke)	3-30Hz	0-6,4 mm	Sinusschwingung (horizontal)
NEMES	Tihanyi et al., 2007 (Stroke) Ahlborg et al., 2006 (Zerebralparese)	20-55 Hz	4 mm	Sinusschwingung (vertikal)
Fit Massage	Arias et al., 2009 (Parkinson)	1-50 Hz	1-13 mm	Sinusschwingung (horizontal)

Tab. 2 : Geräte zur Applikation von Whole Body Vibrations (Ganzkörpervibrationen). In vielfältigen Studien wurden verschiedene Geräte zur Applikation von Whole Body Vibrations und ihr Einsatz bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern untersucht. Variationen zwischen den Studien ergaben sich aus der Frequenz, der Amplitude und der Art der applizierten Ganzkörperschwingungen.

2.7.2 Whole body vibrations (WBV, Ganzkörpervibrationen)

Grundsätzlich kann Vibration therapeutisch an einzelnen Körperteilen appliziert werden oder auf den gesamten Körper wirken, dann spricht man von der sogenannten Ganzkörpervibration - Whole body vibrations, WBV. Diese findet als biomechanische Behandlungs- bzw. Trainingsmethode Anwendung im Sport und der Rehabilitation neurologischer Krankheitsbilder (Armstrong et al, 2010; Colson et al., 2010; Dabbs et al., 2010; Johnson et al., 2010; Ness et al., 2009). Dabei können die Art der Vibration und die Applikationsform stark variieren. So kann eine Vibration als regelmäßige Sinusschwingung, oder als dreidimensionale stochastische Schwingung (random whole body vibration, rWBV) (jeweils in Frequenzbereichen zwischen 1-50 Hz) genutzt werden (Mayr und Ammer, 2007). Die Vibrationen können dabei als biomechanische, elektromagnetische oder auch akustische Schwingungen appliziert werden (Fistetto et al., 2011; King et al., 2009; Ma et al., 2012). Hier soll nur die biomechanische Applikationsart vorgestellt werden.

2.7.3 Überblick: Einsatzmöglichkeiten und Effekte der WBV

In den vergangenen Jahren wurden unterschiedliche Effekte der Ganzkörpervibrationen auf den Organismus untersucht. Es finden sich positive Effekte bei der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen, spinaler und zerebraler Läsionen im Sport bzw. der Sportmedizin, siehe Tabelle 3.

Einsatzmöglichkeit Studie
(Pathologie)

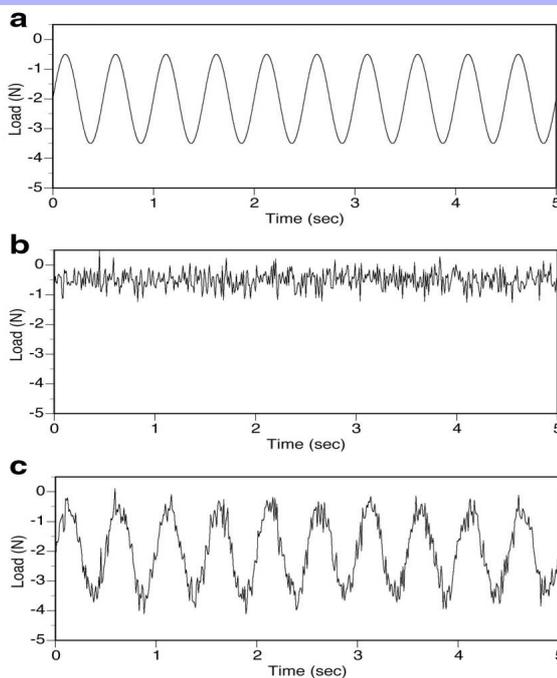
Idiopatisches Parkinson Syndrom	Turbanski et al., 2005; Haas et al., 2006; Haas et al., 2006; Ebersbach et al., 2008; Arias et al., 2009
Multiple Sklerose	Jackson et al., 2008; Schuhfried et al., 2005; Schyns et al., 2009
Schlaganfall	Tihanyi et al., 2007; Van Nes et al., 2004; Van Nes et al., 2006
Zerebralparese	Ahlborg et al., 2006; Semler et al., 2007
Osteogenesis imperfecta	Semler et al., 2008
Verletzungen des Rückenmarks	Ness et al., 2009
Sport	Aminian-Far et al., 2011; Armstrong et al., 2010
Tanz/ Sport	Cloak et al., 2010
Knochendichte	Von Stengel et al., 2011, Almstedt et al., 2011, Stolzenberg et al., 2013

Tab. 3: Einsatzmöglichkeiten der Ganzkörpervibrationen. Die Applikation von Ganzkörpervibrationen wurde in den vergangenen Jahren in vielen Studien bei unterschiedlichen Krankheitsbildern und auch im Sport untersucht.

2.7.4 Grundlagen der Stochastischen Resonanz

Stochastische Resonanz ist ein weit verbreitetes physikalisches Phänomen, welches das Verhalten dynamischer Systeme beschreibt (Gammaitoni et al., 1998, Wiesenfeld et al., 1998). Ursprünglich geht die Stochastische Resonanz auf die Berechnung des periodischen Auftretens von Eiszeiten in den 1980er Jahren zurück (Benzi et al., 1981; Wiesenfeld et al., 1995).

Stochastische Resonanz Therapie



sinusoidal wave

noise

stochastic resonance

Abb. 2: Stochastische Resonanz. Graphische Darstellung einer Sinusschwingung a), Graphische Darstellung einer Störquelle bzw. Rauschen (noise) b), und graphische Darstellung der Stochastischen Resonanz, einer Sinusschwingung, die durch Rauschen (noise) überlagert wird.

Der Begriff Stochastische Resonanz beschreibt ein Phänomen, das unter folgenden drei Bedingungen in einem System möglich ist: (1) Das Vorhandensein eines Schwellenwertes im besagtem System, (2) die Anwesenheit eines schwachen periodischen Signals (Input) und (3) die Existenz einer Störquelle oder eines Rauschens (noise) (Gammaitoni et al., 1998). Das schwache periodische Signal hat durch die Ergänzung

eines stochastischen Prozesses (noise) eine verbesserte Erkennung oder auch Resonanz (Informationsgehalt) durch das System zur Folge (Ward et al., 2002).

Ein Beispiel für ein solches System, das mehrere Inputs und Funktionsschwellen besitzt, ist das menschliche Nervensystem (Mayor und Gerstner, 2005).

Humane Nervenzellen weisen ein natürliches stochastisches Verhalten auf. Daneben besitzen sie eine hohe Sensitivität und Integrationsfähigkeit von stochastischen Signalen (Haas et al., 2007). Ein Signal, welches durch Rauscheinflüsse (noise) überlagert wird (Stochastische Resonanz, Variabilität des Grundsignals) kann einfacher erfasst und verarbeitet werden, als eine Sinusschwingung (Haas et al., 2004).

Besonders bei der Verarbeitung und Gewichtung afferenter Signale im Nervensystem des Menschen wird der Stochastischen Resonanz eine zentrale Rolle zugeschrieben (Fallon et al., 2004; Tougaard, 2002; Ward et al., 2002; Wells et al., 2005).

In künstlichen neuronalen Netzen, tierexperimentalen Modellen, in Humanstudien und Studien zur Wahrnehmungspsychologie bzw. Psychophysik (Fallon et al., 2004; Fallon et Morgan 2005; Gammaitoni et al., 1998; Haas et Schmidbleicher, 2006; Tougaard, 2002, Ward et al., 2002; Wells et al., 2005) konnte gezeigt werden, dass durch die Stimulation mit mechanischen SR-Signalen in Nervenzellen kurzzeitige Interferenzen entstehen. Diese verursachen nun einen überschwelligenen neuronalen Aktivierungszustand der Nervenzelle (Haas et al., 2004 und 2006). Auch Studien zur Wahrnehmungspsychologie bzw. Psychophysik können eine bessere Wahrnehmung von SR-Reizen belegen (Simonotto et al., 1997).

Als physiologische Reaktion auf die Vibrationseinwirkung lösen sensorische Aktionspotentiale eine muskuläre Aktivität als reflektorische Antwort aus (Haas et al., 2004). Diese Reflexantwort (sog. Tonic Vibration Reflex) geht aus einer Aktivierung der Muskelspindeln, welche einen monosynaptischen Reflex auslösen, hervor (Haas, 2005; Hagbarth und Eklund, 1966; Matthews, 1966). Auf zellulärer Ebene wird über eine Stimulationsinduzierte Freisetzung neurotroper Faktoren spekuliert. Gleichzeitig regen sie Neuroplastizität an (Haas, 2007). So ruft z.B. bei der Stimulation von Nervenzellen *in vitro* ein durch Rauschen (noise) überlagertes elektrisches Grundsignal eine zehnfach höhere Freisetzung neurotroper Faktoren hervor (Balkowiec und Katz, 2002).

Dabei erhöhen stochastische Aktionspotentiale die Adaptationsfähigkeit des Nervensystems indem z.B. das somatosensorische System des Menschen viel sensibler auf

SR-Reize reagiert (Collins et al., 1996; Haas et al., 2006). So ist z.B. die Wahrnehmungsfähigkeit von mechanischen SR-Reizen im Vergleich zu Sinussignalen bei älteren Personen, Schlaganfall- und Neuropathie-Patienten um 16 bis 34 Prozent gesteigert (Liu et al., 2002).

SR-Signale verbessern sowohl bei jungen gesunden als auch älteren gesunden Individuen die motorische Kontrolle und die Gleichgewichtsleistung. Posturale Schwankungen beim Stehenden können durch die Applikation mechanischer SR-Signale an den Fußsohlen reduziert werden (Priplata et al., 2002).

Eine geringere Fehleranfälligkeit im Output von nichtlinearen Systemen.- wie dem Menschen - ist erhöht, wenn vermehrt stochastische Anteile (noise) in den Input einfließen. Die Noise-Dosis muss dabei in einer bestimmten Relation zum Grundsignal (signal-to-noise ratio) stehen, um verschiedene Detektions- und Integrationsprozesse zu optimieren (Davids et al., 2004).

Um einen optimalen motorischen Output zu erreichen, ist eine für bestimmte Krankheitsbilder und Schädigungen jeweils individuelle Noise-Dosis in Relation zum Grundsignal (signal-to-noise ratio) notwendig. Die Aufschlüsselung in welcher Relation zeitliche und räumliche Variationen des Stimulus stehen müssen um neuroplastische Prozesse in Hirnarealen auszulösen, wird zukünftig Gegenstand der Forschung sein (Haas et al., 2007; Li et al., 2005). Dreher et Grafmann zeigten in ihrer Arbeit, dass irreguläre Trainingsformen vor allem zu einer Erhöhung der Aktivität im Zerebellum führen (Dreher und Grafmann, 2002). Es konnte zudem belegt werden, dass eine erhöhte Aktivität im Zerebellum eine größere Neuroplastizität und besseres Reha-Outcome bei MS- und Schlaganfallpatienten sichert (Saini et al., 2004; Small et al., 2002).

2.7.5 Whole Body Vibration in der Therapie des IPS

Zur Ermittlung der Effekte einer Therapie mit Ganzkörpervibrationen bei Patienten mit IPS wurden in den vergangenen Jahren unterschiedliche Studien durchgeführt. Diese weisen Unterschiede in Studiendesign, Anzahl der Probanden, Art der Applikation der WBV und letztendlich auch im Ergebnis auf.

Einen Vergleich der Effekte einer konventionellen Physiotherapie und des nicht-stochastischen Ganzkörpervibrationstrainings im Hinblick auf die Gleichgewichts-

regulation und die Gehfähigkeit bei L-Dopa-resistenten Parkinsonpatienten wurde von Ebersbach et al. untersucht. Hierzu wurde eine Gruppe in insgesamt 30 Sitzungen zu je 15 Minuten an fünf Tagen in der Woche einem Ganzkörpervibrationstraining mit 25 Hz und einer Amplitude von 7-14 mm unterzogen. Die Kontrollgruppe erhielt im selben Zeitraum ein konventionelles physiotherapeutisches Training des Gleichgewichts auf einer instabilen Plattform (tilt board). Nach vier Wochen konnten in beiden Gruppen Verbesserungen festgestellt werden (Tinetti Balance-Test, Posturographie, Gehgeschwindigkeit gemessen auf einer 10 m langen Strecke, Stand-walk-sit test, UDPRS_{III} und pull-Test). In der vibrationstrainierten Gruppe verbesserte sich das Gleichgewicht gemessen mit dem Tinetti-Test von 9,3 auf 12,8 Punkte. In der Physiotherapiegruppe von 8,3 auf 11,7 Punkte. Im UPDRS Teil III konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung gefunden werden (+5,4 Punkte in der Vibrationstrainingsgruppe, + 4,9 Punkte in der Physiotherapiegruppe). Auch die Ergebnisse im Pull-Test verbesserten sich nach der Behandlung in beiden Gruppen, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Lediglich in der Posturographie konnten tendenzielle Unterschiede bei der Vibrationsgruppe festgestellt werden ($p < 0,093$), während sich die Ergebnisse der Posturographie in der Physiotherapiegruppe verschlechterten. Bemerkenswert der Langzeiteffekt: Vier Wochen nach der Behandlungsende waren in der Vibrationsbehandelten-Gruppe die erreichten Ergebnisse nachweisbar. Die Autoren schlussfolgern, dass keine wesentlichen Unterschiede zwischen konventioneller Physiotherapie und dem Ganzkörpervibrationstraining vorliegen. Methodisch limitierend ist, dass die Patienten während dieser Studie auch an anderen Rehabilitationsmaßnahmen, wie Sprachtherapie oder Gruppenübungen zur Muskeldehnung und Entspannung, teilgenommen haben (Ebersbach et al., 2008). Auch wurde in dieser Studie kein Vergleich zu einer Gruppe ohne Training (Kontrollgruppe) oder zu einer Gruppe mit einer sham-Behandlung gezogen. Nach vierwöchiger Pause blieben zwar die erreichten Werte unverändert, jedoch ist zu bedenken, dass dies auch durch andere regelmäßige Therapien verursacht sein könnte.

Eine doppelt-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie an ebenfalls 21 Patienten mit IPS, konnte die beschriebenen Verbesserungen der motorischen Symptome von Ebersbach et al. nicht bestätigen. Die Ganzkörpervibrationen wurden hier in 12 Sitzungen über 5 Wochen zu je 5 Serien à 60 Sekunden mit jeweils einer

Pause von 60s zwischen den Serien appliziert. Die Probanden aus der Placebo-Gruppe wurden hier auf die Vibrationsplattform gestellt, ohne dass eine Vibrationsbehandlung stattfand. In einer Reihe von Tests der Gang- und Standparameter und der Motorik (Gehgeschwindigkeit (m/s), Kadenz (Schritte/Sekunde), Schritt-Amplitude (mm), Turn Time (secs), UDPRS (score), UPDRS_{III}, Berg-BalanceTest (score), Functional Reach (mm)) wurden sowohl in der vibrationsbehandelten-, als auch in der Placebo-Gruppe Verbesserungen gemessen, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Autoren argumentieren, dass die positiven Ergebnisse früherer Studien auf einen starken Placebo-Effekt der WBV bei IPS-Patienten zurückzuführen sind (Arias et al., 2009). Sowohl Ebersbach et al., als auch Arias et al. konnten in ihren Studien mit kleinen Stichproben einen Effekt der WBV auf motorische Symptome des IPS ausmachen. Unterschiede der beiden Studien liegen in stark voneinander abweichenden Behandlungsprotokollen mit WBV, insbesondere unterschiedlichen Vibrationsformen (stochastische vs. nicht-stochastische Vibrationen).

2.7.6 Stochastische Resonanz in der Therapie des IPS

Wie oben bereits erwähnt (Kapitel 2.7.1) lassen sich Therapieprinzipien mittels Vibrationsreizen bei Parkinsonpatienten bis ins 19. Jahrhundert zu Jean-Martin Charcot zurückverfolgen (Goetz, 2009).

Die Effekte einer einmaligen Behandlung mit randomisierten WBV (rWBV) auf propriozeptive und motorische Leistungen wurden von Haas et al. untersucht. In einer nicht randomisierten, kontrollierten Studie wurden 28 IPS-Patienten in 5 Serien zu je 60s einer Vibrationsbehandlung unterzogen. Die Kontrollgruppe ruhte während des gleichen Zeitraums. Nach der Behandlung wurde die Tiefensensibilität anhand der Reproduktion von Gelenkwinkelverläufen im Kniegelenk gemessen. Alle Daten zeigten keine statistisch signifikanten oder tendenziellen Veränderungen nach der Behandlung (Haas et al., 2006).

In einem weiteren Experiment zeigte die Applikation von randomisierten (stochastischen, zufälligen bzw. nicht vorhersagbaren) Ganzkörpervibrationen nach selbigem Schema (siehe oben) bei IPS-Patienten nach der Behandlung eine hochsignifikante Reduktion des Tremors um durchschnittlich 25 % und des Rigors um 24 %. Auch der Gang bzw. die Stabilität verbesserten sich um 15 %, die Bradykinesie

besserte sich um 12 %. Die Untersuchung der Effekte erfolgte hierbei mittels des UPDRS_{III} (Haas et al., 2006; Haas, 2007).

In einem ähnlichen Versuchsaufbau mit Applikation von randomisierten Ganzkörpervibrationen (random Whole Body Vibration, rWBV) konnten signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der posturalen Kontrollmechanismen bei IPS-Patienten untersucht werden. Turbanski et al. behandelten in einer nicht randomisierten, kontrollierten Studie eine Gruppe von Patienten mit IPS mit randomisierten WBV (Amplitude 3mm, Frequenz: 6 Hz, 1 Hz/s), während die Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum ruhte. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte eine Besserung der Gleichgewichtsleistung der Experimentalgruppe gemessen werden. Die Testung der Gleichgewichtskontrolle erfolgte hierbei sowohl unter statischen als auch dynamischen Bedingungen mittels zweier standardisierter Methoden (narrow standing and tandem standing). Je nach Test reduzierten sich posturale Schwankungen um 14,9 % (narrow standing ($p= 0,00$) und 24 % (tandem standing, $p= 0,01$). Die posturalen Schwankungen der vorher ausgeruhten Kontrollgruppe reduzierten sich nicht signifikant um 7,1 % und 11,3%. Insgesamt konnte eine signifikante Verbesserung der posturalen Kontrolle für die Testbedingung „tandem standing“ ($p= 0,04$) gemessen werden (narrow standing: $p> 0,05$), (Turbanski et al., 2005).

Limitierend für diese Studien sind kleine Stichproben, z.T. keine Randomisierung der Probanden, fehlende Verblindung der Kontrollgruppe, sowie ein fehlender Vergleich mit einer sham-behandelten Gruppe (die Kontrollgruppe „ruht“ und weiß, dass sie eine Kontrollgruppe ist).

2.7.7. Bedeutung der Effekte der Stochastischen Resonanz für die Therapie und Rehabilitation

In der Rehabilitation verschiedener neurologischer Krankheitsbilder bieten SR-Signale den Vorteil, eine überschwellige neuromuskuläre Aktivierung zu erreichen auch ohne energiereiche Signale mit möglicher Gewebeschädigung und ohne hohe Krafteinwirkungen, die bei diversen Vorerkrankungen eine Kontraindikation darstellen würden (Haas et al., 2007). Durch Umgehung willkürlicher Aktivierungsschleifen (Bypassing) können muskuläre Aktivitäten auch bei anhaltenden neurologischen Symptomen, wie z.B. Paresen erzeugt werden (Haas et al., 2006).

2.7.8 Unerwünschte Wirkungen der SRT

Es sind keine ernsthaften Nebenwirkungen durch die therapeutische Applikation von Ganzkörpervibrationen bekannt (Pang et al., 2013).

Als unerwünschte Wirkung können Kopfschmerzen, Muskelkater oder vorübergehende Kribbelparästhesien in den Beinen auftreten (Cheung et al., 2007, Bruyere et al. 2005). Bei Patienten mit präexistenten degenerativen Veränderungen in den Kniegelenken sind im Rahmen einer Behandlung mit Ganzkörpervibrationen Knieschmerzen aufgetreten, die jedoch im Verlauf der Behandlung nachließen (Russo et al., 2003, Roelants et al., 2004).

Unerwünschte Wirkungen nicht therapeutischer Ganzkörpervibrationen sind aus der Arbeitsmedizin bekannt. Folgen einer arbeitsbedingten Vibrationsexposition sind z.B. die Kettensägerarbeiterkrankheit (Hagberg, 2002; Lundborg et al., 2002; Palmer et al., 2001; Sutinen et al., 2006; Taylor, 1985), Schmerzen der Lendenwirbelsäule bei Lastwagen- und Busfahrern (Battié et al., 2002; Miyamoto et al., 2000; Wilder et Pope, 1996) sowie das gehäufte Auftreten von Coxarthrosen bei Bauern (Walker-Bone, 2002). Die auf den Körper wirkenden physikalischen Kräfte bei der medizinischen Anwendung sind jedoch weitaus geringer.

In anderen Arbeiten wird den Ganzkörperschwingungen ein positiver Effekt auf Schmerzen der Lendenwirbelsäule zugeschrieben (Rittweger, 2009): Über Juckreiz, Blutdruckabfall und Schmerzzunahme nach Applikation von Ganzkörpervibrationen wird berichtet (Rittweger et al., 2000). In einer Studie an 14 herztransplantierten Patienten zeigte sich eine rasche muskuläre Ermüdbarkeit nach einem Ganzkörpervibrationstraining (Crevenna et al., 2003). Die Applikation von Ganzkörpervibrationen zwischen 10 und 30 Hz an 9 jungen, gesunden Probanden führte zu einer Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit in den Beinen um 33 Prozent. Die Applikation von 26 Hz Vibrationen an 20 Probanden im Alter zwischen 25-30 Jahren zeigte keine Durchblutungsbeeinträchtigung (Kersch-Schindl et al., 2001).

2.7.9 Andere Indikationen der SRT

Die SRT kann sehr breit eingesetzt werden (Haas et al., 2007).

SR-Reize werden z.B. von Patienten mit einer diabetischer Neuropathie signifikant besser ($p < 0,0001$) wahrgenommen als Sinussignale. Im Vergleich zu nicht-

stochastischen Reizgebung, sank die Schwelle für das Vibrationsempfinden bei allen Patienten, die mit SR-Reizen behandelt worden sind ($p= 0,0001$). Das Tastempfinden verbesserte sich bei 60 Prozent der Patienten mit SR-Reizgebung ($p= 0,02$) (Khaodhiar et al., 2003).

Bei MS-Patienten führte eine Behandlung mit Ganzkörpervibrationen (5 x 1 Minute, Frequenz: 2,0 - 4,4 Hz, Amplitude: 3 mm) zu einer Verbesserung der Posturalen Kontrolle und der Mobilität (Schuhfried et al., 2005).

MS-Patienten ohne Tremor, als auch gesunde Probanden, zeigen nach Vibrationseinwirkung auf Muskeln und Sehnen eine Beeinträchtigung der Bewegungssteuerung. MS-Patienten mit Tremor hingegen, wiesen eine signifikant geringere Beeinträchtigung der Steuerung von Zielbewegungen auf (Feys et al., 2006).

Bei Schlaganfallpatienten konnte nach einmaligem Ganzkörpervibrationstraining (Amplitude 5mm, Frequenz 20 Hz) ein signifikant besseres Kraftverhalten der Knieextensoren in der Experimentalgruppe festgestellt werden. Die Autoren diskutieren eine vibrationsbedingte Verringerung der präsynaptischen bzw. der postsynaptischen Hemmung, die zu einer vermehrten Aktivierung motorischer Einheiten führen (Tihanyi, 2007).

Die Anwendung von WBV bei Schlaganfallpatienten beeinflusst die Muskelkraft sowohl des paretischen, als auch des gesunden Beines (Tihanyi et al., 2010).

Bei Patienten mit spinalen Läsionen konnten nach Übertragung von Vibrationsreizen von 20 bis 60 Hz auf die Muskelgruppen der unteren Extremität unter einer Körpergewichtsentlastung rhythmische Schreitbewegungen ausgelöst werden (Gurfinkel et al., 1998).

In einer Längsschnittstudie bei Patienten mit spinalen Läsionen, die über Zeiträume von 8-16 Wochen mit niederfrequenten (4-6 Hz) und mit Rauscheinflüssen überlagerten Mechano-Oszillationen stimuliert wurden (2-3 Trainingseinheiten/Woche zu jeweils 5 bis 10 Serien à 60 Sekunden), zeigten sich sowohl Anpassungen im Reflexmuster als auch in der Bewegungsleistung. Weitgehend unabhängig von Läsionshöhe und -umfang der Patienten konnte zu Beginn des Trainings die Auslösung von einfachen Reflexabfolgen in verschiedenen Muskelgruppen der unteren Extremität beobachtet werden. Im weiteren Verlauf kam es zu einer deutlichen Zunahme der Reflexstärke- bei gleichzeitig reduzierter Spastizität (Haas und Schmidtbleicher, 2007).

3. Zielsetzung der Arbeit

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die wichtigsten Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität gehen mit einer Einschränkung der Motorik und der Lebensqualität einher (siehe Kapitel 2). In dieser Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob die Ganzkörpervibrationstherapie zu einer Verbesserung der motorischen Parkinson-Symptome gemessen im UDPRS_{III} führt (Primäres Zielkriterium), und ob die einzelnen UPDRS subscores positiv beeinflusst werden (sekundärer Zielkriterium). Zudem sollen unerwünschte Nebenwirkungen systematisch erfasst werden.

4. Methoden und Probanden

4.1 Methoden

Zu Beginn wurden alle Patienten über den Ablauf, den Aufbau, das Ziel und die Konditionen der Untersuchungen aufgeklärt.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Untersuchungen wurden von der Ethik-Kommission der Universität Bonn, Nr. 134/08 genehmigt und wurden im Einklang mit dem Protokoll und den unten genannten Vorschriften und Gesetzen durchgeführt: Deklaration von Helsinki (Edinburgh, Scotland, Oktober 2000), Medizinproduktgesetz (MPG), Good-Clinical-Practice-Verordnung (GCP), ICH (International Conference on Harmonisation, Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte.

Zur Validierung der Effekte einer SRT wurde eine doppel-blind, prospektive Phase III Studie durchgeführt, wobei die sham-Gruppe/Kontrollgruppe einer sham-Behandlung unterzogen wurde.

4.2 Probanden

An der vorliegenden Studien nahmen 36 (6 weiblich, 30 männlich) Patienten mit gesicherter Diagnose eines IPS teil. Die Diagnose des IPS wurde gemäß den Diagnosekriterien von erfahrenen Neurologen gestellt. Alle Patienten befanden sich in einem Krankheitsstadium zwischen 1-4 nach Hoehn & Yahr. Die Probanden wurden entsprechend der Ein- bzw. Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 3 und 4) aus dem stationären und ambulanten Patientenkollektiv der Poliklinik und Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Bonn und des Neurologischen Rehabilitationszentrums Godeshöhe in Bonn-Bad Godesberg rekrutiert.

Einschlusskriterien

- Patienten zwischen 45 und 85 Jahren
 - Patienten, die selbstständig in der Lage sind, Sinn und Tragweite der klinischen Prüfung zu verstehen und schriftlich in die Prüfungsteilnahme einzuwilligen
 - Ambulante und stationäre Patienten mit IPS und Vorliegen einer Gangunsicherheit und/oder Instabilität, die sich im „ON“ befinden
-

Tab. 4: Zusammenstellung der Einschlusskriterien für die Teilnahme der Probanden

Ausschlusskriterien:

- Sekundäre Parkinson-Syndrome
 - Atypische Parkinson-Syndrome
 - Schwere Gelenkerkrankungen
 - Muskelerkrankungen
 - Polyneuropathie
 - Plegie in den unteren Extremitäten
 - Andere Erkrankungen außer Morbus Parkinson, die eine Gleichgewichtsstörung bedingen
 - Andere Erkrankung außer Morbus Parkinson, die eine Gangstörung bedingen
 - Erkrankung, die das Stehen auf dem Gerät unmöglich machen
 - Wechsel der medikamentösen Therapie innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn
 - Akute Systemerkrankung, die eine Teilnahme unmöglich machen (z.B. fieberhafter Infekt, symptomatische Nephrolithiasis)
-

Tab. 5: Zusammenstellung der Ausschlusskriterien für die Teilnahme der Probanden. Alle Probanden wurden blockrandomisiert nach dem Schema AAABBBAAABBB einer verum- (18 Patienten) oder einer sham-Gruppe (17 Patienten) zugeteilt (A= verum, B= sham), die ersten drei Patienten gehörten der verum-Gruppe, die nächsten drei Patienten der sham-Gruppe an usw.. Alle Patienten waren selbstständig in der Lage den Sinn und die Tragweite der klinischen Prüfung zu verstehen und haben schriftlich in die Prüfungsteilnahme eingewilligt.

4.2.1 Gerät

Als Prüfgerät wurde das SRT-Gerät (Handelsname „SR“-Zeptor, Hersteller: human medical GmbH, Frankfurt) verwendet. Dabei handelt es sich um ein Gerät der 1. Generation, das im Gegensatz zur 2. Generation nicht über eine zusätzliche noise-Funktion verfügt.



Abb. 3: Bild des SR-Zeptors (Foto: Patrick Schricker, Hennef)

Das Gerät besteht aus zwei Fußplatten auf denen der Patient während der Therapie steht. Diese beiden Fußplatten bewegen sich variabel in allen Richtungen des Raumes (vor/zurück, nach oben/unten und rechts/links). Die Bewegungen der Platten sind

stochastisch-randomisiert. Die Grundfrequenz variiert dabei ständig innerhalb bestimmter Grenzen (Randomisierung).

Stochastisch bedeutet, dass gleichzeitig die Grundfrequenz zusätzlichen Störeinflüssen (noise) unterliegt und so gestört bzw. überlagert wird.

4.2.2 Versuchsverlauf und Untersuchung

Die Probanden aus beiden Gruppen (sham und verum) wurden innerhalb von fünf aufeinander folgenden Tagen (Montag bis Freitag) an drei Tagen (Montag, Mittwoch und Freitag) einer SRT unterzogen, wobei die Behandlung für jeden Patienten einzeln und zu gleichen Tageszeiten stattfand. An jedem Tag wurde die SRT jeweils in fünf Einheiten zu je 60 Sekunden mit einer Pause von 60 Sekunden zwischen den Einheiten durchgeführt. Die Patienten trugen während der Behandlung Schuhe und standen mit beiden Füßen mit leicht angewinkelten Knien auf den beiden Fußplatten des Gerätes. Die Parkinson-Medikation wurde während der Studie nicht verändert, die Probanden befanden sich im ON.

Für die verum-Gruppe wurden Geräteeinstellungen von 6-7 Hz gewählt.

Für die sham-Gruppe erfolgte die Behandlung mit der kleinsten einstellbaren Frequenz (1 Hz) am SR-Zeptor (Human Mobility, Deutschland).

Die Untersuchung der Patienten erfolgte durch klinische Prüfung der Motorik anhand des UPDRS, Teil III (Items: 18. Sprache, 19. Gesichtsausdruck, 20. Ruhetremor, 21. Aktions-oder Haltungstremor der Hände, 22. Rigidität, 23. Fingerklopfen, 24. Handbewegungen, 25. Rasch wechselnde Supinations- und Pronationsbewegungen der Hände, 26. Agilität der Beine, 27. Aufstehen vom Stuhl, 28. Stand, 29. Gang, 30. Stand/Haltung, 31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers) sowie der Hoehn & Yahr Skala (UPDRSIII, siehe Anhang, Hoehn & Yahr Skala, siehe Kapitel 2.3.).

Jeder Patient wurde vor Start der Therapie, 15 Minuten nach der ersten Sitzung SRT und 15 Minuten nach der letzten Sitzung SRT klinisch anhand des UPDRS, Teil III untersucht. Dabei wurde die Gesamtpunktzahl, als auch die Punktzahl für jeden einzelnen Unterpunkt des UPDRS_{III} und die zusammenhängenden Unterpunkte Sprache und Gesichtsausdruck (Item 18 und 19), Tremor (Item 20 und 21), Bradykinesie (Item

23-26, 31), festgehalten. Die zu den drei Untersuchungszeitpunkten erhobenen Punktzahlen für den UPDRS_{III} werden wie folgt bezeichnet:

UPDRS_{III} prä: Vor der ersten Behandlung mit SRT (Tag 1)

UPDRS_{III} post 1: Nach der ersten SRT-Behandlung (Tag 1)

UPDRS_{III} post 2: Nach der letzten Behandlung mit SRT (Tag 5)

Tag 1	Tag 3	Tag 5
UDPRS _{III} prä		
SRT	SRT	SRT
UPDRS _{III} post 1		UDPRS _{III} post 2

Tab. 6: Studiendesign. Die Probanden erhielten dreimalig eine Behandlung mit Stochastischer Resonanz (SRT). Die neurologische Untersuchung mittels Teil III des UPDRS (Unified Parkinson Rating Scale) fand vor (UDPRS_{III} prä), nach der ersten Behandlung (UPDRS_{III} post 1), sowie nach der letzten Behandlung (UDPRS_{III} post 2) statt.

4.2.3 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Datenanalyse erfolgte mit Windows Excel, als statistischer Test wurden ANOVA (Einfaktorielle Varianzanalyse) und der T-Test (Paarvergleichstest) verwendet. Die Auswahl der statistischen Tests folgte der Empfehlung der statistischen Beratung im Rahmen des Ethikantrages. Es wurden die erhobenen UPDRS_{III}-Werte (prä, post 1 und post 2) miteinander verglichen. Die Auswertung erfolgte mittels Vergleich innerhalb der beiden Gruppen (sham-Gruppe und verum-Gruppe) (withingroup analysis) sowie durch Vergleich der beiden Gruppen untereinander (intergroup analysis).

Der Vergleich der Daten innerhalb einer Gruppe (withingroup analysis) erfolgte mittels EXCEL (Zweistichproben T-Test bei abhängigen Stichproben, Paarvergleichstest). Dabei wurden die erhobenen Werte für den UPDRS_{III} vor der ersten Behandlung mit SRT (prä) mit den Werten nach der ersten (post 1) und nach der letzten Behandlung mit SRT (post 2) verglichen.

Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt.

Der Vergleich der Daten der beiden Gruppen untereinander (intergroup analysis) erfolgte mittels ANOVA.

Auch hier wurden die UPDRS_{III} Werte prä, post 1 und post 2 miteinander verglichen und die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Das Signifikanzniveau für den UPDRS_{III} (Gesamtpunktzahl des UPDRS_{III}) lag bei $p < 0,05$. Für die einzelnen UPDRS_{III}- Unterpunkte wandten wir die Bonferroni-Korrektur an. Hieraus resultierte ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$.

Zudem wurde der prozentuale Anteil der Probanden bzw. responder errechnet. Als responder wurde die Besserung um 20 % im UPDRS_{III} von Tag 1 zu Tag 5 für den jeweiligen Unterpunkt definiert. Als statistischer Test wurde der exakte Fisher-Test angewendet.

5. Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Von insgesamt 36 Patienten gehörten 17 der sham-Gruppe und 19 Patienten der verum-Gruppe an. Ein 77 Jahre alter, männlicher Patient brach auf Grund von Schmerzen im Knie am dritten Tag seine Teilnahme an der Studie ab (drop out), sodass insgesamt die Ergebnisse von 35 Probanden, 17 aus der sham- und 18 aus der verum-Gruppe analysiert wurden.

Die sham-Gruppe setzte sich aus 14 Männern (82 %) und 3 Frauen (18 %) zusammen. In der verum-Gruppe waren es 15 Männer (78 %) und vier Frauen (22 %). Das durchschnittliche Alter betrug 68,6 Jahre ($\pm 4,04$) in der sham-Gruppe und $70,1 \pm 4,27$ in der verum-Gruppe. Das Krankheitsstadium nach Hoehn & Yahr lag in der sham-Gruppe durchschnittlich bei $2,5 \pm 0,4$, in der verum-Gruppe bei $2,8 \pm 0,4$, wobei kein Proband sich im Stadium 4 nach Hoehn & Yahr befand (siehe Tabelle 6). Die durchschnittliche Punktzahl des UPDRS_{III} lag in der sham-Gruppe bei $23,12 \pm 10,28$, in der verum-Gruppe bei $26,94 \pm 10,2$, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist.

Der sham-Gruppe gehörte ein Patient im Stadium 1 nach Hoehn & Yahr, 15 Patienten im Stadium 2, und ein Patient im Stadium 3 nach Hoehn & Yahr an. Kein Patient aus der sham-Gruppe befand sich in Stadium 4.

Die verum-Gruppe setzte sich aus vier Patienten im Stadium 1 nach Hoehn & Yahr, 11 Patienten im Stadium 2 und drei Patienten im Stadium 3 zusammen. Kein Patient befand sich in Stadium 4 nach Hoehn & Yahr.

	verum-Gruppe	sham-Gruppe
Männlich	15	14
Weiblich	4	3
Alter (Jahre)	70,1 ± 4,27	68,6 ± 4,04
Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr	2,76 ± 0,4	2,47 ± 0,4
UPDRS _{III}	26,94 ± 10,2 (n.s.)	23,12 ± 10,28

Tab. 7: Zusammenfassung der Merkmale der Probanden zu Beginn der Studie in der verum-Gruppe und in der sham-Gruppe, n.s.= nicht signifikant

5.2 Within group analysis

In der verum-Gruppe wurden die größten Verbesserungen der UPDRS_{III} Gesamtpunktzahl bei Probanden im Krankheitsstadium 3 nach Hoehn & Yahr beobachtet (Verbesserungen des Gesamt-UPDRS_{III} um 29,31 %), bei den Probanden im Krankheitsstadium 2 nach Hoehn & Yahr verbesserte sich der UPDRS_{III}-Gesamtwert um 27,6%, bei Probanden im Stadium 1 um 22,6 %.

Insgesamt verbesserte sich der UPDRS_{III} in der verum-Gruppe von Tag 1 (prä) zu Tag 5 (post 2) von im Durchschnitt 1,74 Punkte auf 1,33 Punkte signifikant um 26,7 % ($p= 0,028$), Abbildung 4.

5.2.1 Sprache und Gesichtsausdruck (Item 18 und 19)

Die UPDRS_{III}-Werte in der verum-Gruppe für die Sprache und den Gesichtsausdruck verbesserten sich nach der Behandlung mit SRT bei 41 % der Probanden von im Mittel

2,7 Punkten auf 2,4 Punkte. Diese Verbesserungen waren nicht signifikant ($p= 0,36$), Abbildung 3.

In der sham-behandelten Gruppe wurden Verbesserungen bei 39 % der Probanden untersucht. Diese besserten sich von im Mittel von 2,49 auf 2,29 Punkte ($p= 0,42$), Abbildung 4.

5.2.2 Tremor (Item 20 und 21)

Der Tremor (Item 20 und 21) verbesserte sich bei 50 % der Probanden (responder) aus der verum-Gruppe ($p= 0,075$, exakter Fisher-Test, siehe Tabelle 8). Im Mittel konnte eine Verbesserung von 3,2 auf 1,9 Punkte ($p= 0,027$) beobachtet werden, Abbildung 3. Die mittleren UPDRS_{III}-Werte für den Tremor der Hände erhöhten sich in der sham-Gruppe im Mittel von 1,82 auf 1,88, Abbildung 4.

5.2.3. Rigidität (Item 22)

Verbesserungen der Rigidität wurden bei 39 % der Probanden aus der verum-Gruppe untersucht. In der sham-Gruppe wurde keine Verbesserung beobachtet.

Die mittleren Werte für die Rigidität verbesserten sich in der verum-Gruppe nicht signifikant von im Mittel 1,9 auf 1,6 Punkte ($P= 0,19$), Abbildung 3. In der sham-Gruppe erhöhten sich die Werte von im Mittel 1,88 auf 2,18 Punkte, Abbildung 4.

5.2.4 Aufstehen vom Stuhl (Item 27)

Das Aufstehen vom Stuhl verbesserte sich in der verum-Gruppe bei 28 % der Probanden und bei 18 % der Probanden aus der sham-Gruppe. Die mittleren UPDRS_{III}-Werte für das Aufstehen vom Stuhl verbesserten sich in der verum-Gruppe nicht signifikant von im Mittel 0,8 auf 0,7 Punkte ($p= 0,5$), Abbildung 3.

Die mittleren UPDRS_{III}-Werte für das Aufstehen vom Stuhl blieben in der sham-Gruppe im Mittel bei 0,71 Punkten unverändert, Abbildung 4.

5.2.5 Stand/Haltung (Item 28)

Der Stand verbesserte sich bei 39 % der Probanden aus der verum-Gruppe. In der sham Gruppe konnte keine Verbesserung beobachtet werden.

Die mittleren UPDRS_{III}-Werte für den Stand verbesserten sich in der verum-Gruppe nicht signifikant von im Mittel 1,2 auf 0,9 Punkte ($P= 0,16$), Abbildung 3.

Die mittleren UPDRS_{III}-Werte für die Haltung erhöhten sich in der sham-Gruppe im Mittel von 1 auf 1,12 Punkte, Abbildung 4.

5.2.6 Gang (Item 29)

Der Gang verbesserte sich in der verum-Gruppe bei 39 % der Probanden, in der sham-Gruppe kam es nicht zu einer Verschlechterung des Ganges.

Die mittleren UPDRS_{III}-Werte für den Gang verbesserten sich in der verum-Gruppe nicht signifikant von im Mittel 1,4 auf 1,1 Punkte ($P= 0,26$). Die mittleren UPDRS_{III}-Werte für den Gang erhöhten sich in der sham-Gruppe im Mittel von 1,06 auf 1,29 Punkte, Abbildung 4.

5.2.7 Posturale Stabilität (Item 30)

Die posturale Stabilität verbesserte sich in der verum-Gruppe bei 44 % der Probanden ($p= 0,0029$, exakter Fisher-Test), siehe Tabelle 8. In der sham-Gruppe wurden keine Verbesserung gesehen.

Die mittleren UPDRS_{III}-Werte für die posturale Stabilität verbesserten sich in der verum-Gruppe von im Mittel 1,4 auf 1,1 Punkte ($p= 0,048$), Abbildung 3. Die Werte für die posturale Stabilität erhöhten in der sham-Gruppe im Mittel von 0,94 auf 1,18 Punkte, Abbildung 4.

5.2.8 Bradykinesie insgesamt (Item 23-26,31)

Die Bradykinesie insgesamt (Item 23-26,31) verbesserte sich in der verum-Gruppe bei 78% der Probanden ($p= 0,00002$, exakter Fisher-Test), siehe Tabelle 8. In der sham-Gruppe konnten Verbesserungen nicht beobachtet werden.

Die mittleren UPDRS_{III}-Werte für die Bradykinesie insgesamt verbesserten sich in der verum-Gruppe signifikant von im Mittel 14,17 auf 10,28 Punkte ($p= 0,0007$), Abbildung 3. Die UPDRS_{III}-Werte für die Bradykinesie erhöhten sich in der sham-Gruppe im Mittel von 14,18 auf 14,71 Punkte, Abbildung 4.

Withingroup analysis verum-Gruppe

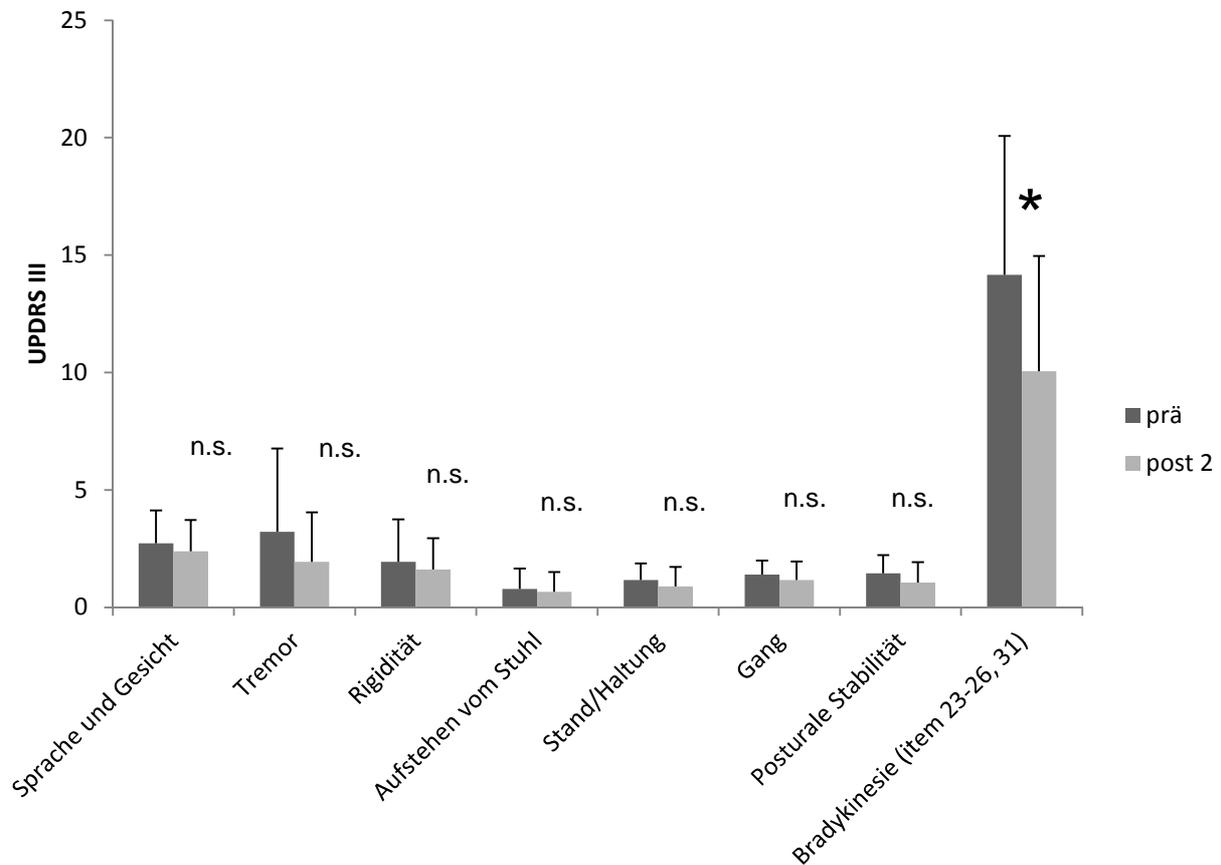


Abb. 4: Effekte der SRT in der verum-Gruppe. Für die Bradykinesie (Item 23-26,31) konnte eine signifikante Verbesserung im Vergleich der untersuchten UPDRS_{III}-Werte an Tag 1 vor der Behandlung mit SRT (prä) und an Tag 5 nach dreimaliger Behandlung mit SRT (post 2) identifiziert werden ($p < 0,01$). Keine signifikante Änderung der UPDRS_{III}-Werte für die Unterpunkte Sprache und Gesicht, Tremor, Rigidität, Aufstehen vom Stuhl, Stand/Haltung, Gang und posturale Stabilität. *: signifikant, T: Standardabweichung

Withingroup analysis sham-Gruppe

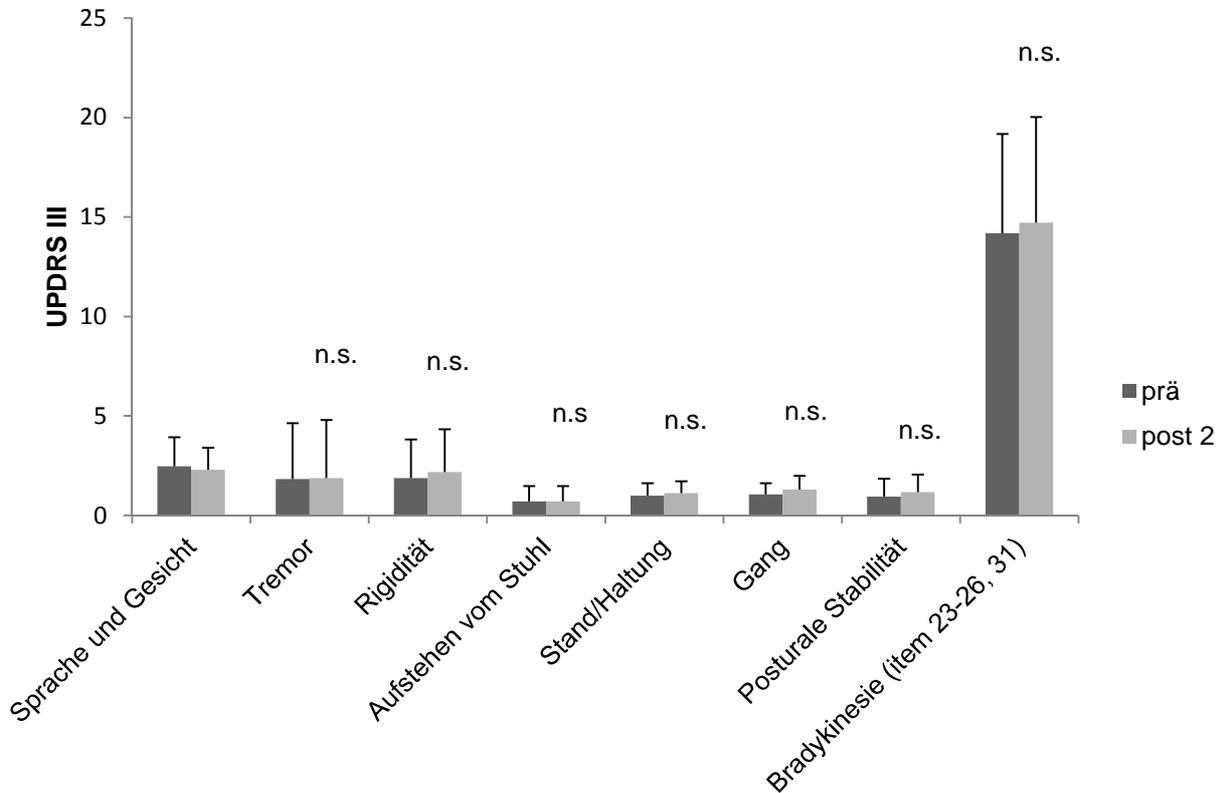


Abb. 5: Effekte der SRT in der sham-Gruppe. Keine signifikanten Änderungen oder Verbesserungen im Vergleich der UPDRS_{III}-Werte von Tag 1, vor der ersten Behandlung mit SRT (prä) zu Tag 5, nach dreimaliger Behandlung mit SRT (post 2) für die Unterpunkte Sprache und Gesicht, Tremor, Rigidität, Aufstehen vom Stuhl, Stand/Haltung, Gang, posturale Stabilität und die Bradykinesie (Item 23-26, 31) ($p > 0,01$). N.s.= nicht signifikant

UPDRS _{III}	Tag 1	p	Tag 5	p
Sprache und Gesicht	+0,05 ± 0,53	0,66	-0,2 ± 1,00	0,36
Tremor	-1,6 ± 2,03	0,033	-0,2 ± 1,00	0,027
Rigidität	-0,4 ± 0,8	0,041	-0,2 ± 1,00	0,19
Aufstehen vom Stuhl	-0,16 ± 0,62	0,26	0,11 ± 0,67	0,49
Stand/Haltung	-0,11 ± 0,47	0,33	-0,22 ± 0,64	0,16
Gang	-0,11 ± 0,47	0,57	-0,16 ± 0,61	0,26
Posturale Stabilität	-0,38 ± 0,84	0,068	0,38 ± 0,77	0,048
Bradykinesie insgesamt (item 23-26, 31)	-2,8 ± 2,79	0,005	-3,9 ± 3,20	0,0007

Tab. 8: Veränderungen des UPDRS_{III} nach einer Behandlung mit SRT (Tag 1) und nach drei Behandlungen mit Stochastischer Resonanz Therapie (Tag 5) und die zugehörigen p-Werte (p-Werte aus dem Paarvergleichstest, withingroup-analysis). Der Unterpunkt „Tremor“ setzt sich aus den zusammenhängenden Unterpunkten Ruhe- und Haltetremor (Item 20 und 21) zusammen. „Bradykinesie insgesamt“ setzt sich aus Item 23-26 und Item 31 zusammen. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,01$.

item	verum-Gruppe (n= 18)	sham-Gruppe (n= 17)
Sprache und Gesicht	39 % (7 von 18)	41 % (7 von 17)
Tremor	50 % (9 von 18)	18 % (3 von 17)
Rigidität	39 % (7 von 18)	0
Haltung	39 % (7 von 18)	0
Gang	39 % (7 von 18)	0
Stabilität	44 % (8 von 18)	0
Bradykinesie	78 % (14 von 18)	0
insgesamt (item 23-26, 31)		

Tab. 9: Prozentualer Anteil der responder in der verum- und in der sham-Gruppe für die einzelnen Items des UPDRSIII an Tag 5. Als responder wurden Probanden gesehen, die im Vergleich der zwischen Tag 1 und Tag 5 Verbesserungen von über 20 % im UPDRS_{III} erzielten. Unter Anwendung des exakten Fisher Tests ergaben sich signifikante Veränderungen für die Bradykinesie ($p= 0,00002$) und für die posturale Stabilität ($p= 0,0029$), Tremor ($p= 0,075$).

5.3 Inter group analysis

Die UPDRS_{III}-Werte der verum-behandelten Gruppe an Tag 5 wurden mit den Werten der sham-behandelten Gruppe für den UPDRS_{III} (Gesamtpunktzahl) und jeden einzelnen Untersuchungspunkt (Item) verglichen.

5.3.1 Sprache und Gesichtsausdruck (Item 18 und 19)

Die UPDRS_{III}-Werte für den Gesichtsausdruck in der verum-Gruppe lagen an Tag 5 im Mittel höher als in der sham-behandelten Gruppe bei 2,39 Punkten, während in der sham-behandelten Gruppe der mittlere Punktwert bei 2,29 Punkten lag. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p= 0,82$), Abbildung 6.

5.3.2 Tremor (Item 20 und 21)

Die UPDRS_{III}-Werte für den Tremor in der verum-Gruppe lagen an Tag 5 im Mittel bei 1,94 Punkten, während in der sham-behandelten Gruppe der mittlere Punktwert bei 1,88 Punkten lag. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p= 0,94$), Abbildung 6.

5.3.3 Rigidität (Item 22)

Die UPDRS_{III}-Werte in der verum-Gruppe für die Rigidität lagen an Tag 5 im Mittel bei 1,61 Punkten, während in der sham-behandelten Gruppe der mittlere Punktwert bei 2,18 Punkten lag. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p= 0,35$), Abbildung 6.

5.3.4 Aufstehen vom Stuhl (Item 27)

Die UPDRS_{III}-Werte in der verum-Gruppe für das Aufstehen vom Stuhl lagen an Tag 5 im Mittel bei 0,67 Punkten, während in der sham-behandelten Gruppe der mittlere Punktwert bei 0,71 Punkten lag. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p= 0,89$), Abbildung 6.

5.3.5 Stand (Item 28)

Die UPDRS_{III}-Werte in der verum-Gruppe für den Stand lagen an Tag 5 im Mittel bei 0,83 Punkten, während in der sham-behandelten Gruppe der mittlere Punktwert bei 1,12 Punkten lag. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p= 0,24$), Abbildung 6.

5.3.6 Gang (Item 29)

Die UPDRS_{III}-Werte in der verum-Gruppe für den Gang lagen an Tag 5 im Mittel bei 1,1 Punkten, während in der sham-behandelten Gruppe der mittlere Punktwert bei 1,29 Punkten lag. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p= 0,35$), Abbildung 6.

5.3.7 Posturale Stabilität (Item 30)

Die UPDRS_{III}-Werte in der verum-Gruppe für die posturale Stabilität lagen an Tag 5 im Mittel bei 1,1 Punkten, während in der sham-behandelten Gruppe der mittlere Punktwert bei 1,18 Punkten lag. Dieser Unterschied ist signifikant ($p= 0,0015$), Abbildung 6.

5.3.8 Bradykinesie insgesamt (Item 23-26,31)

Die UPDRS_{III}-Werte in der verum-Gruppe für die Bradykinesie insgesamt (Item 23-26 und Item 31) lagen an Tag 5 im Mittel bei 10,1 Punkten, während in der sham-behandelten Gruppe der mittlere Punktwert bei 14,71 Punkten lag. Dieser Unterschied ist signifikant ($p= 0,01$), Abbildung 6.

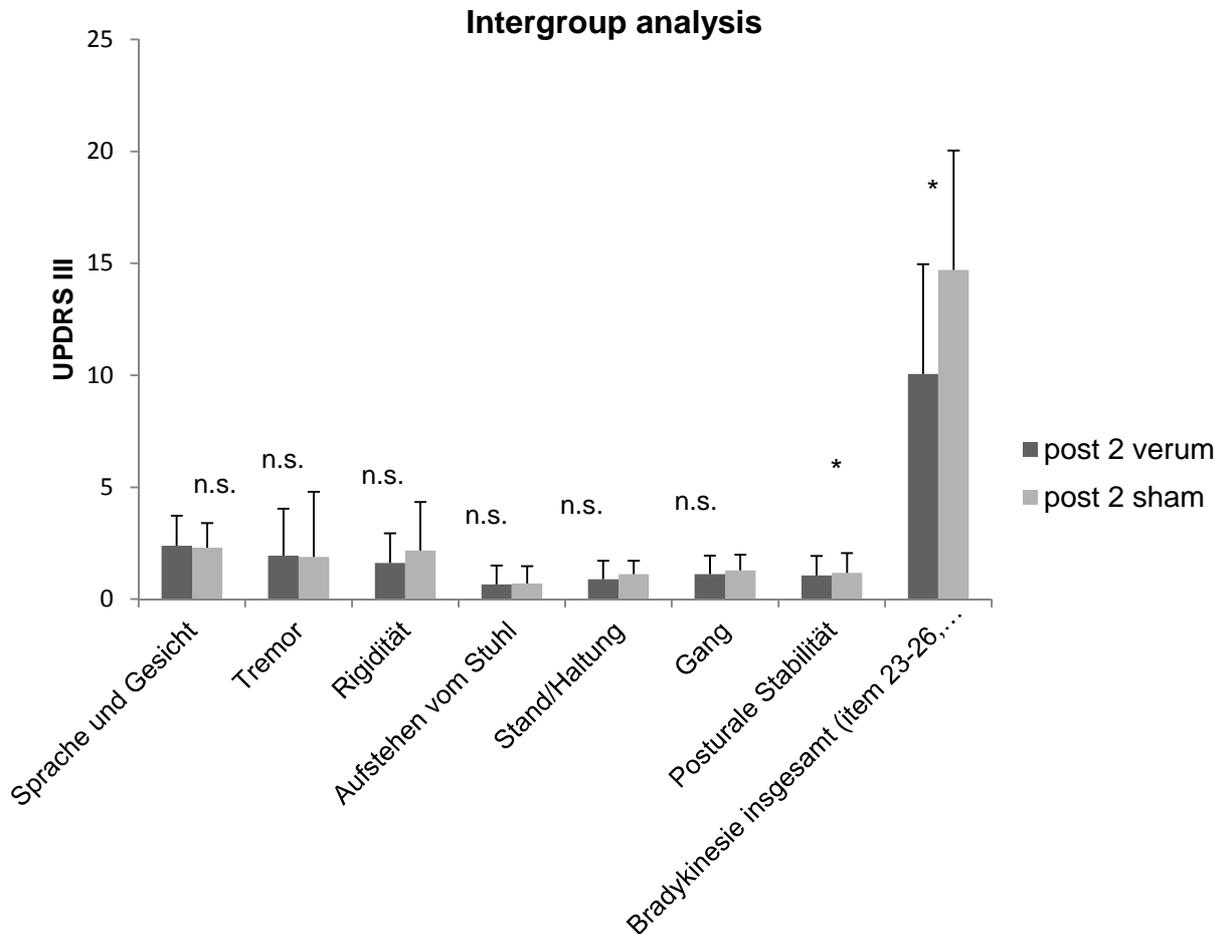


Abb. 6: Intergroup analysis. Vergleich der Effekte der SRT an Tag 5 in der verum-Gruppe (post 2 verum) mit den Effekten an Tag 5 in der sham-Gruppe (post 2 sham). Signifikante Änderungen für die Bradykinesie ($p=0,01$) und die posturale Stabilität ($p=0,0015$). Keine signifikanten Änderungen für die Unterpunkte Sprache und Gesicht, Tremor, Rigidität, Aufstehen vom Stuhl, Stand/Haltung und den Gang ($p>0,01$). N.s.= nicht signifikant. *: signifikant.

5.4 Vergleich des Gesamt-UPDRSIII zwischen der verum- und der sham-behandelten Gruppe

In der sham-Gruppe konnten keine Verbesserungen des UPDRS_{III} identifiziert werden. Die mittleren UPDRS_{III}-Werte in der sham-Gruppe lagen vor Behandlung (prä sham) bei 23,41 Punkten, nach der ersten Behandlung (post 1 sham) bei 24,06 Punkten und nach der letzten Behandlung an Tag 5 (post 2 sham) bei 24,41 Punkten, Abbildung 7.

In der verum-Gruppe wurden Verbesserungen bei 26,7 % der Probanden gesehen.

Im Mittel waren es in der verum-Gruppe vor der ersten Behandlung an Tag 1 (prä verum) 26,8 Punkte, nach der ersten Behandlung an Tag 1 (post 1 verum) 21,7 Punkte, nach der letzten Behandlung an Tag 5 (post 2 verum) 19,6 Punkte.

In der withingroup Analyse sind die Verbesserungen in der verum-Gruppe für den UPDRS_{III} signifikant, $p= 0,028$, Abbildung 6.

Im Vergleich der Gesamt-UPDRS_{III}-Werte der sham-Gruppe mit der verum-Gruppe (intergroup analysis) ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p= 0,097$), Abbildung 6.

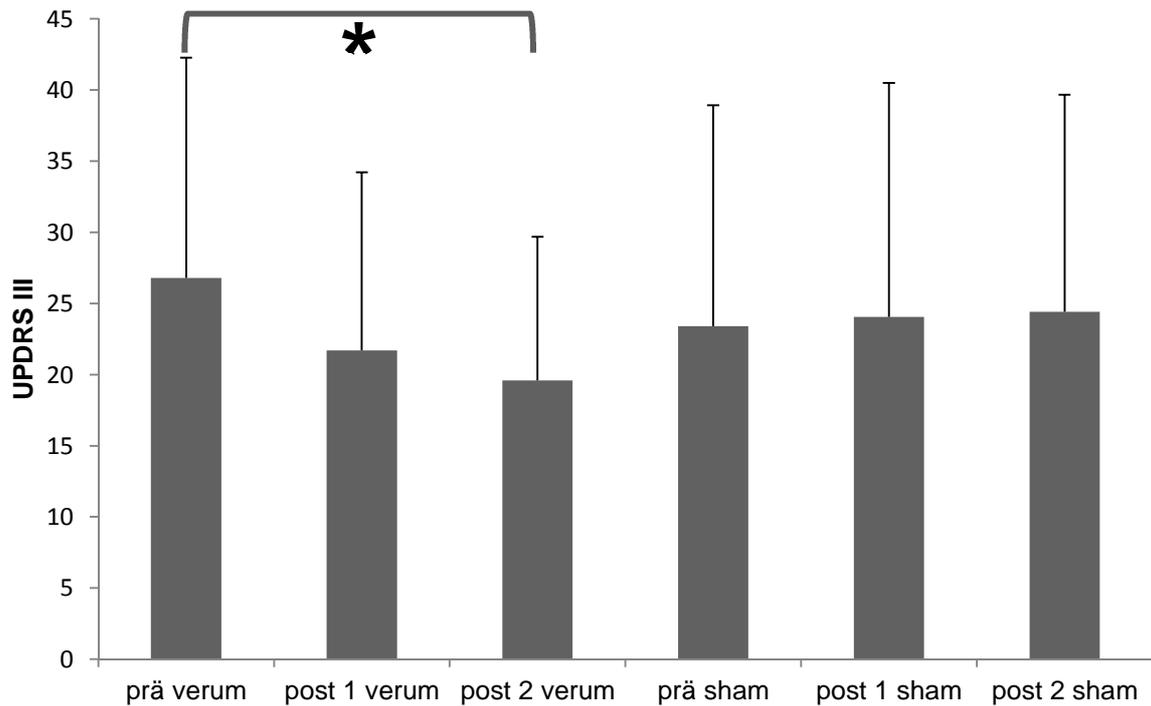


Abb. 7: Effekte der SRT in der verum- und in der sham-Gruppe. Gesamt UPDRS_{III} in der verum- und in der sham-Gruppe an Tag 1 vor der Behandlung mit SRT (prä), nach einer Behandlung mit SRT (post 1) und nach insgesamt 3 Behandlungen mit SRT an Tag 5 (post 2). Signifikante Verbesserung (*) des Gesamtpunktwertes des UPDRS_{III} ergaben sich für die verum-Gruppe im Vergleich von Tag 1 (prä verum) zu Tag 5 (post 2 verum), $p= 0,0028$. Keine signifikanten Änderungen in der sham-Gruppe. Keine signifikante Änderung im Vergleich der UPDRS_{III} -Werte der sham-Gruppe mit der verum-Gruppe an Tag 5 (post 2), $p= 0,097$. *: signifikant, T: Standardabweichung

6. Diskussion

6.1 Ergebnisse

Zur Klärung der Frage welchen Einfluss eine Stochastische Resonanz-Therapie (SRT) auf die motorischen Symptome des Idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) vermittelt, wurden in der vorliegenden Arbeit die Effekte der SRT bei insgesamt 36 Patienten mit IPS in einer doppelt-blinden, block-randomisierten, sham-kontrollierten Studie untersucht.

Nach einer Behandlung mit SRT an drei Tagen kam es zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Symptomatik (gemessen mittels UPDRS_{III}) in der Experimentalgruppe, während sich in der sham-Gruppe keinerlei signifikante Veränderung der motorischen Symptomatik in den UPDRS_{III} –Unterpunkten zeigte (withingroup analysis). Diese signifikante Verbesserung des UPDRS_{III} in der Experimentalgruppe konnte in der withingroup analysis festgestellt werden, allerdings nicht in der intergroup analysis. Eine signifikante Anzahl an respondern wurde ausschließlich in der Experimentalgruppe für die motorischen Symptome Bradykinesie und posturale Stabilität identifiziert, während es in der sham-Gruppe zu keiner Verbesserung dieser Symptome kam.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Stochastische Resonanz-Therapie zu einer Verbesserung der motorischen Parkinson-Symptome gemessen mittels des UDPRS_{III}-Gesamtscores führt (primäres Zielkriterium) und gleichzeitig die Symptome Bradykinesie und posturale Stabilität (gemessen im UPDRS_{III}) positiv beeinflusst (sekundäres Zielkriterium). Der Tremor verbesserte sich tendenziell, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen ($p=0,027$).

Dabei haben Patienten im Krankheitsstadium 3 nach Hoehn und Yahr die größten Erfolge erzielt (29,31 % im UPDRS_{III}), Patienten im Stadium 2 verbesserten sich um 27,6% und Patienten im Stadium 1 um 22,6 %.

6.2 Vergleich mit anderen Studien

Den untersuchten Effekten der vorliegenden Arbeit stehen die Ergebnisse der Studie einer spanischen Arbeitsgruppe entgegen (Arias et al., 2008). Dabei wurden in einer doppel-blind, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie Verbesserungen im UPDRS_{III} und den Messungen verschiedener Gang- und Standparameter sowohl in der vibrationsbehandelten, als auch in der Placebo-Gruppe gefunden, die jedoch in beiden Gruppen nicht das Signifikanzniveau erreichten. Die Veränderungen in beiden Gruppen wurden durch einen Placebo-Effekt der Ganzkörpervibrationen auf motorische Symptome erklärt.

Allerdings wurden von Arias et al. nicht stochastische Vibrationen verwendet (Frequenz: 6Hz), während in der vorliegenden Arbeit die Experimentalgruppe mit stochastisch randomisierten Ganzkörpervibrationen behandelt wurde. Dies könnte ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein.

Wie bei Goetz et al. beschrieben, sind während eines langen Zeitraums (6 Monate) alle motorischen Störungen des IPS durch Placebos beeinflussbar, insbesondere die Bradykinesie und die Rigidity. Die Auswertung verschiedener Studien ergab einen durchschnittlichen Anteil an Placebo-respondern von 17 %. Dabei spielen das Geschlecht, das Alter, die Schwere, als auch die Dauer der Erkrankung keine Rolle (Goetz et al., 2000; Goetz et al., 2008).

In der vorliegenden Studie jedoch, konnte ein Placebo-Effekt nicht beobachtet werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen signifikante Verbesserungen ausschließlich in der Verum-Gruppe. In der sham-Gruppe konnte keinerlei signifikante Verbesserung des UPDRS_{III} gesehen werden.

In der vorliegenden Studie wurden Verbesserungen als solche gewertet, wenn sich die einzelnen Items des UPDRS_{III} um 20 % gegenüber dem Ausgangswert verbessert haben. Goetz et al. hingegen empfehlen Verbesserungen erst ab 50% Verbesserung im Vergleich zur baseline als solche zu werten.

Eine weitere Arbeit der selben Forschungsgruppe (Chouza et al., 2011) stützt die These eines Placebo-Effekts der Ganzkörpervibrationen. Im Vergleich mit einer Placebo-Gruppe konnten keine signifikanten Effekte einer einmaligen (5x1 Minute, jeweils 1 Minute Pause) Ganzkörpervibrationsbehandlung auch bei verschiedenen Frequenzen

(3 Hz, 6 Hz; 9 Hz) in zwei Tests (functional-reach und Time-up-and-go test) gemessen werden. Jedoch wurden auch hier nicht-stochastische Vibrationen appliziert und gezeigt, dass diese einen Placebo-Effekt generieren können. Grundsätzlich stellen Placebo-Effekte keinen Malus einer Therapie dar. Der starke Placebo-Effekt kann im klinischen Alltag sogar zum Nutzen des Patienten eingesetzt werden. Dies ist insbesondere beim IPS von Interesse, da es hier zu einer Aktivierung des nigrostriatalen Systems kommt (Arias et al., 2009; de la Fuente-Fernández et al., 2002; de la Fuente-Fernández et al., 2007).

Indes konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie unter Verwendung ebenfalls nicht stochastischer Ganzkörpervibrationen bei IPS-Patienten von Ebersbach et al. eine Besserungen des Gleichgewichts und der Gangparameter untersucht werden, die auch im follow-up vier Wochen nach der Behandlung noch messbar war (Ebersbach et al, 2008). Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die einem konventionellen Training des Gleichgewichts unterzogen wurde, zeigte in dieser Studie keine signifikante Überlegenheit der Vibrationsbehandlung. Auch hier wurde kein Vergleich zu einer sham-behandelten Gruppe gezogen. Jedoch konnte gezeigt werden, dass nicht-stochastische Vibrationen einen Effekt auf die motorische Symptomatik beim IPS haben. Ob dieser Effekt einen Placebo-Effekt, oder einen tatsächlichen Effekt der nicht-stochastischen Ganzkörpervibrationstrainings darstellt, lässt sich aufgrund der methodischen Mängel dieser Studie nicht erschließen. Auch die von Ebersbach beschriebenen Langzeitergebnisse der vibrationstrainierten Gruppe sind wegen des fehlenden Vergleichs mit einer Kontrollgruppe (einer sham-Gruppe bzw. mit der konventionell physiotherapeutisch behandelten Gruppe im follow up) nur bedingt verwertbar. Auch ist dies die einzige Studie, die einen Langzeiteffekt der Ganzkörpervibrationen untersucht hat. Weitere Studien sind nötig um positive Therapieeffekte der Vibrationstherapien beim IPS zu untersuchen (Tinetti, 1986).

Die These, dass der Einsatz stochastisch randomisierter Vibrationen entscheidend für einen positiven Effekt auf motorische Symptome beim IPS ist, wird durch die Ergebnisse einer randomisierten Studie unterstützt (Haas et al., 2006). Diese Studie hat gezeigt, dass eine einmalige Behandlung mit rWBV zu signifikanten Verbesserungen des Tremors (um 25 %), des Gangs bzw. der Stabilität (15%), des Rigors (24 %) und der Bradykinesie (12 %) beim IPS führt. Jedoch wurde auch hier kein Vergleich zu einer

sham-behandelten Gruppe gezogen, sondern nur zu einer Gruppe, die im gleichen Zeitraum in Ruhe verweilte. Eine Verzerrung des Ergebnisses durch einen Placebo-Effekt schließen die Autoren aus, können dies jedoch nicht beweisen. Sie argumentieren, dass besonders die Symptome Bradykinesie und Rigidity durch eine Placebo-Behandlung beeinflussbar sind, viel geringer ist dies für die Stabilität und den Gang der Fall (Goetz et al., 2000). Zudem wurde von der gleichen Forschungsgruppe in einer früheren Studie ein signifikanter Einfluss einer nicht stochastischen Vibrationstherapie auf die posturale Kontrolle beschrieben, und zwar in einem viel höherem Maß, als es durch eine medikamentöse oder andere Placebo-Behandlung möglich ist (Haas et al., 2004; Maurer et al., 2003; Jankovic, 2002). Doch auch in dieser Studie (Haas et al., 2004) wurden die Ergebnisse nicht mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe verglichen. Vielmehr wurde ein cross-over Design verwendet. Da nicht bekannt ist, wie lange die wash-out Phase sein muss, nach der nicht mehr mit einer Wirkung der rWBV auf motorische Symptome zu rechnen ist, sind diese Daten nur bedingt verwertbar.

Auch eine nicht randomisierte, kontrollierte Studie bestätigt einen akuten positiven Einfluss einer einmaligen Behandlung mit stochastisch randomisierten Vibrationsreizen (Frequenz: 6 Hz, Amplitude: 3mm, 5 Serien à 60 Sekunden) auf die posturale Kontrolle beim IPS. Die einmalige Behandlung mit rWBV führte zwar zu einer Verbesserung der Gleichgewichtsleistung unter der Testbedingung „narrow standing“, jedoch fehlt erneut ein Vergleich zu einer Sham-behandelten Gruppe. Die Kontrollgruppe hielt auch hier nur eine Ruhepause (Turbanski et al., 2005).

6.3 Klinische Relevanz

Die untersuchten Effekte einer SRT zeigen einen Einfluss auf die Bradykinesie und die posturale Stabilität beim IPS. Ähnliche Effekte einer Vibrationstherapie auf die motorischen Symptome des IPS konnte auch Charcot im 19. Jahrhundert verzeichnen. Die Bradykinesie ist eines der führenden Symptome beim IPS und gilt als Hauptursache für funktionelle Beeinträchtigungen, besonders bei älteren Patienten mit IPS (Nieuwboer et al., 1998; Rostami und Ashayeri, 2009).

Auch die Posturale Instabilität stellt ein häufiges und schwerwiegendes Problem beim IPS dar und beeinflusst nicht nur die Prognose für den Krankheitsverlauf, sondern auch

die Lebensqualität negativ (Jankovic et al., 2000; Klawans und Topel, 1974; Schrag et al., 2000; Wad et al., 2003).

In diesem Zusammenhang zeigt sich die klinische Bedeutung der untersuchten Ergebnisse, insbesondere, da die dopaminerge Medikation bei der Therapie der posturalen Instabilität nicht wirksam ist. Zudem stellt die posturale Instabilität einen wichtigen Risikofaktor für Stürze und damit verbundene Verletzungen (z.B. Hüftfrakturen) mit konsekutiver Immobilität und verminderter Lebensqualität (Bloem et al., 1998; Greenspan et al. 1994; Gutknecht, 2003; Müller et al., 2008; Wenning et al., 1999).

Von besonderem Interesse ist auch die Erkenntnis, dass insbesondere schwerer erkrankte Patienten (bezogen auf das Hoehn&Yahr Stadium) von der SRT profitierten. Denn gerade dieses Patienten-Kollektiv ist aufgrund von wearing-off Phänomenen pharmakologisch schlechter behandelbar.

6.4 Limitierungen der eigenen Studie

Ein limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist die kleine Stichprobengröße. Auch lässt sich nicht ganz ausschließen, ob einzelne Patienten ihre Medikation während des Untersuchungszeitraums geändert haben, oder planmäßig eingenommen haben. Andere ergänzende Therapien, oder ein selbstständiges Training zu Hause lassen sich nicht ausschließen, wurden jedoch seitens der Probanden nicht angegeben.

Als weite Limitierung ist die Abhängigkeit der einzelnen items des UDPRS_{III} zu nennen. So wurde für den pull-test zur Untersuchung der posturalen Kontrolle (item Nr. 30 des UPDRS) eine hohe Reabilität, jedoch nur eine schwache Sensitivität gemessen. Damit ist der pull-test abhängig von dem jeweiligen Untersucher (Martinez-Martin et al., 1994; Rocchi et al., 2002; Visser et al. 2003).

Ein Langzeiteffekt der rWBV auf motorische Symptome des IPS wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt ob, oder in welchem Ausmaß die Besserungen der Bradykinesie und Stabilität nachhaltig sind.

6.5 Hypothesen zur Wirkungsweise der WBV

Die biologische Wirkungsweise mechanischer Vibrationsstimuli auf den menschlichen Körper stellt ein komplexes Phänomen dar, das die diversen physiologischen Ebenen

involviert. Verschiedene wissenschaftliche Fachdisziplinen haben dieses Phänomen erforscht (Übersicht in Haas et al., 2006). Die zugrundeliegenden physiologischen Prozesse sind jedoch bis heute noch nicht ausreichend geklärt.

In der Arbeitsmedizin sind negative Effekte der Ganzkörpervibrationen auf das muskuloskeletale System, z.B. als Rückenschmerzen, besonders im lumbalen Bereich bekannt (Barbieri et al., 1995; Bovenzi et al., 2010; Hildebrandt et al., 1995; Holmberg et al., 2005). Sportmedizinischerseits wurde die Frage untersucht, welche Auswirkungen Vibrationen auf die motorische Kraft oder die Koordination und Beweglichkeit haben (Bosco et al., 1999; Cheng et al., 2012; Preatoni et al., 2011; Rietschel et al., 2008). In tierexperimentellen Studien, als auch in Humanstudien wurde über eine Beeinflussung der Hormoninkretion (Cortisol Wachstumshormone, Testosteron, biogene Amine) durch Vibrationseinwirkung diskutiert (Ariizumi und Okada, 1985; Bosco et al., 2000; Nakamura et al., 1994). Auch das dopaminerge System wird durch Vibrationseinwirkung beeinflusst. Bei Ratten, die über 90 Minuten einer Vibration von 20Hz ausgesetzt wurden, konnten erhöhte Dopamin-Konzentrationen im frontalen Kortex und im Nucleus accumbens gemessen werden (Nakamura et al., 1992). Unter Berücksichtigung dieser Studien, stellen Haas et al. folgende These zur Wirkungsweise stochastischer Ganzkörpervibrationen auf: Da die Sensivität dopaminergener Neurone von der Vorhersagbarkeit eines Reizes abhängt und Veränderungen im dopaminergen System mit einer Verstärkung der motorischen Lernleistung zusammenhängen, könnte die stochastische Ganzkörpervibrationstherapie eine verbesserte Dopaminausschüttung zur Folge haben (Schultz et al., 1997; Schultz et al., 1998; Catalan et al., 1999; Haas et al., 2006; Mally et al., 1999; Ohnishi et al., 2004; Siebner et al., 2000).

Eine noch unveröffentlichte Studie konnte mittels fMRT nach einmaliger Behandlung junger, gesunder Probanden mit rWBV eine erhöhte Aktivität im Striatum, besonders im Nucleus caudatus und im Putamen nachweisen. Ob diese Veränderungen auch bei Patienten mit IPS nachweisbar sind, ist unbekannt (Schneider et al., 2012).

6.6 Ausblick

In Zukunft werden weitere Studien notwendig sein um die Wirkungsweise der WBV zu untersuchen.

Von großem Interesse sind die den WBV zugrunde liegenden physiologischen Prozesse und Mechanismen, die nicht nur in der Therapie des IPS, sondern auch in der Therapie anderer neurologischer Krankheitsbilder, wie z.B. Multipler Sklerose oder zerebraler Infarkte eine Rolle spielen. Dabei wird zu klären sein welche Art der Vibrationsstimuli effektiver ist: stochastischen vs. nicht-stochastisch. Auch die Frage welchen Einfluss die Wahl einer bestimmten Frequenz und Amplitude hat, wurde noch nicht systematisch in vergleichenden Studien untersucht.

Von großem Interesse ist auch die Frage, welche komplementären Therapien oder Kombinationen aus verschiedenen Therapieformen sinnvoll sind, bzw. welchen Stellenwert die SRT in der Therapie des IPS einnimmt. Zu klären ist auch die Frage, welches Patientenkollektiv von einer SRT profitiert und welche Patienten keinen Nutzen davontragen.

Auch steht noch weitgehend die Frage offen, ob ein relevanter Langzeiteffekt der Vibrationsbehandlung vorliegt und welches Trainingsprotokoll den besten Effekt auf die klinische Symptomatik des IPS hat.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss einer Ganzkörpervibrationstherapie auf die motorischen Symptome des idiopathischen Parkinson Syndroms (IPS) untersucht.

Insgesamt 36 Patienten mit IPS wurden in einer doppelt-blinden, block-randomisierten, sham-kontrollierten Studie untersucht. Die Probanden wurden an drei Tagen einer Stochastischen Resonanz Therapie (SRT) unterzogen. Die klinische Untersuchung der Probanden erfolgte anhand des motorischen Teils des Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS_{III}). Am ersten Untersuchungstag wurde in der klinischen Untersuchung der Motorik ein UPDRS_{III}-Wert vor und nach der Behandlung mit SRT ermittelt (UPDRS_{III} prä und UPDRS_{III} post 1). Am fünften Untersuchungstag nach der letzten Behandlung mit SRT wurde der UPDRS_{III} post 2 ermittelt.

Nach der Behandlung mit SRT konnten signifikante Verbesserungen der motorischen Symptomatik (gemessen mittels UPDRS_{III}) in der Experimentalgruppe untersucht werden. Der Gesamt-UPDRS_{III} der Patienten aus der Experimentalgruppe verbesserte sich abhängig vom Krankheitsstadium im Vergleich zur baseline um 29,31 % (Stadium 1 nach Hoehn& Yahr) um 27,6 % (Stadium 1 nach Hoehn& Yahr) und um 22,6 % (Stadium 3 nach Hoehn& Yahr). Eine signifikante Anzahl an respondern wurde ausschließlich in der Experimentalgruppe für die motorischen Symptome Bradykinesie und posturale Stabilität identifiziert, während es in der sham-Gruppe zu einer Verschlechterung dieser Symptome kam.

Sprache und Gesichtsausdruck zeigten keine Veränderungen in beiden Gruppen. Für den Tremor ($p= 0,027$) und die posturale Stabilität ($p= 0,048$) konnten Verbesserungen im UPDRS erzielt werden, diese waren jedoch nicht signifikant ($p> 0,01$).

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Stochastische Resonanz-Therapie eine komplementäre Therapieform, insbesondere bei der Behandlung der motorischen Symptome Bradykinesie und der posturalen Stabilität beim IPS darstellt.

8. Anhang

Die vorliegende Arbeit wurde in **NeuroRehabilitation** unter dem Titel „Stochastic resonance therapy in Parkinson's disease“ veröffentlicht (Kaut et al., 2011).

UPDRS, Teil III, Motorische Untersuchung**18. Sprache**

0. Normal
1. Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen
2. Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert
3. Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen
4. Unverständlich

19. Gesichtsausdruck

0. Normal
1. Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein
2. Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes
3. Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet
4. Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander

20. Ruhetremor (jeweils für Gesicht, rechte Hand, linke Hand, rechten Fuß und den linken Fuß ermitteln)

0. Keine
1. Leicht und selten vorhanden
2. Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend
3. Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
4. Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände (separat für rechts und links erheben)

0. Fehlt
1. Leicht; bei Bewegung vorhanden
2. Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhande
3. Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden
4. Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend

22. Rigidität (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden. Es werden jeweils Nacken, rechte obere Extremität, linke obere Extremität, rechte untere Extremität, linke untere Extremität untersucht)

0. Fehlt
1. Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
2. Leicht bis mäßig
3. Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht
4. Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen

23. Fingerklopfen

(Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger. Prüfung jeweils rechts und links).

0. Normal
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

24. Handbewegungen

(Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. Jeweils rechts und links ermitteln).

0. Normal
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände

(Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig. Wird für jede Hand einzeln beurteilt.)

0. Normal
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

26. Agilität der Beine (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)

0. Normal
1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

27. Aufstehen vom Stuhl (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

0. Normal
1. Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen
2. Stößt sich an den Armlehnen hoch
3. Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen
4. Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

28. Haltung

0. Normal aufrecht
1. Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein
2. Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein
3. Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein
4. Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung

29. Gang

0. Normal
1. Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion
2. Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion
3. Starke Gehstörung, benötigt Hilfe
4. Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilf

30. Haltungsstabilität

(Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet).

0. Normal
1. Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus
2. Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde
3. Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren
4. Kann nicht ohne Unterstützung stehen

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

0. Keine
1. Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude
2. Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude
3. Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude
4. Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Fauteuil trépidant	19
Abb. 2: Stochastische Resonanz	24
Abb. 3: SR-Zeptor	35
Abb. 4: Effekte der SRT in der verum-Gruppe.	43
Abb. 5: Effekte der SRT in der sham-Gruppe.	44
Abb. 6: Intergroup analysis	49
Abb. 7: Effekte der SRT in der verum- und in der sham-Gruppe.	51

8.2 Tabellen

Tab. 1: Geräte zur Applikation von Whole Body Vibrations (Ganzkörpervibrationen) ..	20
Tab. 2 : Geräte zur Applikation von Whole Body Vibrations (Ganzkörpervibrationen)	21
Tab. 3: Einsatzmöglichkeiten der Ganzkörpervibrationen.	23
Tab. 4: Zusammenstellung der Einschlusskriterien für die Teilnahme der Probanden...	34
Tab. 5: Zusammenstellung der Ausschlusskriterien für die Teilnahme der Probanden..	34
Tab. 6: Studiendesign	37
Tab. 7: Merkmale der Patienten zu Beginn	40
Tab. 8: Veränderungen des UPDRS _{III} nach einer Behandlung.	45
Tab. 9: Prozentualer Anteil der responder in der verum- und in der sham-Gruppe.....	46

9. Literaturverzeichnis

Ahlborg L, Andersson C, Julin P. Whole-body vibration training compared with resistance training: effect on spasticity, muscle strength and motor performance in adults with cerebral palsy. *J Rehabil Med* 2006; 38: 302-308

Almstedt HC, Canepa JA, Ramirez DA, Shoepe TC. Changes in bone mineral density in response to 24 weeks of resistance training in college-age men and women. *J Strength Cond Res* 2011; 25: 1098-1103

Aminian-Far A, Hadian MR, Olyaei G, Talebian S, Bakhtiary AH. Whole-body vibration and the prevention and treatment of delayed-onset muscle soreness. *J Athl Train* 2011; 46: 43-49

Arias P, Chouza M, Vivas J, Cudeiro J. Effect of whole body vibration in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2009; 24: 891-898

Armstrong WJ, Grinnell DC, Warren GS. The acute effect of whole-body vibration on the vertical jump height. *J Strength Cond Res* 2010; 24: 2835-2839

Bächlin M, Plotnik M, Roggen D, Giladi N, Hausdorff JM, Tröster G. A wearable system to assist walking of Parkinson s disease patients. *Methods Inf Med* 2010; 49: 88-95

Balkowiec A, Katz DM. Cellular mechanisms regulating activity-dependent release of native brain-derived neurotrophic factor from hippocampal neurons. *J Neurosci* 2002; 22: 10399-10407

Battié MC, Videman T, Gibbons LE, Manninen H, Gill K, Pope M, Kaprio J. Occupational driving and lumbar disc degeneration: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 1369-1374

Béné R, Antić S, Budisić M, Lisak M, Trkanjec Z, Demarin V, Podobnik-Sarkanji S. Parkinson's disease. *Acta Clin Croat* 2009; 48: 377-380

Ben-Shlomo Y. The epidemiology of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol* 1997; 6: 55-68

Benzi R, Sutera A, Vulpiani A. The mechanism of stochastic resonance. *J Phys A Mathemat Gen* 1981; 14: 453-457

Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JL, Maki B. Measuring balance in the elderly: Preliminary development of an instrument. *Physiother Can* 1989; 41: 304-311

Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JL, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health* 1992; 83: 7-11

Berlit P. *Neurologie*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York 1996; 364

Bhat V, Weiner WJ. Parkinson's disease. Diagnosis and the initiation of therapy. *Minerva Med*. 2005; 96: 145-154

Blandini F. An update on the potential role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Funct Neurol* 2010; 25: 65-71

Bloem BR, Grimbergen YA, Roos RA. Don't let the patient with Parkinson's disease fall! *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2825-2827

Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19: 871-884

Bonnet AM. Rating scales for Parkinson's disease: when and how to use them. *Rev Neurol* 2000; 156: 70-75

Braak H, Del Tredici K. Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78: 2-4

Bruyere O, Wuidart MA, Di Palma E, Gourlay M, Ethgen O, Richy F, Reginster JY. Controlled whole body vibration to decrease fall risk and improve health-related quality of life of nursing home residents. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 303-307

Canning CG, Ada L, Johnson JJ, McWhirter S. Walking capacity in mild to moderate Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 371-375

Ceballos-Baumann A. Relevante Studien zur Parkinson-Therapie 2009-2010 *Nervenheilkunde* 2010; 12: 825-833

Cheung WH, Mok HW, Qin L, Sze PC, Lee KM, Leung KS. High-frequency whole body vibration improves balancing ability in elderly women. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2007; 88: 852-857

Chouza M, Arias P, Viñas S, Cudeiro J. Acute effects of whole-body vibration at 3, 6 and 9 hz on balance and gait in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 920-921

Cloak R, Nevill AM, Clarke F, Day S, Wyon MA. Vibration training improves balance in unstable ankles. *Int J Sports Med* 2010; 31: 894-900

Collins JJ, Imhoff TT, Grigg P. Noise-enhanced tactile sensation. *Nature* 1996; 383: 770

Colson SS, Pensini M, Espinosa J, Garrandes F, Legros P. Whole-body vibration training effects on the physical performance of basketball players. *J Strength Cond Res* 2010; 24: 999-1006

Crevenna R, Fialka-Moser V, Rödler S., Keilani M, Zöch C, Nuhr M, Quittan M, Wolzt M. Safety of of Whole Body Vibration Exercise for Heart Transplant Recipients *Phys Rehab Kur Med* 2003; 13: 286-290

Dabbs NC, Brown LE, Coburn JW, Lynn SK, Biagini MS, Tran TT. Effect of whole-body vibration warm-up on bat speed in women softball players. *J Strength Cond Res* 2010; 24: 2296-2299

Davids K, Shuttleworth R, Button C, Renshaw I, Glazier P. "Essential noise" - enhancing variability of informational constraints benefits movement control: a comment on Waddington and Adams (2003). *Br J Sports Med* 2004; 38: 601-605

Deane KH, Ellis-Hill C, Jones D, Whurr R, Ben-Shlomo Y, Playford ED, Clarke CE. Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17: 984-991

de Goede CJ, Keus SH, Kwakkel G, Wagenaar RC. The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 509-515

de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2002; 25: 302-306

de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293: 1164-1166

de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54: 21-23

Dreher JC, Grafman J. The roles of the cerebellum and basal ganglia in timing and error prediction. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 1609-1619

Ebersbach G, Sojer M, Müller J, Ransmayr G, Wenning G, Poewe W. Dysequilibrium in idiopathic Parkinson disease. The effect of cerebrovascular comorbidity]. *Nervenarzt* 2002; 73: 162-165

Ebersbach G. Übende Therapie und Rehabilitation bei der Parkinson Krankheit. In Jost W. (Hrsg) *Therapie des fortgeschrittenen Parkinson Syndroms*. Uni-Med Verlag 2007; 82-97

Ebersbach G., Ebersbach A., Edler D., Kaufhold O., Kusch M., Kupsch A., Wissel J., Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT®BIG study. *Mov Disord* 2010 ; 25:1902-1908

Ebersbach G, Edler D, Kaufhold O, Wissel J. Whole body vibration versus conventional physiotherapy to improve balance and gait in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 399-403

Ellis T, de Goede CJ, Feldman RG, Wolters EC, Kwakkel G, Wagenaar RC. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 6266-32

Fallon JB, Carr RW, Morgan DL. Stochastic resonance in muscle receptors. *J Neurophysiol* 2004; 91: 2429-2436

Fallon JB, Morgan DL. Fully tuneable stochastic resonance in cutaneous receptors. *J Neurophysiol* 2005; 94: 928-933

Farley BG, Koshland GF. Training BIG to move faster: the application of the speed-amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2005; 167: 462-467

Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In Fahn S, Mardsen CD, Goldsein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinsons disease*, vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information 1987; 153-163

Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 991: 1-14

Fahn S. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006; 71: 1-15

Fahn S, Sulzer D. Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson disease. *NeuroRx* 2004; 1: 139-154

Fearnley JM, Lees AJ, Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301

Feys P, Helsen WF, Verschueren S, Swinnen SP, Klok I, Lavrysen A, Nuttin B, Ketelaer P, Liu X. Online movement control in multiple sclerosis patients with tremor: effects of tendon vibration. *Mov Disord* 2006; 21: 1148-1153

Fistetto G, Iannitti T, Capone S, Torricelli F, Palmieri B. Deep Oscillation: therapeutic-rehabilitative experiences with a new electrostatic device. *Minerva Me* 2011; 102: 277-288

Ford MP, Malone LA, Nyikos I, Yelisetty R, Bickel CS. Gait training with progressive external auditory cueing in persons with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91:1255-1261

Gammaitoni L, Hänggi P, Jung P, Marchesoni F. (1998) Stochastic Resonance *Rev Mod Physics* 1: 224-287

Gerlach M, Riederer P, Przuntek H, Youdim MB. MPTP mechanisms of neurotoxicity and their implications for Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol* 1991; 208: 273-286

Gerlach M, Riederer P. Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *J Neural Transm* 1996; 103: 987-1041

Gerlach M, Double KL, Youdim MBH, Riederer P. Strategies for the protection of dopaminergic neurons against neurotoxicity. *Neurotox Res* 2000; 2: 99-114

Giladi N, Balash Y. The clinical approach to gait disturbances in Parkinson's disease; maintaining independent mobility. *J Neural Transm Suppl* 2006; 327-332

Götz ME, Gerlach M. Formation of radicals. In T Herdegen, J Dekgadi-García (eds) *Brain Damage and Repair. From Molecular Research to Clinical Therapy* Dordrecht Boston London: Kluwer Academic Publishers 2004; 135-164

Götz ME, Double K, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012: 193-208

Goetz CG Jean-Martin Charcot and his vibratory chair for Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73: 475-478

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23: 2129–2170

Goetz CG, Laska E, Hicking C, Damier P, Müller T, Nutt J, Warren Olanow C, Rascol O, Russ H. Placebo influences on dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23: 700-707

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. 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 Disorders* 2004; 19: 1020–1028

Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000; 54: 710-714

Graeber MB, Grasbon-Frodl E, Abell-Aleff P, Kösel S. Nigral neurons are likely to die of a mechanism other than classical apoptosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1999; 5: 187-192

Griffin HJ, Greenlaw R, Limousin P, Bhatia K, Quinn NP, Jahanshahi M. The effect of real and virtual visual cues on walking in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258: 991-1000

Gurfinkel VS, Levik YS, Kazennikov OV, Selionov VA. Locomotor-like movements evoked by leg muscle vibration in humans. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 1608-1612

Haas CT, Buhlmann A, Turbanski S, Schmidtbleicher D. Proprioceptive and sensorimotor performance in Parkinson's disease. *Res Sports Med* 2006; 14: 273-287

Haas CT, Turbanski S, Markitz S, Kaiser I, Schmidtbleicher D. Stochastische Resonanz in der Therapie von Bewegungsstörungen. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 2006; 1-4

Haas CT, Turbanski S, Kessler K, Schmidtbleicher D. The effects of random whole-body-vibration on motor symptoms in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 2006; 21: 29-36

Haas CT, Hochsprung A, Turbanski S, Brand S, Schmidtbleicher D: Effects of whole-body-vibration in rehabilitation of spinal cord injury patients. *J Neurol* 2004; 251: 114-123

Haas CT, Schmidtbleicher D. Neural and Biochemical Aspects in Rehabilitation Training Proceedings of the 24th ISBS Congress 2006; 311-314

Haas CT, Schmidtbleicher D. Zum Einsatz von Vibrationsreizen in der Neurorehabilitation. *Psychologie in Österreich* 2007; 5: 388-395

Haas CT, Turbanski S, Schmidtbleicher D. Vibrationstraining in der Rehabilitation von Gang und Gleichgewichtsstörungen. *Focus Neurogeriatrie* 2007; 18-19

Hagbarth KE, Eklund G. Tonic vibration reflexes (TVR) in spasticity. *Brain Res* 1966; 2: 201-203

Hagberg M. Clinical assessment of musculoskeletal disorders in workers exposed to hand-arm vibration. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002; 75: 97-105

Hirsch MA, Farley BG. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009; 45: 215-229

Hirsch MA, Toole T, Maitland CG, Rider RA. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1109-1117

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184

Hunt AL, Sethi KD. The pull test: a history. *Mov Disord* 2006; 21: 894-899

Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol* 2013; 22: 11-17

Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Vendrell P, Bargallo N, Zarei M, Tolosa E. Olfactory impairment in Parkinson's disease and white matter abnormalities in central olfactory areas: A voxel-based diffusion tensor imaging study. *Mov Disord* 2010; 25: 1888-1894

Jackson KJ, Merriman HL, Vanderburgh PM, Braehler CJ. Acute effects of whole-body vibration on lower extremity muscle performance in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 2008; 32: 171-176

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Apr; 79: 368-376

Jankovic J, Rajput AH, Mc Dermott MP, Perl DP. The Evolution of Diagnosis in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 369-372

Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002; 58: 19-23

Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease- is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56: 1-29

Jöbges M, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelsheim H. Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1682-1687

Jöbges M, Spittler-Schneiders H, Renner CI, Hummelsheim H. Clinical relevance of rehabilitation programs for Parkinson's disease I: Non-symptom-specific therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 195-202

Jöbges EM, Spittler-Schneiders H, Renner CI, Hummelsheim H. Clinical relevance of rehabilitation programs for patients with idiopathic Parkinson syndrome II: Symptom-specific therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 203-213

Johnson AW, Myrer JW, Hunter I, Feland JB, Hopkins JT, Draper DO, Eggett D. Whole-body vibration strengthening compared to traditional strengthening during physical

therapy in individuals with total knee arthroplasty. *Physiother Theory Pract* 2010; 26: 215-225

Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wüllner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci* 2010; 30: 6355-6359

Kaut O, Allert N, Coch C, Paus S, Grzeska A, Minnerop M, Wüllner U. Stochastic resonance therapy in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 2011; 28: 353-358

Kerschman-Schindl K, Grampp S, Henk C, Resch H, Preisinger E, Fialka-Moser V, Imhof H. Whole-body vibration exercise leads to alterations in muscle blood volume. *Clin Physiol* 2001; 21: 377-382

Keus SH, Bloem BR, Verbaan D, de Jonge PA, Hofman M, van Hilten BJ, Munneke M. Physiotherapy in Parkinson's disease: utilisation and patient satisfaction. *J Neurol* 2004; 251: 680-687

Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Practice Recommendations Development Group. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007; 22: 451-460

Khaodhiar L, Niemi JB, Earnest R, Lima C, Harry JD, Veves A. Enhancing sensation in diabetic neuropathic foot with mechanical noise. *Diabetes Care* 2003; 26: 3280-3283

King LK, Almeida QJ, Ahonen H. Short-term effects of vibration therapy on motor impairments in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 2009; 25: 297-306

Klawans HL, Topel JL. Parkinsonism as a falling sickness. *JAMA* 1974; 230: 1555-1557

Lanska DJ. Chapter 33: the history of movement disorders. *Handb Clin Neurol* 2010; 95: 501-546

Lin SI, Woollacott MH, Jensen JL. Postural response in older adults with different levels of functional balance capacity. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16: 369-374

Li SC, von Oertzen T, Lindberger U. A neurocomputational Model of stochastic Resonance in ageing. *Neurocomputing* 2005, 15: 1553-1560

Lundborg G, Rosén B, Knutsson L, Holtås S, Ståhlberg F, Larsson EM. Hand-arm-vibration syndrome (HAVS): is there a central nervous component? An fMRI study. *J Hand Surg Br* 2002; 27: 514-519

Ma R, Zhu D, Gong H, Gu G, Huang X, Gao JZ, Zhang X. High-frequency and low-magnitude whole body vibration with rest days is more effective in improving skeletal micro-morphology and biomechanical properties in ovariectomised rodents. *Hip Int.* 2012; 22: 218-226

Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger HP, Ellgring H. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord* 2007; 22: 953-956

Matthews PB. The reflex excitation of the soleus muscle of the decerebrate cat caused by vibration applied to its tendon. *J Physiol* 1966; 184: 450-472

Maurer C, Mergner T, Xie J, Faist M, Pollak P, Lückking H. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1146-1163

Mayor J, Gerstner W. Noise-enhanced computation in a model of a cortical column. *Neuroreport* 2005; 16: 1237-1240

Mayr H, Ammer K. Ganzkörpervibrationen (GKV)-Methoden und Indikationen. Eine Literaturübersicht. *Österr Z Phy Med Rehabil* 2007; 17: 12-20

Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of Cognitive and Motor Tasks on Postural Stability in Parkinson's disease: A Posturographic Study. *Mov Disord* 2003; 18: 652-658

Martinez-Martin P, Gil-Nagil A, Morlan Gracia L, Balseiro Gomez J, Martinez -Sarries J, Bermejo F. The Cooperative Multicentric Group Unified Parkinson's rating scale characteristics and structure. *Mov Disord* 1994; 9: 76-83

McAuley JH, Daly PM, Curtis CR. A preliminary investigation of a novel design of visual cue glasses that aid gait in Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2009; 23: 687-695

McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988; 38: 1285-1291

Miyamoto M, Shirai Y, Nakayama Y, Gembun Y, Kaneda K. An epidemiologic study of occupational low back pain in truck drivers. *J Nippon Med Sch*. 2000; 67: 186-190

Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord* 2007; 22: 2192-2195

Morris ME, Iansek R, Kirkwood B. A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 64-71

Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 749-755

Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 2241-7

Mutch WJ, Dingwall-Fordyce I, Downie AW, Paterson JG, Roy SK. Parkinson's disease in a Scottish city. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 534-536

Ness LL, Field-Fote EC. Whole-body vibration improves walking function in individuals with spinal cord injury: a pilot study. *Gait Posture* 2009; 30: 436-40

Newstead AH, Hinman MR, Tomberlin JA. Reliability of the Berg Balance Scale and Master Limits of Stability Test for individuals with brain injury. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 2005; 29: 18-23

Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, Chavret F, Hetherington V, Baker K, Lim I. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 134-140

Nieuwboer A, De Weerd W, Dom R, Lesaffre E. A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients. *Disabil Rehabil* 1998; 20: 142-150

Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, Rodríguez M, Olanow CW. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 2008; 64: 30-46

Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72: 1-136

Palmer KT, Griffin MJ, Syddall HE, Pannett B, Cooper C, Coggon D. Exposure to hand-transmitted vibration and pain in the neck and upper limbs. *Occup Med (Lond)* 2001; 51: 464-467

Palmer KT, Griffin MJ, Syddall H, Pannett B, Cooper C, Coggon D. Risk of hand-arm vibration syndrome according to occupation and sources of exposure to hand-transmitted vibration: A national survey. *Am J Ind Med* 2001; 39: 389-396

Pang MY, Lau RW, Yip SP. The effects of whole-body vibration therapy on bone turnover, muscle strength, motor function, and spasticity in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013; 49: 439-50

Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy (1817), *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002; 14: 223-236

Pel JJ, Bagheri J, van Dam LM, van den Berg-Emons HJ, Horemans HL, Stam HJ, van der Steen J. Platform acceleration of three different whole-body vibration devices and transmission of vertical vibrations to the lower. *Med Eng Phys* 2009; 31: 937-944

- Pelissier J, Benaim C, Bonin-Koang KY, Castelnovo G, Perennou D. Assessment of idiopathic Parkinson's disease in physical medicine and rehabilitation. *Ann Readapt Med Phys* 2005; 48: 341-345
- Peterka RJ. Postural control model interpretation of stabilogram diffusion analysis. *Biol Cybern* 2000; 82: 335-343
- Pfeiffer K, Vogt L. Messverfahren zur Erfassung sensomotorischer Leistungen. In: Banzer W, Pfeifer K, Vogt L (Hrsg.) *Funktionsdiagnostik des Bewegungssystems in der Sportmedizin*. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York 2004; 231-245
- Picelli A, Camin M, Tinazzi M, Vangelista A, Cosentino A, Fiaschi A, Smania N. Three-dimensional motion analysis of the effects of auditory cueing on gait pattern in patients with Parkinson's disease: a preliminary investigation. *Neurol Sci* 2010; 31: 423-430
- Platz T, Brown RG, Marsden CD. Training improves the speed of aimed movements in Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 505-514
- Priplata A, Niemi J, Salen M, Harry J, Lipsitz LA, Collins JJ. Noise-enhanced human balance control. *Phys Rev Lett* 2002; 89: 238101
- Rittweger J. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. *Eur J Appl Physiol* 2010; 108: 877-904
- Rittweger J, Beller G, Felsenberg D. Acute physiological effects of exhaustive whole-body vibration exercise in man. *Clin Physiol* 2000; 20: 134-142
- Rocchi L, Chiari L, Horak FB. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 267-274
- Rochester L, Hetherington V, Jones D, Nieuwboer A, Willems AM, Kwakkel G, Van Wegen E. The effect of external rhythmic cues (auditory and visual) on walking during a functional task in homes of people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 999-1006
- Roelants M, Delecluse C, Verschueren SM. Whole-body-vibration training increases knee-extension strength and speed of movement in older women. *Journal of American Geriatrics Society* 2004; 52: 901-908
- Rostami HR, Ashayeri H. Effects of motor skill practice on reaction time and learning retention in Parkinson's disease. *Neurol India* 2009; 57: 768-771
- Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1148-1160

Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Guralnik JM, Ferrucci L. High-frequency vibration training increases muscle power in postmenopausal women. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2003; 84: 1854-1857

Saini S, DeStefano N, Smith S, Guidi L, Amato MP, Federico A, Matthews PM. Altered cerebellar functional connectivity mediates potential adaptive plasticity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 840-846

Schapira AH. Science, medicine, and the future: Parkinson's disease. *BMJ* 1999; 318: 311-314

Schapira AH. Parkinson's disease. *BMJ* 1999; 318: 311-314

Schapira AH. Future strategies for neuroprotection in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2010; 7: 210-212

Christine Schneider, Oliver Kaut, Klaus Fließbach, Ullrich Wüllner. Stochastic whole body vibration induced basal ganglia activation. Plakat beim Neurologenkongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 26.09.-29.09.2012, Hamburg

Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308-312

Schuhfried O, Mittermaier C, Jovanovic T, Pieber K, Paternostro-Sluga T. Effects of whole-body vibration in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Clin Rehabil* 2005; 19: 834-842

Schyns F, Paul L, Finlay K, Ferguson C, Noble E. Vibration therapy in multiple sclerosis: a pilot study exploring its effects on tone, muscle force, sensation and functional performance. *Clin Rehabil* 2009; 23: 771-781

Semler O, Fricke O, Vezyroglou K, Stark C, Schoenau E. Preliminary results on the mobility after whole body vibration in immobilized children and adolescents. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 77-81

Semler O, Fricke O, Vezyroglou K, Stark C, Stabrey A, Schoenau E. Results of a prospective pilot trial on mobility after whole body vibration in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Clin Rehabil* 2008; 22: 387-394

Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 2002; 125: 1544-1557

Simonotto Enrico, Massimo Riani, Charles Seife, Mark Roberts, Jennifer Twitty, and Frank Moss. Visual Perception of Stochastic Resonance *Phys Rev Lett* 1997; 76: 1186-1189

Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, Blindauer K, Plumb S, Shoulson I, Parkinson Study Group. Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord* 2002; 17: 758-763

Schroeteler F, Ziegler K, Fietzek UM, Ceballos-Baumann A. Freezing of gait: phenomenology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Nervenarzt*. 2009; 80: 693-699

Stankovic I. The effect of physical therapy on balance of patients with Parkinson's disease. *Int J Rehabil Res* 2004; 27: 53-57

Stolzenberg N, Belavý DL, Rawer R, Felsenberg D. Vibration or Balance Training on Neuromuscular Performance in Osteopenic Women. *Int J Sports Med* 2013; 34: 956-962

Sutinen P, Toppila E, Starck J, Brammer A, Zou J, Pyykkö I. Hand-arm vibration syndrome with use of anti-vibration chain saws: 19-year follow-up study of forestry workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 665-671

Taylor W. Vibration white finger: a newly prescribed disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 921-922

Thümler R. *Morbus Parkinson. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Springer: Berlin 2002; 167-168

Tihanyi TK, Horváth M, Fazekas G, Hortobágyi T, Tihanyi J. One session of whole body vibration increases voluntary muscle strength transiently in patients with stroke. *Clin Rehabil* 2007; 21:782-793

Tihanyi J, Di Giminiani R, Tihanyi T, Gyulai G, Trzaskoma L, Horváth M. Low resonance frequency vibration affects strength of paretic and non-paretic leg differently in patients with stroke. *Acta Physiol Hung* 2010; 97: 172-182

Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med* 1986; 80: 429-434

Truong DD. Tolcapone: review of its pharmacology and use as adjunctive therapy in patients with Parkinson's disease. *Clin Interv Aging* 2009; 4:109-113

Tougaard J. Signal detection theory, detectability and stochastic resonance effects. *Biol Cybern* 2002; 87: 79-90

Turbanski S, Haas CT, Schmidtbleicher D, Friedrich A, Duisberg P. Effects of random whole-body vibration on postural control in Parkinson's disease. *Res Sports Med* 2005; 13: 243-256

Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015-1022

van Nes IJ, Geurts AC, Hendricks HT, Duysens J. Short-term effects of whole-body vibration on postural control in unilateral chronic stroke patients: preliminary evidence. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 867-873

van Nes IJ, Latour H, Schils F, Meijer R, van Kuijk A, Geurts AC. Long-term effects of 6-week whole-body vibration on balance recovery and activities of daily living in the postacute phase of stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2006; 37: 2331-2335

van Wegen E, de Goede C, Lim I, Rietberg M, Nieuwboer A, Willems A, Jones D, Rochester L, Hetherington V, Berendse H, Zijlmans J, Wolters E, Kwakkel G. The effect of rhythmic somatosensory cueing on gait in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 210-214

van Wegen E, Lim I, de Goede C, Nieuwboer A, Willems A, Jones D, Rochester L, Hetherington V, Berendse H, Zijlmans J, Wolters E, Kwakkel G. The effects of visual rhythms and optic flow on stride patterns of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism. Relat Disord* 2006; 12: 21-27

Viliani T, Pasquetti P, Magnolfi S, Lunardelli ML, Giorgi C, Serra P, Taiti PG. Effects of physical training on straightening-up processes in patients with Parkinson's disease. *Disabil Rehabil* 1999; 21: 68-73

Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kisjes H, Van Den Berg BM, Van Hilten JJ. Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1669-1674

Vissers D, Verrijken A, Mertens I, Van Gils C, Van de Sompel A, Truijen S, Van Gaal L. Effect of long-term whole body vibration training on visceral adipose tissue: a preliminary report. *Obes Facts* 2010; 3: 93-100

von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 473-490

Von Stengel SV, Kemmler W, Bebenek M, Engelke K, Kalender WA. Effects of Whole Body Vibration Training on Different Devices on Bone Mineral Density. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1071-1079

Volkman J. Update on surgery for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 465-469

Walker-Bone K, Palmer KT. Musculoskeletal disorders in farmers and farm workers. *Occup Med (Lond)* 2002; 52: 441-450

- Ward LM, Neiman A, Moss F. Stochastic resonance in psychophysics and in animal behavior. *Biol Cyber* 2002; 87: 91-101
- Wells C, Ward LM, Chua R, Timothy Inglis J. Touch noise increases vibrotactile sensitivity in old and young. *Psychol Sci* 2005; 16: 313-320
- Wade DT, Gage H, Owen C, Trend P, Grossmith C, Kaye J. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease: a randomized controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 158-162
- Wersinger C, Sidhu A., An inflammatory pathomechanism for Parkinson's disease? *Curr Med Chem*. 2006; 13: 591-602
- Wiesenfeld K, Jaramillo F. Minireview of stochastic resonance. *Chaos* 1998; 8: 539-548
- Wiesenfeld K, Moss F. Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature* 1995; 373: 33-36
- Wilder DG, Pope MH. Epidemiological and aetiological aspects of low back pain in vibration environments - an update. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 1996; 11: 61-73
- Winogrodzka A, Wagenaar RC, Booij J, Wolters EC. Rigidity and bradykinesia reduce interlimb coordination in Parkinsonian gait. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 183-189
- Wüllner U, Kornhuber J, Weller M, Schulz JB, Löschmann PA, Riederer P, Klockgether T. Cell death and apoptosis regulating proteins in Parkinson's disease- a cautionary note. *Acta Neuropathol* 1999; 97: 408-412
- Yuan H, Zhang ZW, Liang LW, Shen Q, Wang XD, Ren SM, Ma HJ, Jiao SJ, Liu P. Treatment strategies for Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2010; 26: 66-76
- Yousefi B, Tadibi V, Fathollahzadeh Khoei A, Montazeri A. Exercise therapy, quality of life, and activities of daily living in patients with Parkinson disease: a small scale quasi-randomised trial. *Trials* 2009; 10: 67
- Zipp F, Aktas O. The brain as a target of inflammation: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 2006; 29: 518-527

10. Danksagung

Herzlichen Dank an Prof. Dr. med. Ullrich Wüllner für die Überlassung des Themas und die Betreuung.

Besonderen Dank an Dr. med. Oliver Kaut für die fachliche Beratung und Unterstützung.

Vielen lieben Dank an meine Familie und Christina, die immer für mich da sind.