

**Klinische Evaluation der Stochastischen Resonanztherapie
bei spinocerebellären Ataxien 1, 2, 3 und 6**

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

Anita Anna Weber geb. Prochnicki

aus Gleiwitz/Polen

2017

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Wüllner
2. Gutachter: PD Dr. Rainer Surges

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.06.2017

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

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Spinocerebelläre Ataxien	11
1.1.1 Definition	11
1.1.2 Klassifikation	11
1.1.3 Epidemiologie	12
1.1.4 Ätiologie und Pathogene	13
1.1.5 Symptome	15
1.1.6 Diagnostik	16
1.1.7 Therapie	18
1.2 Stochastische Resonanztherapie	20
1.2.1 Definition	20
1.2.2 Formen der Ganzkörpervibration	21
1.2.3 Prinzip der Stochastischen Resonanz	21
1.2.4 Vorteile der Stochastischen Resonanztherapie	22
1.2.5 Wirkungen und Anwendungsbereiche von Ganzkörpervibrationen	22
1.2.6 Unerwünschte Wirkungen der Stochastischen Resonanztherapie	26
1.3 Zielsetzung	27
2. Materialien und Methoden	28
2.1 Studienziel	28
2.2 Studiendesign	28
2.3 Patienten	29
2.3.1 Patientenauswahl	29
2.3.2 Einschlusskriterien	29
2.3.3 Ausschlusskriterien	29
2.4 Prüfgerät	30
2.5 Studiendurchführung	31
2.6 Klinische Untersuchung mittels spezieller Untersuchungsbögen	32
2.6.1 Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)	33
2.6.2 Spinocerebellar ataxia Functional Index (SCAFI)	34
2.6.3 Inventory of non-ataxia symptoms (INAS)	35

2.7	Statistische Verfahren	35
3.	Ergebnisse	38
3.1	Deskriptive Ergebnisse	38
3.1.1	Patientenpopulation	38
3.1.2	Erkrankungsalter und Krankheitsdauer	39
3.2	Statistische Ergebnisse der angewandten Messinstrumente	40
3.2.1	Kolmogorov-Smirnov Test	40
3.2.2	Gauß'sche Glockenkurve	40
3.2.3	SARA	42
3.2.4	SCAFI	45
3.2.5	INAS	47
3.2.6	Pallästhesie	50
4.	Diskussion	52
4.1	Patientenkollektiv	52
4.1.1	Gesamte Studienpopulation	52
4.1.2	SCA-Subtypen	54
4.1.3	Kognitive Defizite	55
4.2	Klinische Evaluierung (SARA, SCAFI, INAS)	56
4.3	Effekte der Ganzkörpervibration	56
4.3.1	Wirksamkeit der Stochastischen Resonanztherapie in der hier vor- gestellten Studie	56
4.3.2	Effekte der Ganzkörpervibration bei neurologischen Krankheitsbildern	59
4.4	Mögliche Wirkungsweise der Stochastischen Resonanztherapie bei Spinocerebellären Ataxien	61
4.4.1	Pathophysiologische Hintergründe	61
4.4.2	Kompensation cerebellärer Dysfunktion	62
4.4.3	Aktivierung cerebraler Strukturen durch die Stochastische Resonanz- therapie	63
4.5	Therapieempfehlungen für Patienten mit Spinocerebellären Ataxien	64
5.	Zusammenfassung	66
6.	Anhang	68
7.	Literaturverzeichnis	74

8. Danksagung

101

Abkürzungsverzeichnis

ADCA	Autosomal-dominante, cerebelläre Ataxie
ARS	Ataxia Rating Scale
BBS	Berg Balance Scale
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
cMRT	Cerebrale Magnetresonanztomographie
DRPLA	Dentatorubrale-Pallidolysiale Atrophie
EA	Episodische Ataxien
FA	Friedreich-Ataxie
GAS	Goal Attainment Scaling
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Ganzkörpervibration
9-HPT	9-hole peg test
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
HUGO	Human genome Organization
Hz	Hertz
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
ICH	International Conference on Harmonisation
IDCA	Idiopathische, cerebelläre Ataxie
INAS	Inventory of non-ataxia symptoms
MJD	Machado-Joseph Disease
MPG	Medizinproduktgesetz
MS	Multiple Sklerose
8-MWT	8m-walking-time
MWU	Mann-Withney-U-Test
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	Numerische Rating-Skala
OPCA	Olivopontocerebelläre Ataxie
PD	Parkinson's-Disease (= Parkinson-Syndrom)
RNA	Ribonukleinsäure
SARA	Scale for the assessment and rating of ataxia

SCA	Spinocerebelläre Ataxien
SCAFI	Spinocerebellar ataxia Functional Index
SR	Stochastische Resonanz
SRT	Stochastische Resonanztherapie
TRH	Thyrotropin releasing hormone
TVR	Tonic-Vibration-Reflex
VOR	Vestibulookulärer Reflex

1. Einleitung

Ataxien bilden eine heterogene Gruppe neurologischer Erkrankungen mit dem Leitsymptom einer Gang-, Stand und Extremitätenataxie (Diener und Dichgans, 1992).

Neben symptomatischen Ursachen einer Ataxie, wie strukturellen Läsionen, paraneoplastischen Phänomenen, Stoffwechselerkrankungen, infektiösen Prozessen, Autoimmungeschehen und toxischen Schädigungen, sind hereditäre (autosomal-rezessive, autosomal-dominante und x-chromosomal vererbte Ataxien) und idiopathische Ataxien bekannt (Brusse et al., 2007; Klockgether, 2007).

Die autosomal-dominant vererbten, neurodegenerativen Ataxien, die sogenannten spinocerebellären Ataxien (SCAs), werden Gegenstand dieser Arbeit sein.

Bis zum heutigen Zeitpunkt konnte keine kausale Therapie für SCAs gefunden werden (Matilla-Duenas et al., 2012; Nag et al., 2013). Viele der Patienten sind im Verlauf der Erkrankung durch die progrediente Verlaufsform sowohl motorisch als auch koordinativ stark beeinträchtigt und auf externe Hilfe angewiesen (Harding, 1983; Klockgether et al., 1998b). Daher ist die Prüfung der Stochastischen Resonanztherapie (SRT) als potentielle, rehabilitative Maßnahme für SCA-Patienten von großem Interesse.

Zu diesem Zweck wurde eine doppelblinde, blockrandomisierte Kontrollstudie mit 32 SCA-Patienten durchgeführt. Die Probanden wurden zwei Gruppen, Verum und Sham, zugeteilt und innerhalb von sieben Tagen viermal mit jeweils fünf 60-Sekunden SRT-Zyklen behandelt. Die Verum-Gruppe erhielt eine höhere Frequenz (6,5 Hz), dessen Wirkung auf Symptome anderer Krankheitsbilder bereits nachgewiesen wurde (Kaut et al., 2011). Die Gruppe Sham erhielt die niedrigste im Gerät vorhandene Frequenz (1,0 Hz).

Zur Evaluation der Therapieeffekte wurden vor Behandlungsbeginn, an Tag 1, und nach letzter SRT-Behandlung oder Scheinbehandlung, an Tag 8, die Symptome der SCA-Patienten mittels drei verschiedener Bewertungsinstrumente, *Scale for the assessment and rating of ataxia* (SARA), *Inventory of non-ataxia symptoms* (INAS) und *Spinocerebellar ataxia Functional Index* (SCAFI), erfasst und deren Ergebnisse verglichen.

1.1 Spinocerebelläre Ataxien

1.1.1 Definition

Spinocerebelläre Ataxien (SCAs) stellen eine genetisch und klinisch heterogene Gruppe autosomal-dominant vererbter, progressiver Ataxiekrankheiten dar. Klinisch sind SCAs durch eine progrediente Ataxie in möglicher Kombination mit Dysarthrie, Störungen der Okulomotorik und variablen, nicht-ataktischen, neurologischen Symptomen gekennzeichnet (Harding, 1983; Klockgether et al., 1998b).

Der progrediente Krankheitsverlauf von SCAs ist durch eine Degeneration des cerebellären Cortex mit Verlust von Purkinje-Zellen und Zerstörung cerebellärer Afferenzen und Efferenzen bedingt (Klockgether et al., 1998b; Schöls et al., 2004).

1.1.2 Klassifikation

Vor dem Zeitalter der Molekulargenetik wurden Ataxien bis in die 1980er Jahre nach den zugrundeliegenden neuropathologischen Veränderungen klassifiziert. Dabei wurden die primär spinalen von den cerebellären, spinocerebellären, olivopontocerebellären und den dentatorubralen Degenerationsformen unterschieden (Greenfield, 1954; Holmes, 1907).

1983 differenzierte Anita Harding Ataxien mit metabolischen Ursachen oder bekannten DNA-Defekten von hereditären Ataxien unbekannter Ätiologie. Dabei ging Harding von hereditären Ataxien mit frühem Krankheitsbeginn (<20. Lebensjahr), die autosomal-rezessiv vererbt werden, und Ataxien mit spätem Krankheitsbeginn (>20. Lebensjahr), die autosomal-dominant vererbt werden, aus. Die autosomal-dominanten, cerebellären Ataxien (ADCAs) unterteilte Harding nach klinischen Zeichen in drei Hauptgruppen (Tabelle 1) (Harding, 1983).

Ferner führte die britische Neurologin den Begriff der idiopathischen, cerebellären Ataxien mit spätem Krankheitsbeginn (IDCA) ein (Harding, 1981). Zu dieser Gruppe gehören heute neben den idiopathischen Ataxien auch die Multisystematrophie (Brusse et al., 2007; Klockgether et al., 2007).

Tab. 1: Einteilung der autosomal-dominanten, cerebellären Ataxien (ADCAs) nach Harding (Harding, 1983)

ADCA Typ	Klinische Zeichen
ADCA I	Cerebelläre Ataxie mit zusätzlichen nicht-cerebellären Symptomen wie Sakkadenverlangsamung, Ophthalmoplegie, Pyramidenbahnzeichen, Muskelatrophie, Basalganglienbeteiligung, Sensibilitätsstörungen, Inkontinenz, Demenz
ADCA II	Cerebelläre Ataxie mit pigmentärer Retinadegeneration
ADCA III	Rein cerebelläre Ataxie

Nach 1983 wurde durch molekular- und labortechnisch gewonnene Erkenntnisse die genetische Identifizierung diverser Mutationen möglich. Seither wurde Hardings Klassifikation durch eine molekulargenetische Einteilung erneuert.

Die SCAs sind aktuell eine genetisch definierte Gruppe der ADCAs und von den ebenfalls autosomal-dominant vererbten Episodischen Ataxien und der *Dentatorubralen-Pallidolysialen Atrophie* (DRPLA) zu unterscheiden (Brandt et al., 1997; Koide et al., 1994). Die *Human genome Organization* (HUGO) bezeichnet die jeweiligen Spinocerebellären Ataxien mit dem Kürzel SCA und beziffert sie nach der Reihenfolge der entdeckten Genloci. SCA3 nimmt namentlich eine Sonderstellung ein, da diese Ataxieform 1972 erstmals in den Vereinigten Staaten von Amerika bei Nachkommen von William Machado, einem Einheimischen der Azoren, als „*Machado-Joseph Disease*“ (MJD) beschrieben wurde (Nakano et al., 1972). Erst später stellte sich die genetische Identität von MJD und SCA3 heraus (Dürr et al., 1996).

1.1.3 Epidemiologie

Da die SCAs eine sehr heterogene Gruppe bilden, sind die Prävalenzzahlen limitiert und variieren zudem stark für ethnische Gruppen und geographische Areale.

In epidemiologischen Studien wurde für Europa eine Prävalenz zwischen 0,9/100.000 in Italien (Leone et al., 1995) und 5,6/100.000 in Portugal (Coutinho et al., 2013) ermittelt. Weltweit weisen geographisch isolierte Regionen für bestimmte SCA-Subtypen aufgrund von Gründereffekten höhere Prävalenzen auf, wie die Provinz Holguin auf Cuba mit 40/100.000 für SCA2 (Velazquez Perez et al., 2009).

In Europa zählen SCA1, 2, 3 und 6 zu den häufigsten Subtypen (Schmitz-Hübsch et al., 2008). Weltweit sind bis zu 75 % der betroffenen Familien an SCA1, 2, 3 oder 6 erkrankt (Klockgether, 2007), wobei SCA3 den weltweit häufigsten Subtyp darstellt (Moseley et al., 1998). Der Krankheitsbeginn für SCA1, 2 und 3 liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Davon abzugrenzen, ist die SCA6, bei der das Erkrankungsalter meist bei über 55 Jahren liegt (Matsumura et al., 1997; Schöls et al., 1998). Je nach SCA-Subtyp werden die meisten Patienten nach 15 Jahren rollstuhlpflichtig und versterben 25 Jahre nach Krankheitsbeginn, wobei SCA1 verglichen mit SCA2, SCA3 und SCA6 einen aggressiveren Verlauf mit einer schnelleren Krankheitsprogression und einem schwereren, klinischen Ausprägungsgrad sowie kürzerer Lebenserwartung aufweist (Jacobi et al., 2011; Klockgether et al., 1998b; Schmitz-Hübsch et al., 2008). Bei SCA6 scheint es sich aufgrund der im Vergleich zu SCA1, SCA2 und SCA3 langsamsten Krankheitsprogression um einen eher benignen Krankheitsverlauf zu handeln (Jacobi et al., 2011).

1.1.4 Ätiologie und Pathogenese

Dank des molekulargenetischen Fortschritts konnte in den letzten Jahren eine stetig steigende Zahl verschiedener Genloci für SCAs identifiziert werden. Aktuell sind mindestens 43 SCA-Subtypen und mehr als 30 der kausalen Gendefekte bekannt (Klockgether und Paulson, 2011; Matilla-Duenas, 2012; Sun et al., 2016). Grundsätzlich lassen sich drei Mutationsmechanismen unterscheiden. Die sogenannten „Polyglutamin-Ataxien“ entstehen durch verlängerte Wiederholungen (*Repeats*) des Trinukleotids CAG (Cytosin, Adenin und Guanin), welches die Aminosäure Glutamin kodiert. Dadurch entsteht in einem entsprechenden Protein eine pathologisch verlängerte Polyglutamin-Region (Zoghbi und Orr, 2000). Zellmorphologisch lassen sich bei SCA1 und SCA3 häufiger als bei SCA2 und SCA6 Proteinaggregate mit charakteristischen, neuronalen Inklusionen im Zellkern und zum Teil auch im Zytoplasma nachweisen (Genis et al., 1995; Ishikawa et al., 1999). Zu dieser Gruppe der „Polyglutamin-Ataxien“ zählen alle im Rahmen der hier durchgeführten Studie teilgenommenen Subtypen: SCA1 (Orr et al., 1993), SCA2 (Sanpei et al., 1996), SCA3 (Kawaguchi et al., 1994) und SCA6 (Zhuchenko et al., 1997). Tabelle 2 fasst die Gene, die chromosomale Lokalisation, die Genprodukte und die normalen sowie pathologischen Repeatlängen von SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 zusammen.

Durchschnittlich liegt die pathologische Repeatlänge bei Polyglutamin-Erkrankungen zwischen 35 und 45 *Repeats*. Bei SCA6 beginnt bereits eine pathologische Repeatlänge ab 21 *Repeats* und bei SCA3 wiederum erst ab 62 *Repeats* (Bauer und Nukina, 2009).

Tab. 2: Übersicht der Gene, Genprodukte, der chromosomalen Lokalisation und der normalen sowie pathologischen Repeatlängen von SCA1, 2, 3 und 6 (Bauer und Nukina, 2009)

SCA-Subtyp	Gen	Chromosomale Lokalisation	Protein	Normale Repeatlänge	Pathologische Repeatlänge
SCA1	ATXN1	6p23	Ataxin- 1	6-39	41-83
SCA2	ATXN2	12q24	Ataxin- 2	14-32	34-77
SCA3	ATXN3	14q24.3-q31	Ataxin -3	12-40	62-86
SCA6	CACNA1a	19p13	Spannungs-abhängiger P/Q-Typ Calcium Kanal	3-18	21-30

Davon abzugrenzen sind SCAs, die durch verlängerte *Repeats* in nicht-kodierenden Genabschnitten hervorgerufen werden, wie z.B. bei der SCA8 (Koob et al., 1999). Diese führen vermutlich auf RNA-Ebene zu einer Dysregulation der Genexpression (Todd und Paulson, 2010). Als dritten Mechanismus sind Punktmutationen, wie z.B. für die SCA27 (Van Swieten et al., 2003) erforscht worden.

Bei den Polyglutamin-Erkrankungen besteht eine negative Korrelation zwischen CAG-Repeatlänge, Krankheitsbeginn und -progression sowie dem Schweregrad der Symptomatik. Längere *Repeats* führen dabei zu einem früheren Krankheitsbeginn mit schwererem, klinischen Erscheinungsbild und schnellerem Fortschreiten der Erkrankung (Schöls et al., 2004). Bei SCA1 scheint neben langen pathologischen *Repeats* darüber hinaus ein zu kurzes, normales Allel den frühen Krankheitsbeginn und Schweregrad der Erkrankung negativ zu beeinflussen (Schmitz-Hübsch et al., 2008; Van de Warrenburg et al., 2005). Ferner zeigen „Polyglutamin-Ataxien“ das Phänomen der Antizipation, bei dem instabile *Repeats*, besonders bei paternalen Vererbung, zu einem fakultativ früheren Erkrankungsbeginn, rascherem Krankheitsverlauf und einer schwereren Symptomatik in den folgenden Generationen führen (Durr, 2010).

1.1.5 Symptome

Das phänotypische Erscheinungsbild der SCAs ist aufgrund der Heterogenität sehr vielfältig und unterscheidet sich nennenswert innerhalb der Subtypen.

Die Patienten leiden vorwiegend an einem pancerebellären Syndrom mit Gang,- Stand,- und Extremitätenataxie, Dysarthrie und cerebellären Okulomotorikstörungen (Harding, 1983), wobei die Gangataxie bei SCA1, 2, 3 und 6 mit ca. 66 % das häufigste Erstsymptom darstellt (Globas et al., 2008). Zudem weisen die jeweiligen SCA-Subgruppen nicht-cerebelläre Symptome, wie pyramidale, extrapyramidale, cortikale Symptome, klinische Zeichen einer Hirnstammbeteiligung und periphere Neuropathien auf (Harding, 1983).

Bei SCA1 wurden vermehrt Pyramidenbahnzeichen, Hirnstammsymptome und in fortgeschrittenen Stadien sowohl supranukleäre als auch nukleäre Ophthalmoplegien und Pallhypästhesien bemerkt. SCA2-Patienten weisen vermehrt nicht-cerebelläre Symptome, wie Ruhetremor, periphere Neuropathien mit Hyporeflexie, Pallhypästhesie und kognitive Defizite auf. Bei der Mehrheit der SCA2-Patienten sind verlangsamte Sakkaden charakteristisch. Das klinische, nicht-ataktische Bild von SCA3-Patienten dagegen manifestiert sich unterschiedlich. Beschrieben sind zusätzlich extrapyramidale Symptome, wie das Restless-Legs-Syndrom oder Parkinsonismus, sowie Blasenstörungen, Neuropathien, Pallhypästhesien und eine reduzierte Temperaturdiskrimination (Klockgether, 2008; Matilla-Duenas et al., 2008; Schmitz-Hübsch et al., 2008). SCA6 ist im Vergleich zu SCA1, SCA2 und SCA3 hauptsächlich durch cerebelläre Symptome, besonders Störungen der Okulomotorik, wie Blickfolgestörungen, sakkadischen Dysmetrien, horizontalen Blickrichtungsnystagmen und Downbeat-Nystagmen gekennzeichnet (Jacobi et al., 2012). Aus diesem Grund wurde SCA6 häufig als „*pure cerebellar ataxia*“ bezeichnet (Schöls et al., 1997). Aktuell sind bei SCA6-Patienten ebenfalls nicht-cerebelläre Symptome bekannt, wenn auch in geringerem Umfang als bei SCA1, 2 oder 3 (Jacobi et al., 2011).

Es gibt gewisse klinische Überschneidungen zwischen einigen SCA-Subtypen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie dem familiären Parkinsonismus und SCA2 (Schmitz-Hübsch et al., 2008).

Tabelle 3 fasst die cerebellären und nicht-cerebellären Symptome von SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 zusammen.

Tab. 3: Cerebelläre und nicht-cerebelläre Symptome bei SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6. Markiert sind die bei dem jeweiligen SCA-Subtyp gegenüber den anderen häufiger oder ausgeprägter auftretenden Symptome (Durr, 2010; Jacobi et al., 2012; Klockgether, 2008; Maschke et al., 2005; Matilla-Duenas et al., 2008; Pedroso et al., 2017; Schmitz-Hübsch et al., 2008; Teive, 2009)

Symptome	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6
Cerebellär	Cerebelläre Ataxie, Cerebelläre Dysarthrie, Blickrichtungsnystagmus, Sakkadierte Blickfolge, Dysmetrische Sakkaden, Verminderte Suppression des VOR	Cerebelläre Ataxie, Cerebelläre Dysarthrie, cerebelläre Okulomotoriksymptome seltener	Cerebelläre Ataxie, Cerebelläre Dysarthrie, Blickrichtungsnystagmus, Sakkadierte, Blickfolge	Cerebelläre Ataxie,- Dysarthrie, Downbeat Nystagmus, Blickrichtungsnystagmus, Dysmetrische Sakkaden, Verminderte Suppression des VOR
Hirnstamm/bulbär	Dysphagie, Dysphonie, Okulomotorische Hirnstammsymptome Periorale Faszikulationen	Okulomotorische Hirnstammsymptome, insbesondere Verlangsamung der Sakkaden	Okulomotorische Hirnstammsymptome, Periorale Faszikulationen	Hirnstammsymptome seltener
pyramidal	Pyramidenbahnzeichen	Pyramidenbahnzeichen seltener	Pyramidenbahnzeichen	Pyramidenbahnzeichen
Extra-pyramidal	Choreaforme Hyperkinesien Dystonie Restless-Legs Syndrom	(Ruhe,-) tremor, Dystonie Parkinsonismus	Dystonie, Chorea, Dyskinesien, Restless legs	Dystonie, Blepharospasmus
cortikal	Kognitive Defizite	Kognitive Defizite	Blasenstörungen, kognitive Defizite	Kognitive Defizite ganz selten
peripher	Periphere, Neuropathie	Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie

VOR = Vestibulookulärer Reflex

1.1.6 Diagnostik

Die korrekte Diagnosestellung der SCAs stellt durch deren Heterogenität und phänotypische Überlagerung eine Herausforderung dar.

Neben der klinischen Untersuchung ist eine ausführliche Anamnese, bei SCAs typischerweise mit einem variablen Beginn und einer ähnlichen Symptomatik der Eltern wegweisend (Klockgether, 2005).

Mit Ausnahme von SCA8, SCA10 (Schmitz-Hübsch und Klockgether, 2008) und SCA17 (Zühlke et al., 2003) weisen SCAs eine 100 %ige Penetranz auf, wenn die Betroffenen ein entsprechendes Alter erreichen. Bildgebende Verfahren, wie die cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT), sind hilfreich, um strukturelle Schäden bei symptomatischen Ataxien zu erkennen (Brusse et al., 2007). Für SCA1, SCA2 und SCA3 wurden mittels cMRT olivopontocerebelläre Atrophien und für SCA6 cerebelläre Atrophien nachgewiesen (Schöls et al., 2004). Neue Methoden, wie cMRT-Volumetrien oder die Voxel-basierende Morphologie, konnten Erkenntnisse über die Beteiligung anatomischer Strukturen bei SCAs aufzeigen. Mittels cMRT-Volumetrien wurde eine Korrelation zwischen cerebralem Volumen und klinischem Funktionsdefizit, gemessen am SARA Score, nachgewiesen. Dabei korrelierte das pontine Volumen bei SCA1, das totale Hirnstammvolumen bei SCA3 und das totale cerebelläre Volumen bei SCA6 jeweils mit dem klinischen Funktionsdefizit (Schulz et al., 2010).

In einer longitudinalen Multicenterstudie konnte mittels cMRT-Volumetrien bei den untersuchten SCA1,- SCA3- und SCA6-Patienten nach zwei Jahren eine klinische Krankheitsprogression, gemessen am SARA Score, und parallel ein Volumenverlust im Cerebellum, Hirnstamm und den Basalganglien nachgewiesen werden. Bei SCA1-Patienten fiel dabei insbesondere ein pontiner Volumenverlust, bei SCA3-Patienten ein striataler Volumenverlust und bei SCA6-Patienten ein Verlust im *Nucleus caudatus* auf (Reetz et al., 2013).

Trotz der bildmorphologisch immer mehr und detaillierter darstellbaren Charakteristika der SCAs ermöglicht die Bildgebung weder die Diagnosestellung SCA noch einen Rückschluss auf den jeweiligen SCA-Subtyp (Dohlinger et al., 2008).

Daher ist die endgültige Diagnosestellung nur durch spezifische, biochemische und genetische Tests möglich. Diese Tests sind sehr kostspielig und sollten daher unter Berücksichtigung der jeweiligen klinischen Konstellation ausgewählt werden (Klockgether, 2007).

Ein frühes Versterben der Eltern und de novo Mutationen können eine negative Familienanamnese erklären und müssen stets bedacht werden.

Ein Teil der Ataxien, der zunächst als eine sporadische Form eingestuft wurde, kann letztlich durch positive genetische Testung doch einer hereditären Ataxieform angehören (Brusse et al., 2007).

1.1.7 Therapie

Obwohl die Forschung in den letzten Jahren viele Erkenntnisse über die genetischen Defekte der SCAs erbracht hat, ist zum heutigen Wissensstand keine kausale Therapie für SCAs bekannt (Matilla-Duenas et al., 2012; Nag et al., 2013).

Für medikamentöse, möglicherweise antiataktisch wirkende Therapien ergaben sich aus klinischen Studien mit größtenteils heterogenen Studienpopulationen sowohl signifikante als auch fehlende Hinweise auf positive Effekte: Mögliche Verbesserungen cerebellärer Symptome durch L-(Acetyl-)Carnitin (Schöls et al., 2005; Sorbi et al., 2000), 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) (Trouillas et al., 1988; Wessel et al., 1995), Amantadin (Botez et al., 1991; Botez et al., 1996; Nag et al., 2013), Physostigmin (Aschoff et al., 1996; Kark et al., 1981; Wessel et al., 1997), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Azulay et al., 1994; Schulte et al., 2001) oder Riluzol (Nag et al., 2013; Ristori et al., 2010; Romano et al., 2015; Schmidt et al., 2016) bleiben weiter umstritten. Dennoch werden Amantadin und 5-HTP außerhalb des von den Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs (*off-label*) bei Patienten mit cerebellären Ataxien als Therapieversuch verordnet (Perlman, 2004).

Azetazolamid, welches Attacken der Episodischen Ataxien (EA) reduzieren kann (Zasorin et al., 1983), hat möglicherweise temporär positiven Einfluss auf Stand- und Gangataxie von SCA6-Patienten (Yabe et al., 2001), wobei umstritten ist, ob die Wirksamkeit nicht auf zusätzlichen, attackenartig auftretenden Symptomen beruht (Jen et al., 1998).

Vielversprechendere antiataktische Wirkungen ergaben sich für *Thyrotropin releasing hormone* (TRH) oder TRH-Analoga und Cycloserine (NMDA-Rezeptor-Agonisten) sowohl aus tierexperimentellen Modellen mit Ataxie-Mäusen (Kinoshita et al., 1997; Matsui et al., 1996; Saigoh et al., 1998) als auch aus Resultaten klinischer Studien (Bonuccelli et al., 1988; Ogawa et al., 2003; Waragai et al., 1997). In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit SCA3-Patienten konnte eine positive Wirkung von Vareniclin (Chantix), einem partiellen nikotinergen Acetylcholinrezeptor-Agonisten, auf Stand-, Gang- und Extremitätenataxie festgestellt werden (Zesiewicz et al., 2012).

Auf Stammzellen basierende Behandlungsoptionen sind bisher bei SCAs nicht verbreitet geprüft worden. Bisherige Resultate zeigen nur kurzzeitige Verbesserungen cerebellärer Symptome (Dongmei et al., 2011; Jin et al., 2013).

Auf molekulargenetischer Ebene scheinen für die „Polyglutamin-Ataxien“ zukünftig spezifische, proteinmodifizierende Methoden aussichtsreich zu sein.

Aus transgenen Mausmodellen ergaben sich durch das Ausschalten bzw. die reduzierte Expression mutierter SCA-Gene durch RNA-Interferenz bereits Hinweise auf eine Verbesserung ataktischer Symptome (Keiser et al., 2014; Nobrega et al., 2013).

Insgesamt beschränkt sich die Therapie von Ataxie-Patienten weiterhin auf eine rein symptomatische Behandlung. So können zum Beispiel extrapyramidale Symptome durch Einnahme von dopaminergen Substanzen (Buhmann et al., 2003; Nandagopal und Moorthy, 2004), Muskelkrämpfe durch Carbamazepin (D'Abreu et al., 2010), und okulomotorische Störungen durch 4-Aminopyridin (Kalla et al., 2011; Strupp et al., 2003) positiv beeinflusst werden.

Auf rehabilitativer Ebene wird aufgrund der Funktion und Beteiligung des Cerebellums bei motorischen Lernprozessen (Manto et al., 2008) diskutiert, ob und wie viel motorische Fähigkeiten ein Patient mit einer degenerativen cerebellären Erkrankung durch Training tatsächlich erlernen kann (Hatakenaka et al., 2012; Maschke et al., 2004; Miyai et al., 2012). Die Studienlage zu Effekten rehabilitativer Therapien bei Patienten mit cerebellären Störungen ist begrenzt: Fallberichte von heterogenen Ataxie-Patienten über positive Effekte auf die Gehfähigkeit nach mehrwöchigem Laufband-Training (Cernak et al., 2007; Freund et al., 2010; Vaz et al., 2008) sind möglicherweise indirekt mit einer Besserung und Stabilisierung der Haltung, nicht jedoch direkt der Gangataxie erklärbar (Bultmann et al., 2014). Aus physiotherapeutischen Programmen bei heterogenen Ataxie-Patienten mit regelmäßigem Wiederholen von Gang,- Gleichgewichts,- Koordinationsübungen ergaben sich Hinweise auf Verbesserungen des Gleichgewichts, des Gehens (Keller et al., 2014; Landers et al., 2009), der motorischen Fähigkeiten (Richards et al., 2008; Schalow et al., 2006) und des Sprechens (Tykalova et al., 2016). Regelmäßige Ergotherapie kann bei Ataxie-Patienten zu einer Verbesserung alltäglicher Aktivitäten und somit zu einem Zugewinn an Lebensqualität (Ciancarelli et al., 2011) und einer Reduzierung depressiver Symptome führen (Silva et al., 2010), die bei SCA-Patienten im Verlauf auftreten können (Cecchin et al., 2007; Lo et al., 2015).

Bei SCA2-Patienten zeigte ein sechsmonatiges, physiotherapeutisches Training mit dem Schwerpunkt Gleichgewicht und Koordination eine Besserung der Gleichgewichtskontrolle, insbesondere bei mild ausgeprägten Krankheitsgraden (Pérez-Avila et al., 2004).

Ilg et al. (2009) und Ilg et al. (2010) konnten nach einem vierwöchigen Koordinationstraining mit Übungen, wie auf einem Bein stehen oder Treppensteigen, eine Verbesserung ataktischer und motorischer Symptome, gemessen am SARA Score und *Goal Attainment Scaling* (GAS) feststellen, die bei Fortsetzen der Übungen zu Hause bis zu einem Jahr anhielt.

Miyai et al. (2012) registrierten in einer vierwöchigen Studie mit täglicher, einstündiger Ergo- und Physiotherapie, insbesondere mit dem Schwerpunkt Koordinations- und Gleichgewichtstraining, bei Patienten mit degenerativen, cerebellären Krankheitsbildern eine Besserung des SARA Scores. Dabei besserte sich die Rumpfataxie deutlicher im Vergleich zur Extremitätenataxie.

Neue Methoden, wie auf einem Videospiegel basierendes Koordinationstraining, zeigte bei Kindern mit progredienter cerebellärer Degeneration nach acht Wochen Training, eine Besserung ataktischer Symptome, erfasst durch den SARA Score (Ilg et al., 2012), und könnte zukünftig bei SCA-Patienten mit mild ausgeprägtem Krankheitsgrad eine additive Therapieoption für zu Hause darstellen.

Obwohl die Studienlage zu Effekten rehabilitativer Therapien bei Patienten mit cerebellären Störungen begrenzt ist, nehmen Physiotherapie (Evidenz Grad II), Ergotherapie (Evidenzgrad III) und Logopädie eine wesentliche Rolle im Therapieplan der Ataxie-Patienten ein (Fonteyn et al., 2014).

1.2 Stochastische Resonanztherapie

1.2.1 Definition

Die Stochastische Resonanztherapie ist eine Form der Ganzkörpervibration (GKV), bei der Vibrationssignale in Form von multidimensionalen Mechano-Oszillationen als Reize genutzt werden. Die Vibrationsapplikation erfolgt dabei getrennt über zwei Platten und wendet niederfrequente Signale (4-8 Hertz) mit einem durch Störfaktoren überlagerten, nicht synchronisierten Muster an (Haas et al., 2006). Zur stochastischen Resonanztherapie kommt ein speziell entwickeltes biomechanisches Übungsgerät zum Einsatz.

Der sogenannte „SRT Zeptor[®]“ wurde von Prof. Dr. Dietmar Schmidtbleicher an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main entwickelt.

1.2.2 Formen der Ganzkörpervibration

Aktuell lassen sich nach technischem Hintergrund vertikal betriebene und seitenalternierende von transversalen, multidimensionalen Vibrationssystemen unterscheiden. Während sich vertikal betriebene Vibrationsplatten unter Anwendung von Vibrationssignalen im Frequenzbereich von über 25 Hertz (Hz) auf- und abwärts bewegen, rotiert die Plattform beim seitenalternierenden, oszillierenden System unter Verwendung von Frequenzen zwischen 10 Hz und 30 Hz auf horizontaler Ebene von links nach rechts (Marín et al., 2010; Pollock et al., 2010; Von Stengel et al., 2011).

Die SRT (SRT Zeptor medical[®]) verwendet niedrigere Frequenzen (<15 Hz) und beruht auf einer Vibrationsapplikation über zwei getrennte Plattformen (Haas et al., 2006). Die zwei Plattformen der SRT bewegen sich transversal, sowohl auf vertikaler als auch auf horizontaler Ebene (Sitjà Rabert et al., 2012).

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der verschiedenen Vibrationsplattformen stellt das Muster der Vibrationsapplikation dar. Während bei den vertikal betriebenen und seitenalternierenden Systemen sinusförmige, sogenannte harmonische Vibrationen verwendet werden, benutzt die Stochastische Resonanztherapie ein durch Geräusche überlagertes Muster der Vibrationsapplikation (Haas et al., 2006).

1.2.3 Prinzip der Stochastischen Resonanz

Das Prinzip der Stochastischen Resonanz (SR) wurde zu Beginn der 1980er Jahre erstmalig vom Geophysiker Benzi beschrieben, der damals die Periodendauer von Eiszeiten berechnete (Benzi et al., 1981; Benzi et al., 1982). Grundsätzlich beschreibt die Stochastische Resonanz einen nicht-linearen Effekt, bei dem das gleichzeitige Anwenden von zufälligen Störgrößen, wie zum Beispiel Geräuschen, und schwachen, niedrig frequentierten Signalen, zu einer besseren Wahrnehmung der niedrig frequentierten Signale führt (Ward et al., 2002). Bezogen auf das Nervensystem des Menschen, das ein nicht-lineares System darstellt, resultiert das Hinzufügen von zufälligen Störgrößen in einer vermehrten Rezeption von Reizen, die sonst unterschwellig blieben und nicht wahrgenommen würden (Fallon et al., 2005; McIntosh et al., 2010; Wang et al., 2011).

Auf physiologischer Ebene ist eine stochastische Hintergrundaktivität des menschlichen Nervensystems bekannt (Azouz und Gray, 1999; Tougaard, 2002). Diese führt zu kurzfristigen, resonanzähnlichen, neuronalen Zuständen und hängt möglicherweise mit den ständigen Netzwerkprozessen des Gehirns zusammen (Haas et al., 2006; McIntosh et al., 2010). Basierend auf diesen physiologischen Grundlagen wird von einem Zusammentreffen der stochastischen Anteile von SR-Signalen mit der stochastischen Hintergrundaktivität der Nervenzellen ausgegangen, welche in eine kurzfristige Quasi-Resonanz treten. Folglich kommt es bereits bei schwachen Vibrationssignalen vom SR-Typ zum Überschreiten von Reizschwellenwerten der Nervenzellen (Haas et al., 2006). Bei älteren Personen, Schlaganfall- und Neuropathie-Patienten gibt es Hinweise darauf, dass die Detektionsfähigkeit nach mechanischer SR-Reizung den sinusförmigen Signalen überlegen zu sein scheint (Liu et al., 2002).

1.2.4 Vorteile der Stochastischen Resonanztherapie

Das erwähnte Prinzip der SRT, schwache, mechanische Vibrationssignale durch zusätzliche Störgrößen im Nervensystem bereits überschwellig werden zu lassen, birgt im Anwendungsbereich den Vorteil in der Verwendung von geringen Frequenzen und Amplituden. Im Gegensatz zum Leistungssport wird im medizinischen Bereich die Anwendung von energiereichen Signalen von Patienten weniger toleriert und kann zu Nebenwirkungen, wie Gelenk- oder Rückenbeschwerden führen (Haas, 2007; Subashi et al., 2008). Das Hinzufügen von zufälligen Geräuschen führt bei der SRT zu einer ständigen Störung des Grundrhythmus und ermöglicht somit Gewöhnungseffekte zu vermeiden. Das Gehirn wird während des SRT-Trainings gefordert, das sich ständig ändernde Signalmuster neu zu verarbeiten (Haas et al., 2004).

1.2.5 Wirkungen und Anwendungsbereiche von Ganzkörpervibrationen

Auf physiologischer Ebene können Vibrationssignale beim Menschen Hautrezeptoren stimulieren (Goodwin et al., 1997), Muskelspindeln aktivieren (Burke et al., 1976) und den Vestibulären Apparat anregen (Suvorov et al., 1989). Konzentrationen von Neurotransmittern, wie Dopamin oder Serotonin (Ariizumi und Okada, 1985), Konzentrationen von Aminosäuren, wie Tryptophan (Kepplinger et al., 2011) und auch von Hormonen (Bosco et al., 2000) scheinen durch Vibrationssignale beeinflusst zu werden.

Am menschlichen Muskel-Sehnenapparat löst die Applikation von mechanischen Vibrationssignalen als Reflexantwort eine Muskelkontraktion aus, den sogenannten Tonic-Vibration-Reflex (TVR) (Hagbarth und Eklund, 1966; Matthews, 1966) und führt zu einer zusätzlichen Rekrutierung motorischer Einheiten (Cardinale und Bosco, 2003; Mester et al., 1999). Vibration als Stimmulationsform wurde bereits im 19. Jahrhundert therapeutisch angewendet. Als Parkinson-Patienten dem französischen Neurologen Charcot mehrfach von Symptombesserungen nach Reisen mit Pferdekutschen und Eisenbahnwagons berichteten, assoziierte er diese Besserungen mit mechanisch entstandenen Vibrationen während der Fahrten. Er entwickelte daraufhin einen elektrisch angetriebenen Vibrationsstuhl (Abbildung 1), den sogenannten „*chaise trepidante*“, und registrierte gewisse Symptommilderungen bei einigen neurologischen Krankheitsbildern (Charcot, 1892).



Abb. 1: Charcots Vibrationsstuhl (Goetz, 2009)

Mittlerweile hat sich Vibrationstraining als ergänzende Trainings- oder Therapieoption in einer Vielzahl von Anwendungsbereichen, wie dem Leistungssport, der Rehabilitation und der Verbesserung von bestimmten Krankheitssymptomen, etabliert: Bisher durchgeführte Studien im Leistungssport mit zum konventionellen Training ergänztem Vibrationstraining zeigten differente Ergebnisse. Einerseits konnte bei Sportgruppen, die zum konventionellen Training zusätzlich GKV mit vertikal,- oder seitenalternierenden Geräten erhielten, ein Mehrgewinn an Muskelkraft (Colson et al., 2010; Fort et al., 2012), an Flexibilität (Kinser et al., 2008) und an Gleichgewichtskontrolle (Ritzmann et al., 2013) gezeigt werden. Andere kontrollierte Studien konnten keine Besserung von Kraftleistungen bei Sportgruppen mit addiven vertikal betriebenen GKV-Geräten feststellen (Delecluse et al., 2005; Fernandez-Rio et al., 2010).

Im medizinischen Bereich kommt GKV in verschiedenen Fachgebieten zum Einsatz:

Bei untrainierten, älteren Patienten konnte durch ein additives Vibrationstraining mit vertikal betriebenen oder seitenalternierenden Geräten eine Verbesserung der Muskelkraft (Runge et al., 2000), der Haltungskontrolle (Bogaerts et al., 2007), der Gehfähigkeit (Kawanabe et al., 2007) und des Gleichgewichts (Cheung et al., 2007), im Vergleich zu physiotherapeutischen Maßnahmen allein, gezeigt werden. Sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien wurden positive Effekte von Vibrationstraining auf die Knochenstruktur- und -festigkeit registriert (Gusi et al., 2006; Rubin et al., 2004; Verschueren et al., 2004). Demnach könnte die Behandlung mit GKV-Geräten bei älteren Personen das Sturzrisiko senken und als additive „Osteoporoseprophylaxe“ eingesetzt werden (Bruyere et al., 2005; Von Stengel et al., 2011).

Nach den positiven Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten, Crossover-Studie mit Metallfabrikarbeitern könnte speziell die SRT, als Präventionsmaßnahme, arbeitsassoziierte muskuloskeletale Beschwerden vorbeugen (Burger et al., 2012).

In der neurologischen Rehabilitation konnten bei Patienten mit Rückenmarkschädigungen vermehrte Muskelaktivierungen (Herrero et al., 2011), Verbesserungen der Gehfunktion und der Spastik in den Extremitäten (Ness und Field-Fote, 2009) nach Behandlungen mit GKV von mindestens 10 Hz verzeichnet werden. Bei chronischen Schlaganfallpatienten wurden bisher in kontrollierten, klinischen Studien bei Gruppen mit additiver Anwendung von vertikal betriebenen oder seitenalternierenden GKV-Geräten zu konventionellen physiotherapeutischen Übungen, Besserungen der Rumpfstabilität und der posturalen Kontrolle (Merkert et al., 2011), des Gleichgewichts und der Gehfunktion (Eon-Tak et al., 2016), der Muskelkraft (Liao et al., 2014; Tankisheva et al., 2014) und eine Reduktion der Spastik in paretischen Extremitäten (Chan et al., 2012) im Vergleich zu Gruppen mit alleiniger Physiotherapie registriert.

Andererseits konnten kontrollierte, klinische Studien bei Schlaganfallpatienten in Gruppen mit additiven vertikal betriebenen oder seitenalternierenden GKV-Geräten im Vergleich zu Gruppen, die lediglich Physiotherapie erhielten, keine signifikanten Verbesserungen des Gleichgewichts (Van Nes et al., 2006) und keine bis geringe Effekte auf die neuromuskuläre Leistungsfähigkeit (Marín et al., 2013; Lau et al., 2012) nachweisen. Stein et al. (2010) sind bisher die Einzigen, die ein SRT-Gerät bei Schlaganfallpatienten geprüft haben.

In der randomisierten, klinischen Studie konnte in der SRT-Gruppe keine bessere Wirksamkeit, bezogen auf die neuromuskuläre Leistungsfähigkeit, registriert werden.

Im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen wurde Vibrationstraining als ergänzende physiotherapeutische Maßnahme zur Verbesserung bestimmter Symptome geprüft. Bei Parkinson-Patienten (PD-Patienten) konnten Haas et al. (2006) nach einer SRT-Behandlung (5 x 60 Sekunden) eine signifikante Verbesserung von PD-Motorsymptomen (UPDRS III), insbesondere von Tremor, Rigor und Bradykinesie, verglichen zur Kontrollphase (15 Minuten Ruhepause) registrieren. Bei dieser Crossover-Studie wurde jedoch keine Verblindung und keine Wash-out-Phase durchgeführt. Ein möglicher Placeboeffekt wurde nicht kontrolliert geprüft.

In einer weiteren kontrollierten Kohortenstudie konnten keine signifikanten Effekte auf die Propriozeption von PD-Patienten gezeigt werden (Haas et al., 2006). Chouza et al. (2011) verglichen placebokontrolliert (gleiche Übungen ohne Vibrationseinfluss) den Kurzzeiteffekt (je eine SRT-Behandlung) von verschiedenen Vibrationsfrequenzen (3, 6, 9 Hz). PD-Patienten der SRT-Gruppe erreichten zwar signifikant bessere Resultate für die Gehfähigkeit und das Gleichgewicht verglichen mit dem Status vor Behandlungsbeginn. Die Verbesserungen waren jedoch der Placebogruppe nicht überlegen.

Turbanski et al. (2005) konnten eine signifikant gebesserte Haltungsstabilität nach einer GKV-Behandlung feststellen, bei der die PD-Patienten in Seiltänzerposition (*tandem standing*) auf der Vibrationsplattform standen. Eine GKV-Behandlung mit nebeneinanderstehenden Füßen führte zu keiner Besserung der Haltungsstabilität.

In einer doppelblinden, Sham-kontrollierten Studie wurde bei PD-Patienten der experimentellen Gruppe nach mehrfachen, repetitiven SRT-Serien eine Besserung der Bradykinesie und der posturalen Kontrolle, gemessen am UPDRS III, registriert (Kaut et al., 2011). Arias et al. (2009) verglichen GKV-Behandlungen (seitenalternierendes Gerät) begleitet von Stehübungen auf der Vibrationsplattform mit denselben Übungen ohne Vibrationseinfluss (placebo). Sowohl nach einer GKV-Behandlung als auch nach einem 5-wöchigen Trainingsprogramm ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der GKV- und der Kontrollgruppe hinsichtlich einer Besserung von PD-Motorsymptomen (UPDRS III), der Gehfähigkeit (*Timed "Up & Go" test*), des Gleichgewichtes (*Berg Balance Scale, Functional Reach test,*) oder der feinmotorischen Fähigkeiten (*Purdue Pegboard Test*).

Auch Ebersbach et al. (2008) verglichen GKV-Behandlungen auf einem seitenalternierenden Gerät mit aktivem, standardisiertem Gleichgewichtstraining hinsichtlich PD-Motorsymptome (UPDRS III), Gleichgewichtsfunktion (*Tinetti Balance test*), Gehfähigkeit (*10-m walk test, stand-walk-sit test*) und Haltungsvermögen (*pull test, Posturographie*). Sowohl unmittelbar nach drei Wochen GKV-Behandlungen als auch vier Wochen nach beendetem Training (*follow-up*) ergaben sich keine Hinweise auf bessere Effekte von GKV gegenüber konventionellem Gleichgewichtstraining.

Für Multiple Sklerose-Patienten (MS-Patienten) wurden in randomisierten, kontrollierten Studien signifikante Verbesserungen der Muskelkraft (Claerbout et al., 2012) und der Gehfähigkeit (Hilgers et al., 2013) registriert. Schuhfried et al. (2005) konnten positive Effekte auf die posturale Kontrolle von MS-Patienten nach Anwendung einer SRT in einer doppelblinden Pilotstudie beschreiben. Jackson et al. (2008) fanden, wenn auch nicht signifikant, nach einer GKV-Behandlung mit einem seitenalternierendem Gerät Hinweise auf eine Zunahme der Muskelkraft bei höher angewendeten Frequenzen (26 Hz vs. 2 Hz). Yang et al. (2016) registrierten in einer Pilotstudie mit MS-Patienten nach 8 Wochen GKV-Behandlungen auf einem seitenalternierenden Gerät eine signifikante Verbesserung der Knochendichte und eine Reduktion des Sturzrisikos. Schyns et al. (2009) stellten in einer randomisierten Crossover-Studie keine signifikanten Verbesserungen der Mobilität und Gehfähigkeit bei MS-Patienten nach Addition einer vertikal betriebenen GKV zu konventioneller Physiotherapie fest. Und auch Broekmans et al. (2010) registrierten keine signifikanten Verbesserungen des Gleichgewichtes oder des Gangbildes nach Anwendung von vertikal betriebener GKV über 20 Wochen. Nachdem bei FA-Patienten ein erhöhter Blutfluss und eine gesteigerte muskuläre Aktivität nach Trainieren mit seitenalternierenden GKV-Geräten und Frequenzen zwischen 10-30 Hz nachgewiesen werden konnte, wird diskutiert, den Therapieplan der FA-Patienten durch Vibrationstraining zu ergänzen (Herrero et al., 2011).

Die SRT wurde bisher bei SCA-Patienten nicht kontrolliert untersucht.

1.2.6 Unerwünschte Wirkungen der Stochastischen Resonanztherapie

Unerwünschte Wirkungen der SRT wie Hautirritationen, temporäres Muskelkatergefühl (Stein et al., 2010) oder Knieschmerzen (Kaut et al., 2011) sind bisher nur vereinzelt beschrieben worden.

In anderen Studien wurden unerwünschte Wirkungen entweder nicht registriert oder nicht genannt (Haas et al., 2006; Hilgers et al., 2013, Ness et al., 2009, Turbanski, 2005; Schuhfried et al., 2005).

1.3 Zielsetzung

Die spinocerebellären Ataxien sind progrediente, neurologische Erkrankungen mit reduzierter Lebenserwartung, durch die Betroffene spätestens in der sechsten Lebensdekade rollstuhlpflichtig werden (Harding, 1983). Das alltägliche Leben der SCA-Patienten wird durch das Krankheitsbild enorm beeinträchtigt und führt zu einer erheblichen Reduzierung der Lebensqualität (López-Bastida et al., 2008). Laut einer europäischen, multi-zentrischen Studie zählen nach Selbsteinschätzung der SCA-Patienten mobile Einschränkung (86,9 %) und Einschränkung in den täglichen Verrichtungen (68 %) zu den häufigsten Komponenten, die die Lebensqualität reduzieren (Schmitz-Hübsch et al., 2010). Da aktuell für die SCAs keine wirkungsvollen, kausalen Therapien existieren, ist die Prüfung aller potentieller Therapieoptionen erforderlich, die zum Erhalt von Mobilität und alltäglichen Verrichtungen beitragen könnten. Nachdem es bei progredienten Erkrankungen, wie dem M. Parkinson oder der Multiplen Sklerose, Hinweise für erfolgsversprechende Besserungen von Symptomen nach Anwendung der Stochastischen Resonanztherapie gibt, stellt sich die Frage, in wieweit die SRT auch zu einer Besserung ataktischer und nicht-ataktischer Symptome bei Patienten mit SCAs führen kann.

Mit dieser blockrandomisierten, doppelblinden Studie sollte bei Patienten mit SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 durch Erhebung des neurologischen Status und Erfassung ataktischer und nicht-ataktischer Symptome mittels anerkannter Messinstrumente, SARA Score, INAS count, SCAFI Score, ein direkter Vergleich zwischen dem Ausgangszustand vor erster SRT-Behandlung bzw. Scheinbehandlung und nach einer repetitiven SRT-Behandlung bzw. Scheinbehandlung ermöglicht werden.

2. Materialien und Methoden

2.1 Studienziel

Zur Evaluierung der Therapieeffekte einer repetitiven SRT bei SCA-Patienten wurde eine prospektive, monozentrische, klinische Phase-IV-Studie durch die Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Bonn konzipiert. Es sollte durch eine Sham-kontrollierte, doppelblinde Studie geprüft werden, ob die SRT Symptome spinocerebellärer Ataxien verbessern kann. Als primäres Ziel wurde der Einfluss einer viermaligen SRT- oder Scheinbehandlung auf cerebelläre Symptome, wie Stand- und Gangataxie, Extremitätenataxie und Dysarthrie im SARA Gesamtscore und der Einzelelemente des SARA Scores, den so genannten *subitems*, beurteilt und verglichen.

Sekundäre Ziele stellten die Erfassung nicht-ataktischer Symptome mittels INAS Count und in einem vorgegebenen Zeitraum numerisch erfasster Gehstrecken, Fingerschicklichkeiten und Sprechfrequenzen mittels SCAFI Score dar.

2.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, monozentrische Phase-IV-Doppelblindstudie. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn am 12.08.2009 unter der laufenden Nummer 132/09 genehmigt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Vorschriften und Gesetzen der Deklaration von Helsinki (Edinburgh, Scotland, October 2000), des Medizinproduktegesetzes (MPG), der Good Clinical Practice-Verordnung (GCP) und der *International Conference on Harmonisation* (ICH) durchgeführt. Die Probanden wurden schriftlich und im persönlichen Gespräch über den Zweck und das Ziel dieser Studie informiert und ihre Bereitschaft, an dieser Untersuchung teilzunehmen, wurde schriftlich dokumentiert. Jeder Patient erhielt eine Kopie der Einverständniserklärung. Die neurologische Untersuchung und Erhebung dreier spezifischer, neurologischer Untersuchungsbögen (SARA, SCAFI, INAS) wurde jeweils von einem der registrierten Prüfärzte, Herrn Dr. med. Kaut und Frau Dr. med. Jacobi der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Bonn, im Zeitraum von 31.08.2009 bis 07.11.2011 durchgeführt.

Die drei verwendeten Untersuchungsbögen werden in Kapitel 2.6 näher beschrieben. Es erfolgte eine Blockrandomisation in einem Verhältnis von eins zu eins, wobei nach vorgegebener kleiner Anzahl von drei pro Block immer wieder drei Patienten der jeweiligen Therapiegruppe (Verum oder Sham) zugewiesen wurden. Dadurch erhielt man eine Permutation der Sequenz „AAABBBAAABBB usw.“ (A = Verum, B = Sham) (Schumacher und Schulgen, 2008).

2.3 Patienten

2.3.1 Patientenauswahl

Im Rahmen dieser Studie wurden 32 Patienten mit molekulargenetisch gesicherter SCA1, 2, 3 und 6 rekrutiert, die in der Ataxie-Ambulanz der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Bonn behandelt werden.

2.3.2 Einschlusskriterien

Für die SCA-Patienten galten folgende Einschlusskriterien:

- Patienten zwischen 18 und 80 Jahren
- Patienten, die selbstständig in der Lage sind, Sinn und Tragweite der klinischen Prüfung zu verstehen und schriftlich in die Prüfteilnahme einwilligen
- Ambulante und stationäre Patienten mit SCA und Vorliegen einer Gangunsicherheit und/oder Instabilität
- Patienten mit SCA 1, 2, 3 oder 6 und SARA Score von mindestens 5 Punkten

2.3.3 Ausschlusskriterien

Für die SCA-Patienten galten folgende Ausschlusskriterien:

- Primäre/Sekundäre Parkinson-Syndrome
- Atypische Parkinson-Syndrome
- Schwere Gelenkerkrankung
- Muskelerkrankung
- Andere zerebrale Erkrankung außer SCA, die eine Gleichgewichtsstörung bedingt
- Wechsel der medikamentösen Therapie innerhalb der letzten 14 Tagen

- Erkrankungen, die das Stehen auf dem SRT medical® plus Noise Gerät unmöglich machen
- Akute Systemerkrankung, die eine Teilnahme unmöglich macht (z.B. fieberhafter Infekt, symptomatische Nephrolithiasis)
- SCA-Patienten mit einem SARA Score unter 5 Punkten

2.4 Prüfgerät

Für die Durchführung der Studie wurde das Gerät SRT Zeptor medical® plus Noise (SR-Zeptor) der Firma SR Therapiesysteme GmbH & Co (Betriebsstätte Deutschland, D-10827 Berlin) verwendet.

Der SRT Zeptor medical® plus Noise verfügt über die entsprechende CE-Kennung und wird als Medizinprodukt der Klasse I gewertet, welches allen Anforderungen der Medizinprodukte-Richtlinie 93/42/EWG entspricht.

Abbildung 2 zeigt einen SRT Zeptor medical® plus Noise. Im Vergleich zu vertikal betriebenen oder seitenalternierenden Vibrationsgeräten ist die Verwendung von zwei Fußplatten charakteristisch. Dreidimensionale Vibrationsbewegungen übertragen stochastische Reize über die zwei Fußplatten auf den Patienten. Die Metallstangen rechts und links dienen den Probanden als Gleichgewichtshilfen. Vorne rechts ist der Gerätemonitor angebracht, in den die Vibrationsparameter, wie z.B. die jeweilige Behandlungsfrequenz, manuell eingegeben wurde. Dieser wird in Abbildung 3 vergrößert dargestellt.



Abb. 2: Darstellung des Prüfgeräts (SRT Zeptor medical® plus Noise)



Abb. 3: Gerätemonitor eines SRT Zeptors medical® plus Noise

2.5 Studiendurchführung

Die Probanden stellten sich zu je vier Terminen vor (montags, mittwochs, freitags und wieder montags). Am ersten Tag wurde zunächst eine neurologische Untersuchung unter Anwendung der drei Scores (SARA, SCAFI, INAS) durchgeführt (*baseline*). Darauf folgte eine SRT-Behandlung (Verum) oder Scheinbehandlung (Sham). Behandlungstag Zwei und Drei beinhalteten nur eine SRT-Behandlung oder Scheinbehandlung. Am vierten Tag erfolgte nach letzter Verum- oder Sham-Behandlung eine erneute Untersuchung mit denselben drei Untersuchungsbögen (SARA, SCAFI, INAS) wie an Tag 1 (Abschlussuntersuchung). Für die Verum-Gruppe wurde eine Frequenz von 6,5 Hz für die Dauer von 5 x 60 Sekunden und für die Sham-Gruppe eine Frequenz von 1,0 Hz für die Dauer von ebenfalls 5 x 60 Sekunden gewählt.

Zwischen jedem der fünf 60 Sekunden-Intervalle bestand eine Pause von 60 Sekunden. Der Studienverlauf ist im Flow-Diagramm (Abbildung 4) für die Gruppe Verum und die Gruppe Sham dargestellt. Die für die Studie verwendeten Frequenzen (1,0 Hz und 6,5 Hz) wurden manuell in den Gerätmonitor eingegeben, der mit einem Tuch bedeckt wurde, um die Geräteparameter für die Probanden unkenntlich zu machen.

Die Probanden nahmen eine stehende Haltung mit leicht gebeugten Knien ein, um eine zu starke Transmission der Vibrationsenergie auf die Wirbelsäule und den Kopf zu verhindern (Subashi et al., 2008).

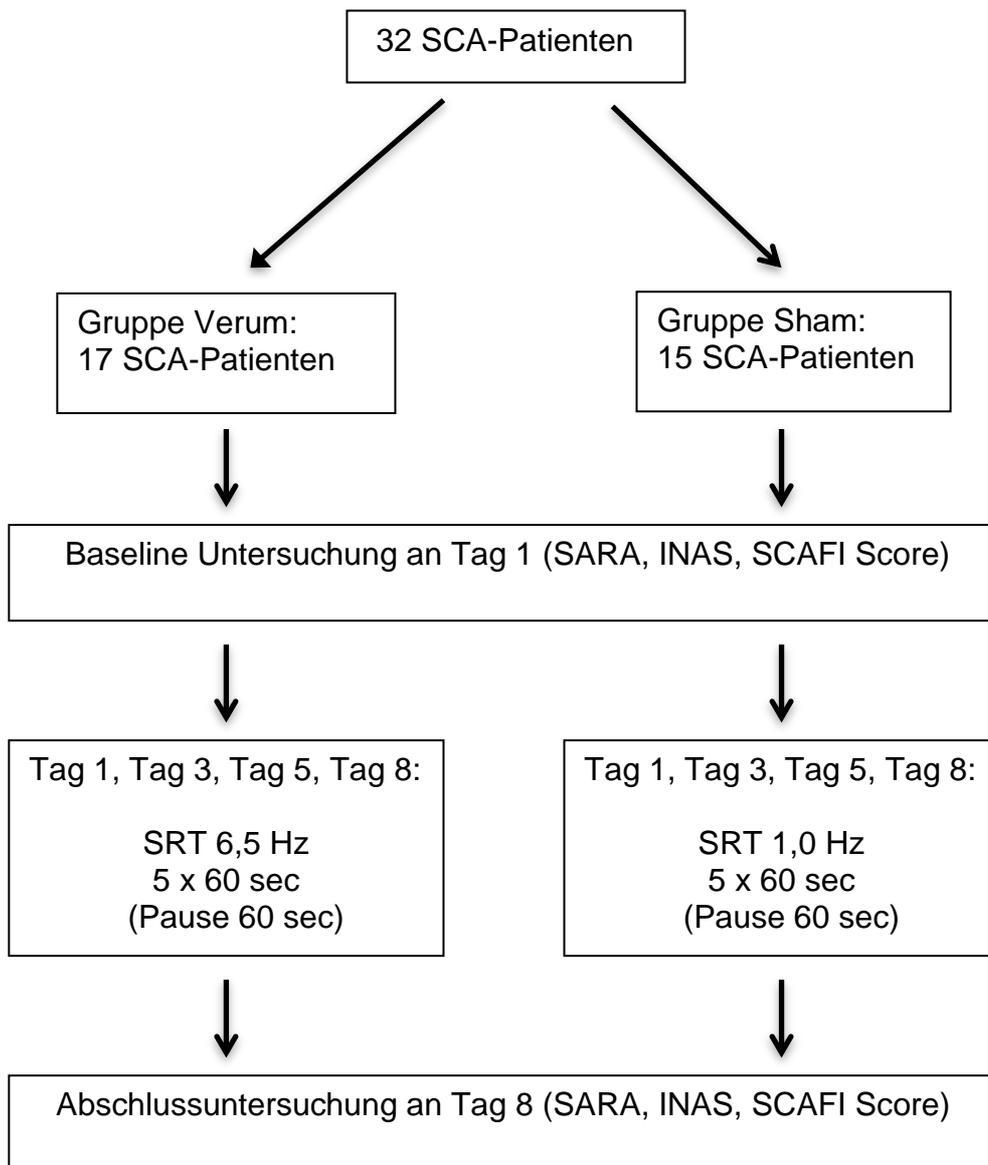


Abb. 4: Studienverlauf (Flow-Diagramm) der Gruppe Verum und der Gruppe Sham

2.6 Klinische Untersuchung mittels spezieller Untersuchungsbögen

Neben der Erfassung demographischer Daten wie Alter, Geschlecht, Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer wurden zur genaueren Bewertung des neurologischen Status und der ataktischen sowie nicht-ataktischen Symptome spezielle Untersuchungsbögen, (SARA, INAS und SCAFI) genutzt. Diese wurden jeweils am ersten Tag, vor der ersten SRT-Behandlung bzw. Scheinbehandlung, sowie am vierten Tag, nach der letzten SRT-Behandlung bzw. Scheinbehandlung, erhoben und sind hier im Anhang aufgeführt.

2.6.1 Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) misst die klinischen Symptome einer Ataxie mit einer Skala von „0“ (keine Ataxie) bis „40“ (schwere Ataxie). Er setzt sich aus acht Einheiten, den sogenannten *subitems*, die verschiedene Aspekte der Ataxie abdecken, zusammen. Die Prüfungseinheiten 1, 2 und 3 messen die Gang- und Standsicherheit sowie die Rumpfataxie. Eine Dysarthrie wird von *subitem* 4 erfasst. *Subitems* 5, 6, 7 und 8 überprüfen die Koordination. Dabei dient die Prüfungseinheit 5 zur Feststellung und Graduierung einer möglichen Dysmetrie. *Subitems* 6 und 8 prüfen den Bewegungsablauf und können Intentionstremor und ataktische Bewegungen erfassen. Der Intentionstremor wird bei positivem Befund mit einer Amplitudenstärke in Zentimeter angegeben. Die Evaluierung der Diadochokinese erfolgt durch die Prüfungseinheit 7. Jede der sieben *Subitems* wird anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS, Skala 0-40, 0 = keine Ataxie, 40 = stärkste ausgeprägte Ataxie) bewertet. Zuletzt wird aus den einzelnen Prüfungseinheiten eine Gesamtsumme (SARA sum score) gebildet (Schmitz-Hübsch et al., 2006).

In der hier durchgeführten Studie wurden neben dem SARA sum score die einzelnen Prüfungseinheiten zur besseren Übersichtlichkeit und Auswertung der Leistungsbereiche in folgenden Domänen zusammengefasst: Stand- und Gangataxie (SARA *subitems* 1-3), Extremitätenataxie (SARA *subitems* 5-8) und Sprache (SARA *subitem* 4).

Der SARA Score zeigte in klinischen Studien mit SCA-Patienten und Ataxie-Patienten, die nicht an einer SCA leiden, eine hohe Validität und Reliabilität (Bürk et al., 2009; Schmitz-Hübsch et al., 2006; Weyer et al., 2007).

Es konnte ein Anstieg des SARA Scores mit dem Schweregrad der Ataxie und ein Absinken des SARA Scores mit dem Barthel Index, der die Fähigkeit für alltägliche Aktivitäten misst, registriert werden (Schmitz-Hübsch et al., 2006). Die Interrater-Reliabilität des SARA Scores wurde als hoch eingestuft (Bürk et al., 2009; Schmitz-Hübsch et al., 2006).

Der SARA Score stellt somit ein zuverlässiges Messinstrument zur Re-Evaluierung des Krankheitsstatus und Registrierung einer möglichen Krankheitsprogression bei klinischen Verlaufskontrollen mit SCA-Patienten dar (Schmitz-Hübsch et al., 2006).

2.6.2 Spinocerebellar ataxia Functional Index (SCAFI)

Der *Spinocerebellar ataxia Functional Index* (SCAFI) ist ein weiteres, validiertes Instrument für die Symptomerfassung bei Patienten mit einer SCA (Schmitz-Hübsch et al., 2008; Schmitz-Hübsch et al., 2010).

Im Unterschied zum SARA Score werden beim SCAFI die Symptome objektiv, anhand funktionell durchzuführbarer Tests, gemessen und basieren nicht auf der klinisch-neurologischen Untersuchung der durchführenden Prüfperson.

Drei verschiedene Subtests bilden den SCAFI: *8 m walking time* (8MWT), *9-hole peg test* (9HPT) und PATA-Test. Der 8MWT ist definiert als die Zeit, in der unter Zuhilfenahme von Hilfsmitteln, ausgeschlossen dem Abstützen an einer Wand, Hilfe durch eine andere Person oder einen Rollstuhl, schnellstmöglich 8 Meter zurückgelegt werden können. Die Zeit wird von einem Untersucher mittels Stoppuhr in Sekunden erfasst.

Der 9HPT ist definiert durch die Zeit, die benötigt wird, um in einem Kunststoffmodell neun kurze Stäbe in neun Löcher zu stecken und ohne zwischengeschaltete Pause wieder zu entfernen. Damit kann die Koordination und Geschicklichkeit der Hände erfasst werden. Beim PATA-Test wird die Häufigkeit gezählt, wie oft der Proband die Silben „pata“ innerhalb von 10 Sekunden sagen kann.

Die absoluten Daten werden dann für jeden Subtest in einen Z-Score umgewandelt.

Der Z-Score wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Z-Score} = \frac{(\text{Mittelwert des Probanden} - \text{Mittelwert der Studienpopulation})}{\text{Standardabweichung der Studienpopulation}}$$

Dabei muss bei dem 8MWT-Gehtest und bei dem 9HPT-Kunststoffmodelltest mit den Reziproken der Mittelwerte und der Standardabweichung gerechnet werden, um die Ergebnisse in die Dimension des PATA-Tests umzuwandeln. Höhere Z-Scores bedeuten prinzipiell besser erbrachte Leistungen in den verschiedenen Subtests (Schmitz-Hübsch et al., 2008).

Das arithmetische Mittel der drei Z-Scores wird als SCA Functional Index bezeichnet. Im direkten Messvergleich der Z-Scores, des SCAFI Index und des SARA Scores konnte eine Korrelation zwischen diesen drei Messkomponenten und einer Krankheitsprogression bei Patienten mit SCAs festgestellt werden.

Infolgedessen ist die Verwendung des SCA Functional Index und der Z-Scores als Marker für eine mögliche Krankheitsprogression bei Patienten mit SCA sinnvoll (Schmitz-Hübsch et al., 2008).

2.6.3 Inventory of non-ataxia symptoms (INAS)

Die Studienpatienten wurden systematisch und standardisiert neurologisch untersucht, um unter Anwendung des *Inventory of non-ataxia symptoms* (INAS) nicht-ataktische Symptome zu erfassen. Die vom INAS gemessenen, nicht-ataktischen Symptome beinhalten den Reflexstatus, motorische Symptome wie Spastik, Paresen, Muskelatrophie, Faszikulationen, Myoklonus, Rigidität, Chorea/Dyskinesien, Dystonie und Ruhetremor, Sensibilitätsstörungen in Form von Pallästhesien, ophthalmologische Auffälligkeiten wie Blickfolgestörungen, Nystagmus, reduzierte Sehstärke und Doppelbilder, sowie einzelne Symptome wie Dysphagie, urogene Dysfunktion und kognitive Einschränkungen. Der jeweilige Ausprägungsgrad des Symptoms wird mittels einer numerischen Rating-Skala (0 = keine Symptomatik, 1 = milde Symptomatik, 2 = moderate Symptomatik und 3 = schwerwiegende Symptomatik) erfasst. Der INAS kann in ein Set aus 16 zweiwertigen Variablen umgewandelt werden und dabei einen INAS count, einen dimensionslosen Wert von 0 bis 16, bilden. Um den INAS count zu berechnen wird lediglich das Vorhandensein oder die Abwesenheit von einem der 16 erfassten Zeichen berücksichtigt. Ein Zeichen wird als vorhanden gesehen, wenn mindestens eines der dazu gehörenden *Items* positiv ist (siehe Anhang). In klinischen Studien mit SCA-Patienten wurde der INAS mit einer hohen Interrater-Reliabilität bewertet und hat sich als ein ergänzendes Messinstrument zur Evaluierung von nicht-ataktischen Symptomen bei Patienten mit SCA bewährt (Jacobi et al., 2013; Schmitz-Hübsch et al., 2010).

2.7 Statistische Verfahren

Zur statistischen Auswertung wurden die Rohdaten in SPSS 20.0 (SPSS für MAC 2011 und SPSS für MAC 2012), einem Programm zur statistischen Datenanalyse, eingegeben. Zur deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und relative Häufigkeiten berechnet. Mit der Hilfe von Signifikanztests sollten zufällig konstellierte Untersuchungsergebnisse vermieden werden.

Die Tests berechnen die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen zwei Stichproben besteht.

Zunächst wurde eine Nullhypothese H_0 (a hat keinen Einfluss auf b) und eine Alternativhypothese H_1 (a hat Einfluss auf b) formuliert, die durch den Test angenommen, beziehungsweise verworfen werden sollte. Das festgelegte Signifikanzniveau betrug $p = 0,05$ und drückte zeitgleich die Irrtumswahrscheinlichkeit aus, einen Fehler erster Art zu begehen, nämlich die Nullhypothese H_0 trotz ihrer Richtigkeit abzulehnen. Bei einem p-Wert $< 0,05$ konnte die Nullhypothese entsprechend verworfen werden.

Zunächst wurden die Stichproben, Gruppe Verum und Gruppe Sham, mittels des Kolmogorow-Smirnow Tests und der Gauß'scher Glockenkurve auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Die Histogramme zeigten extreme Abweichungen von den fakultativ gezogenen Normalverteilungskurven, so dass trotz fehlender Ablehnung der Normalverteilung durch den Kolmogorow-Smirnow Test, nicht-parametrische Tests für die statistische Auswertung der Daten angewendet wurden.

Für die Intergroup-Analyse der zwei Stichproben, Gruppe Verum und Gruppe Sham, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewendet. Dabei handelt es sich um einen Rangtest zum Vergleich und der Überprüfung einer signifikanten Übereinstimmung zweier unabhängiger Stichproben. In diesem Fall konnte durch den Test geprüft werden, ob die beiden Stichproben, zu derselben Grundgesamtheit gehören. Die zugrunde gelegte Nullhypothese H_0 lautete in diesem Fall, dass es keinen Unterschied in der Verteilung zwischen den beiden Gruppen gab.

Für die Intragroup-Analyse wurde ein gepaarter t-Test für abhängige Stichproben angewendet, der mögliche, signifikante Unterschiede der Messwerte einer Stichprobe an mindestens zwei Zeitpunkten überprüft. Die dazugehörige H_0 Hypothese besagte, dass eine viermalige SRT-Behandlung im Vergleich zu viermaliger Scheinbehandlung keine signifikanten Verbesserungen für das Primärziel, dem SARA Score, erreichte. Der t-Test benutzt intern einen 't-Wert', der in Abhängigkeit von der Stichprobengröße in p-Werte (Wahrscheinlichkeiten) bzw. Prozente umgerechnet wird.

Zur Vermeidung einer Alpha-Fehler-Kumulierung beim multiplen Testen der SARA-Einzelemente wurde eine Alpha-Fehler-Adjustierung bzw. p-Wert-Korrektur nach Bonferroni durchgeführt, wobei das Signifikanzniveau $p = 0,05$ durch die Anzahl der durchgeführten Tests geteilt wurde.

Um Zusammenhänge zwischen der Erkrankungsdauer, dem SARA Score und PATA Ergebnis nach einer viermaligen SRT-Behandlung oder Scheinbehandlung schließen zu können, wurden Korrelationsanalysen mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson erstellt. Lag ein Korrelationskoeffizient $r > 0$ vor, konnte von einem positiven Zusammenhang ausgegangen werden. Bei einem Korrelationskoeffizienten $r < 0$, bestand ein negativer Zusammenhang.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisse

3.1.1 Patientenpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurden 32 Patienten mit molekulargenetisch gesicherter SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 untersucht.

Nach durchgeführter Blockrandomisierung wurden 17 Patienten, sieben weiblichen Geschlechts, von denen drei an einer SCA1, keine an einer SCA2, eine an einer SCA3 und drei an einer SCA6 erkrankt waren, und 10 männlichen Geschlechts, von denen bei drei eine SCA1, bei keinem eine SCA2, bei zwei eine SCA3 und bei fünf eine SCA6 diagnostiziert wurde, der Gruppe Verum zugeteilt. In der Gruppe Sham befanden sich 15 Patienten, fünf weiblichen Geschlechts, von denen keine an einer SCA1, eine an einer SCA2, zwei an einer SCA3 und drei an einer SCA6 erkrankt waren und 10 männlichen Geschlechts mit einer SCA1-, keiner SCA2-, sechs SCA3- und drei SCA6-Patienten.

In einer statistischen Analyse mittels Chi-Quadrat nach Pearson zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich des Geschlechtes ($p = 0,209$).

Ein männlicher SCA3-Patient aus der Gruppe Verum erlitt eine Fibulafraktur ausserhalb des Behandlungsprogrammes, die in keiner Verbindung zur durchgeführten Studie stand, und konnte nicht weiter an den SRT-Behandlungen teilnehmen.

Tabelle 4 fasst wichtige Charakteristika der Studienpopulation zusammen:

Tab. 4: Demographische Daten der Studienpopulation bei Studienstart. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. *Patient mit einer SCA 3 war der Gruppe Verum zugeteilt und ist aufgrund einer Knochenfraktur aus der Studie ausgeschieden

	Gruppe Sham (n = 15)					Gruppe Verum (n = 17)				
	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	Mittelwert	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	Mittelwert
Anzahl = n	1	1	8	5	15 (sum)	6	0	3	8	17 (sum)
Geschlecht, W/M	0/1	1/0	2/6	2/3	5/10	3/3	0	1/2*	3/5	7/10
Alter (Jahre)	60,0	61,0	52,3,2	64,0	57,3 \pm 12,7	60,0	0	46,3	67,6	61,2 \pm 12,3
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	49	50	39,9	57	46,86 \pm 13,6	48,2	0	32,0	55,4	48,75 \pm 12,0
Krankheitsdauer (Jahre)	11	11	12,4	7	10,4 \pm 5,1	7,8	0	14,3	12,2	11,25 \pm 5,7
SARA sum score	12	8,5	12,2	10,5	11,63 \pm 6,2	12,5	0	11,5	16,1	14,31 \pm 5,7

SCA = spinocerebelläre Ataxie; n = Anzahl

3.1.2 Erkrankungsalter und Krankheitsdauer

Innerhalb der Gruppe Verum betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchungen 61,2 \pm 12,3 Jahre (Durchschnittliches Alter \pm Standardabweichung), wobei die älteste Probandin 78 Jahre und der jüngste Proband 43 Jahre alt waren. Innerhalb der Gruppe Sham betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchungen 57,3 \pm 12,7 Jahre (Durchschnittliches Alter \pm Standardabweichung), wobei die älteste Patientin 72 Jahre und der jüngste Patient 32 Jahre alt waren. Das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn betrug innerhalb der Gruppe Verum 48,75 \pm 12,0 Jahre (Durchschnittliches Alter \pm Standardabweichung) und innerhalb der Gruppe Sham 46,86 \pm 13,6 Jahre (Durchschnittliches Alter \pm Standardabweichung). Die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zum Zeitpunkt der durchgeführten Studie konnte bei der Gruppe Verum mit 11,25 \pm 5,7 Jahren (Durchschnittliches Alter \pm Standardabweichung) angegeben werden.

Der am längsten betroffene Patient in der Gruppe Verum war zu Studienbeginn bereits 24 Jahre an einer SCA6 erkrankt. Innerhalb der Gruppe Sham betrug die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zum Zeitpunkt der durchgeführten Studie 10,4 \pm 5,1 Jahre (Durchschnittliches Alter \pm Standardabweichung), wobei der am längsten betroffene Patient bis zum Studienbeginn bereits 17 Jahre an einer SCA3 erkrankt war.

Erstellte Histogramme ließen die Annahme von normal verteilten Daten für Alter, Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer nicht zu. Nach durchgeführter Intergroup-Analyse mittels nicht-parametrischen Tests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe Verum und der Gruppe Sham hinsichtlich des Alters ($p = 0,350$ Mann-Whitney-U), der Krankheitsdauer ($p = 0,882$ Mann-Whitney-U) und dem Alter bei Krankheitsbeginn ($p = 0,350$ Mann-Whitney-U).

3.2 Statistische Ergebnisse der angewandten Messinstrumente

3.2.1 Kolmogorov-Smirnov Test

Zunächst wurden die verwendeten Messinstrumente, SARA, SCAFI und INAS der Gruppe Verum und der Gruppe Sham, mittels Kolmogorov-Smirnov Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft. Diese zeigten normal- und nichtnormal verteilte Daten. Als Beispiel wird hier die Anwendung des Testes für den SARA sum score dargestellt. Für die Gruppe Verum ergab der Kolmogorov-Smirnov Test an Tag 1 eine asymptotische Signifikanz von $p = 0,844$ und für Tag 8 von $p = 0,679$. Für die Gruppe Sham wurde eine asymptotische Signifikanz von $p = 0,56$ für Tag 1 und von $p = 0,938$ für Tag 8 berechnet. Alle vier Testergebnisse lagen über dem definierten Signifikanzniveau von $p > 0,05$. Entsprechend konnte die Annahme einer Normalverteilung für die geprüften Stichproben, Verum und Sham, laut Kolmogorov-Smirnov Test nicht verworfen werden. Da der Kolmogorov-Smirnov-Test bei kleinen Stichproben, wie bei der hier durchgeführten Studie, extreme Abweichungen von einer Normalverteilung benötigt um die Annahme einer Normalverteilung zu verwerfen, erlaubt die Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests als Berechnungsform allein nicht die Annahme einer Normalverteilung.

3.2.2 Gauß'sche Glockenkurve

Zur weiteren Evaluierung einer möglicherweise vorliegenden Normalverteilung wurden aus den Stichproben Histogramme mit Gauß'schen Glockenkurven erstellt. Die Histogramme zeigten extreme Abweichungen von den durch den Kolmogorov-Smirnov-Test gezogenen Normalverteilungskurven. Als Beispiel wird die graphische Analyse der SARA Gesamtscores für die Stichproben Verum und Sham aufgeführt.

Wie in der Abbildung 5 und 6 zu erkennen ist, liegen die Daten der Stichproben deutlich außerhalb der Normalverteilungskurven. Die Annahme einer Normalverteilung der Stichproben wurde entsprechend abgelehnt. Für weitere, statistische Berechnungen der Intergroup- und Intragroup-Analysen wurden nicht-parametrische Tests verwendet.

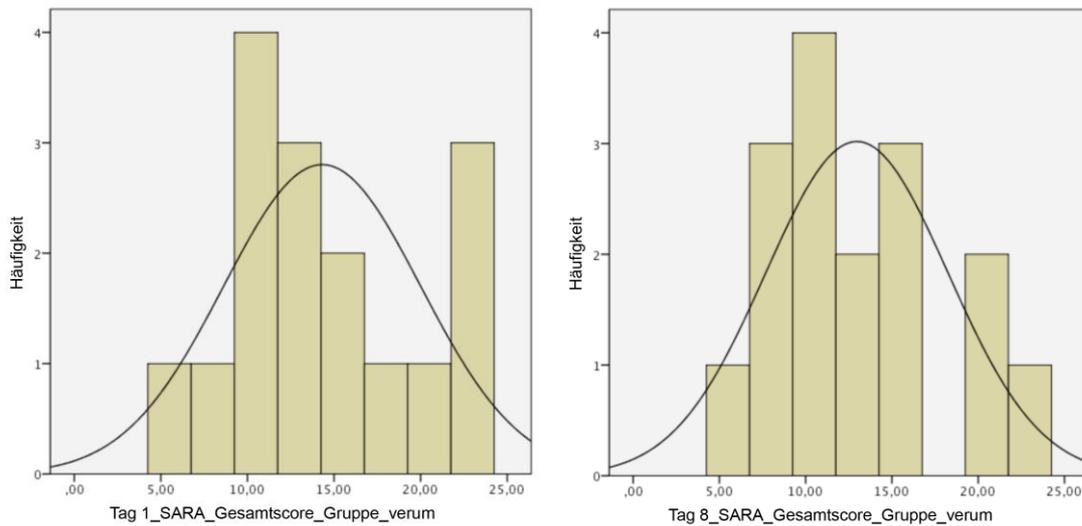


Abb. 5: Histogramme mit Gauß'scher Glockenkurve für den *Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)* Gesamtscore an Tag 1 (links) und an Tag 8 (rechts) der Gruppe Verum

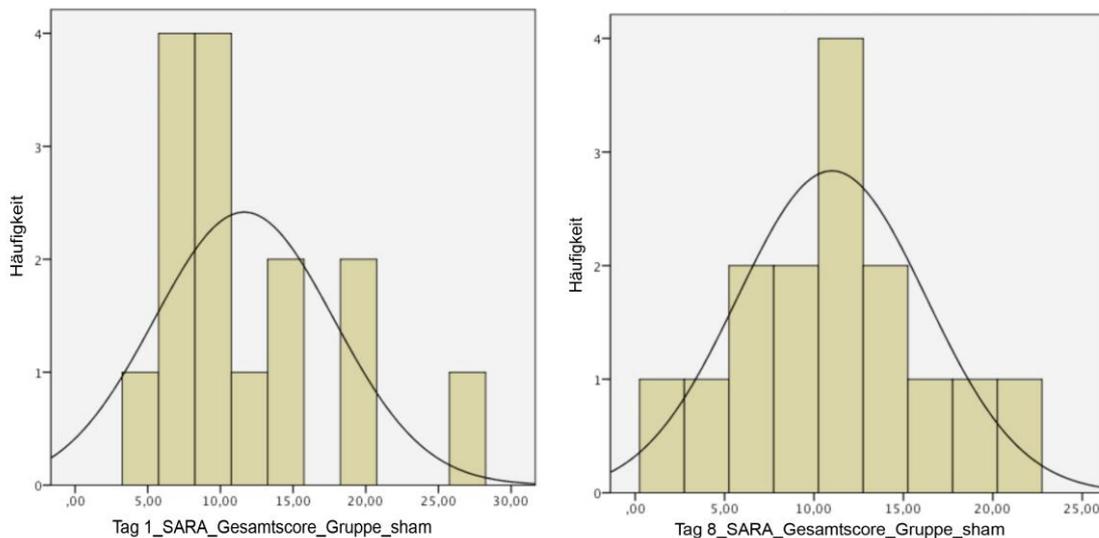


Abb. 6: Histogramme mit Gauß'scher Glockenkurve für den *Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)* Gesamtscore an Tag 1 (links) und an Tag 8 (rechts) der Gruppe Sham

3.2.3 SARA

Zunächst wurde eine Intergroup-Analyse des SARA Gesamtscores durchgeführt, um zu zeigen, ob sich die Gruppe Verum bezüglich Ausprägungsgrad der SCA im SARA Gesamtscore von der Gruppe Sham vor Studienstart, an Tag 1, signifikant unterscheidet. In der Gruppe Verum konnte an Tag 1 mittels SARA Gesamtscores ein stärker ausgeprägter klinischer Schweregrad, wenn auch nicht statistisch signifikant gegenüber der Gruppe Sham registriert werden (Verum Tag 1: $14,31 \pm 5,69$; Sham Tag 1: $11,63 \pm 6,19$; $p = 0,143$ Mann-Whitney-U). Der nicht signifikante Unterschied in der Gruppe Verum liegt möglicherweise an den zwei der Gruppe Verum zugeordneten Patienten, die aufgrund der SCA bereits im Rollstuhl saßen. Nach vier SRT-Behandlungen innerhalb von acht Tagen konnte sowohl in der Gruppe Verum (Tag 1: $14,31 \pm 5,69$; Tag 8: $12,97 \pm 5,29$; $p = 0,064$) als auch in der Gruppe Sham (Tag 1: $11,63 \pm 6,19$; Tag 8: $11,00 \pm 5,28$, $p = 0,284$) eine mäßige Verbesserung des SARA Gesamtscores, wenn auch nicht statistisch signifikant, registriert werden. Bei den SARA Einzelementen konnte für die Funktionseinheit Stand und Gang, welche durch die *subitems* 1, 2 und 3 für die Studie zusammengefasst wurde, in der Gruppe Verum eine signifikante Besserung nach viermaliger SRT-Behandlung registriert werden (Tag 1: $6,56 \pm 3,16$; Tag 8: $5,81 \pm 2,81$, $p = 0,023$). Innerhalb der Gruppe Sham wurde für die Funktionseinheit Stand und Gang ebenfalls eine leichte Besserung, die jedoch nicht signifikant war, festgestellt (Tag 1: $5,60 \pm 3,83$; Tag 8: $5,07 \pm 3,03$; $p = 0,072$). Aufgrund der gemessenen drei Einzelemente (Stand/Gang, Sprechen, Extremitätenkoordination) wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Die angewendete Bonferroni-Adjustierung führte zu einer Änderung des Signifikanzniveaus auf $p < 0,016$. Dadurch erreichte die Funktionseinheit Stand und Gang der Gruppe Verum nach durchgeführter Bonferroni-Korrektur nicht mehr das Signifikanzniveau von $p < 0,016$. Für das Funktionssystem Sprechen (SARA *subitem* 4) wurden sowohl in der Gruppe Verum (Tag 1: $2,06 \pm 0,99$; Tag 8: $1,88 \pm 1,02$, $p = 0,333$) als auch in der Gruppe Sham (Tag 1: $1,40 \pm 1,35$; Tag 8: $1,33 \pm 1,35$, $p = 0,334$) keine signifikanten Besserungen festgestellt. Auch die Domäne Extremitätenkoordination, welche durch die *Subitems* 5, 6, 7 und 8 zusammengefasst wurde, veränderte sich nicht signifikant nach viermaliger SRT-Behandlung oder Scheinbehandlung (Gruppe Verum: Tag 1: $5,69 \pm 2,29$; Tag 8: $5,34 \pm 1,90$; $p = 0,421$; Gruppe Sham: Tag 1: $4,63 \pm 1,88$; Tag 8: $4,60 \pm 1,70$; $p = 0,938$).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 und 6 zusammengefasst aufgeführt.

Tab. 5: *Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)* Gesamtscores und *sub-items* der Gruppe Verum an Tag 1 vor (prä) und an Tag 8 nach (post) vier SRT-Behandlungen

	Experimentelle Gruppe		
	Mittelwert	Differenz	p-Wert
SARA Gesamtscore pre	14,31±5,70		
SARA Gesamtscore post	12,97±5,29	1,34	0,064
SARA Stand/Gang pre	6,56±3,16		
SARA Stand/Gang post	5,81±2,81	0,75	0,023
SARA Sprechen pre	2,06±0,99		
SARA Sprechen post	1,88±1,02	0,18	0,333
SARA Extremitätenkoordination pre	5,69±2,29		
SARA Extremitätenkoordination post	5,34±1,90	0,34	0,421

Tab. 6: *Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)* Gesamtscores und *SARA subitems* der Gruppe Sham an Tag 1 vor (prä) und an Tag 8 (post) nach vier SRT-Scheinbehandlungen

	Gruppe Sham		
	Mittelwert	Differenz	p-Wert
SARA Gesamtscore prä	11,63±6,19		
SARA Gesamtscore post	11,00±5,28	0,63	0,284
SARA Stand/Gang prä	5,60±3,83		
SARA Stand/Gang post	5,07±3,03	0,52	0,072
SARA Sprechen prä	4,63±1,35		
SARA Sprechen post	1,33±1,35	0,07	0,334
SARA Extremitätenkoordination prä	4,63±1,88		
SARA Extremitätenkoordination post	4,60±1,70	0,03	0,938

Abbildung 7 fasst die Veränderungen des SARA Gesamtscores und der zusammengefassten Funktionssysteme Stand und Gang, Sprechen, Extremitätenkoordination zusammen. Dabei wurden die Veränderungen von Tag 1 zu Tag 8 der jeweiligen Gruppe, Verum und Sham, in Prozent % angegeben und gegeneinander verglichen. Für die Domäne Stand und Gang konnten dabei in beiden Gruppen, in der Gruppe Verum deutlicher, die prozentuell größten Veränderungen festgestellt werden.

In geringstem Umfang konnte eine Veränderung im Bereich der Extremitätenkoordination, sowohl für die Gruppe Verum als auch noch deutlicher für die Gruppe Sham verzeichnet werden.

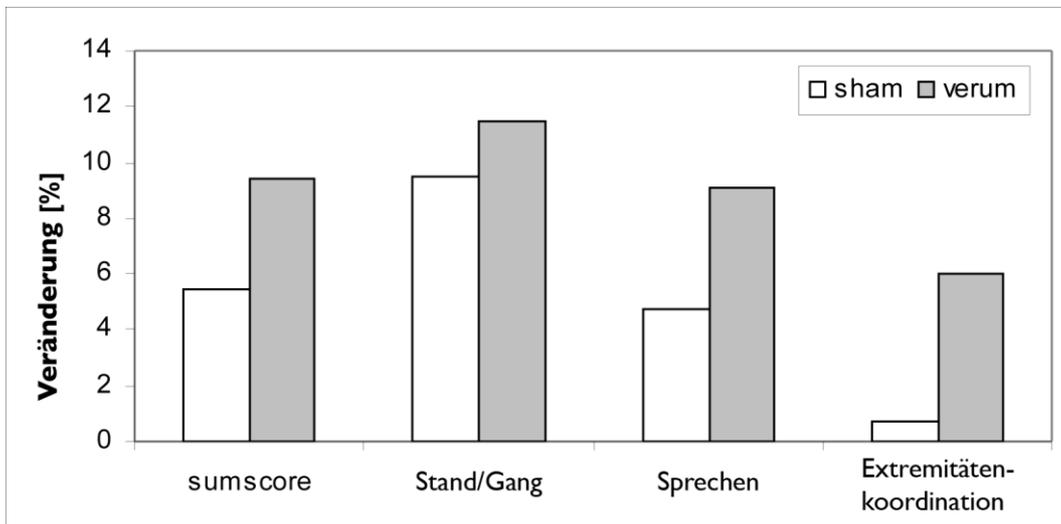


Abb. 7: Die Veränderungen des *Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)* der Gruppe Verum und der Gruppe Sham werden in Prozent (%) angegeben

Nach durchgeführter Korrelationsanalyse konnte ein mäßiger Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und SARA Gesamtscore (Pearson's Korrelationskoeffizient R für den SARA Gesamtscore: 0,431 p = 0,11) gezeigt werden (Abbildung 8).

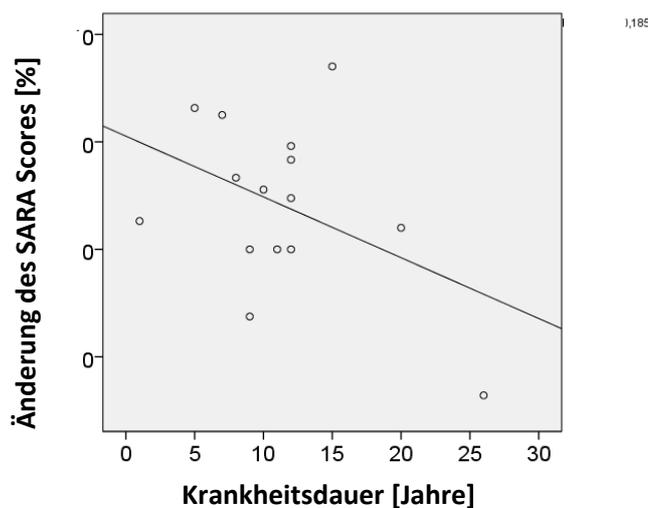


Abb. 8: Korrelation zwischen Krankheitsdauer und dem *Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA Score)*

3.2.4 SCAFI

Zunächst wurde durch eine Intergroup-Analyse überprüft, ob die Gruppe Verum an Tag 1 vor Studienbeginn vergleichbare Werte im 8MW-Test, 9HPT-Test und PATA-Test erreichte wie die Gruppe Sham. Es gab vor Studienbeginn weder

- im 8MW-Test (Gruppe Verum an Tag 1: $13,02 \pm 6,91$ vs. Gruppe Sham an Tag 1: $9,55 \pm 6,34$; $p = 0,22$ Mann-Whitney-U),
- noch im 9HPT-Test (Gruppe Verum an Tag 1: $56,25 \pm 52,34$ vs. Gruppe Sham an Tag 1: $51,56 \pm 41,27$; $p = 0,62$ Mann-Whitney-U),
- noch im PATA-Test (Gruppe Verum an Tag 1: $26,14 \pm 6,60$ vs. Gruppe Sham an Tag 1: $27,33 \pm 8,47$; $p = 0,63$ Mann-Whitney-U)

signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe Verum und der Gruppe Sham. Die Mittelwerte der drei durchgeführten Aufgaben (8MWT, 9HPT, PATA) deuten jedoch darauf hin, dass die Verum-Gruppe mehr Zeit für die Durchführung der geforderten Aufgaben benötigt hat als die Gruppe Sham.

Nach vier SRT-Behandlungen innerhalb von 7 Tagen konnten in der Gruppe Verum signifikante Verbesserungen im 8MWT-Test (Tag 1: $13,02 \pm 6,91$; Tag 8: $12,15 \pm 6,29$; $p = 0,02$) sowie im dazu berechneten Z-Score (Tag 1: $0,09 \pm 0,38$; Tag 8: $0,14 \pm 0,41$; $p = 0,01$) und im PATA-Test (Tag 1: $26,14 \pm 6,60$; Tag 8: $28,00 \pm 8,04$; $p = 0,02$) sowie im dazu berechneten Z-Score (Tag 1: $-0,08 \pm 0,88$; Tag 8: $0,17 \pm 1,07$; $p = 0,02$) registriert werden. Im 9HPT-Test ergaben sich in der Gruppe Verum nach vier SRT-Behandlungen weder in der absoluten Score-Zahl noch im Z-Score signifikante Verbesserungen (9HPT absolut: Tag 1: $56,25 \pm 34$; Tag 8: $51,56 \pm 41,27$; $p = 0,20$; Z-Score: Tag 1: $0,20 \pm 0,48$; Tag 8: $0,21 \pm 0,43$; $p = 0,62$).

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse des SCAFI für die Gruppe Verum zusammen.

Für die Gruppe Sham konnten nach vier SRT-Scheinbehandlungen weder in der absoluten Zahl des 8MWT-Tests (Tag 1: $9,55 \pm 6,34$; Tag 8: $9,26 \pm 6,27$; $p = 0,27$) bzw. im dazu berechneten Z-Score (Tag 1: $0,33 \pm 0,40$; Tag 8: $0,35 \pm 0,40$; $p = 0,11$), noch in der absoluten Zahl des PATA Scores (Tag 1: $27,33 \pm 8,47$; Tag 8: $28,07 \pm 9,17$; $p = 0,37$) oder im Z-Score des PATA Scores (Tag 1: $-0,10 \pm 1,42$; Tag 8: $0,18 \pm 1,22$; $p = 0,23$), noch in der absoluten Zahl des 9HPT-Tests (Tag 1: $41,63 \pm 17,48$; Tag 8: $41,37 \pm 19,85$; $p = 0,20$) oder im dazugehörigen Z-Score (Tag 1: $0,20 \pm 0,48$; Tag 8: $0,21 \pm 0,43$; $p = 0,62$) signifikante Besserungen registriert werden (Tabelle 8).

Tab. 7: 8m walking time (8MWT), 9-hole peg test (9HPT) und Sprechtest (*PATA-test*) und die dazugehörigen Z-Scores der Gruppe Verum an Tag 1 vor (prä) und an Tag 8 nach (post) vier SRT-Behandlungen

Gruppe Verum			
	Mittelwert	Differenz	p-Wert
SCAFI 8MW prä	13,02± 6,91		
SCAFI 8MW post	12,15±6,29	0,87	0,02*
SCAFI 9HPT prä	56,25±34		
SCAFI 9HPT post	51,56±41,27	4,69	0,20
SCAFI PATA prä	26,14±6,60		
SCAFI PATA post	28,00±8,04	1,86	0,02*
SCAFI 8MW z-score prä	0,09±0,38		
SCAFI 8MW z-score post	0,14±0,41	0,05	0,01*
SCAFI 9HPT z-score prä	0,20±0,48		
SCAFI 9HPT z-score post	0,21±0,43	0,01	0,62
SCAFI PATA z-score prä	-0,08±0,88		
SCAFI PATA z-score post	0,17±1,07	0,18	0,02*

Tab. 8: 8m walking time (8MWT), 9-hole peg test (9HPT) und Sprechtest (*PATA-test*) und die dazugehörigen Z-Scores der Gruppe Sham an Tag 1 vor (prä) und an Tag 8 nach (post) vier SRT-Scheinbehandlungen

Gruppe Sham			
	Mittelwert	Differenz	p-Wert
SCAFI 8MW prä	9,55±6,34		
SCAFI 8MW post	9,26±6,27	0,29	0,27
SCAFI 9HPT prä	41,63±17,48		
SCAFI 9HPT post	41,37±19,85	-0,1	0,94
SCAFI PATA prä	27,33±8,47		
SCAFI PATA post	28,07±9,17	0,74	0,37
SCAFI 8MW z-score prä	0,33±0,40		
SCAFI 8MW z-score post	0,35±0,40	0,02	0,11
SCAFI 9HPT z-score prä	0,26±0,35		
SCAFI 9HPT z-score post	0,27±0,35	0,01	0,76
SCAFI PATA z-score prä	-0,10±1,42		
SCAFI PATA z-score post	0,18±1,22	0,19	0,23

Innerhalb der SCA-Subtypen wurde bei fünf von sechs SCA1, zwei von zwei SCA3 und zwei von fünf SCA6-Patienten eine verbesserte Gehstrecke im 8MW-Test registriert.

Dabei verbesserten sich SCA3-Patienten im Vergleich zu SCA1- oder SCA6-Patienten auffällig stark (Verbesserung Tag 1 vs. Tag 8 in %: SCA1 7,24 %; SCA3 11,0 %, SCA6 2,89 %). Im PATA-Test besserten sich insbesondere SCA1-Patienten.

Insgesamt konnte nach viermaliger SRT-Behandlung bei vier von sechs SCA1-Patienten (10,07 %), zwei von zwei SCA3-Patienten (7,18 %) und drei von sechs SCA6-Patienten (2,49 %) eine positive Veränderung im PATA-Test registriert werden. SCA6-Patienten verbesserten sich auffälliger Weise sowohl im PATA-Test als auch im 8MW-Test in geringstem Ausmaß. Nach durchgeführter Korrelationsanalyse ergaben sich weder Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den Verbesserungen im 8MW-Test und der Krankheitsdauer (Pearson's Korrelationskoeffizient $R = 0,009$) noch zwischen PATA-Test und der Krankheitsdauer (Pearson's Korrelationskoeffizient $R = 0,38$). Abbildung 9 veranschaulicht beispielhaft die fehlende Korrelation zwischen PATA-Test und Krankheitsdauer.

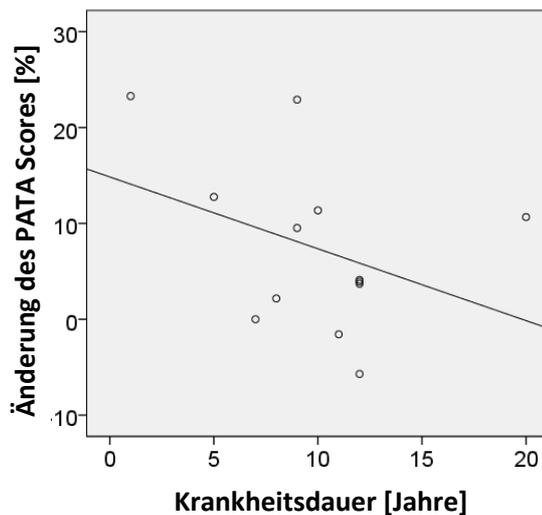


Abb. 9: Fehlende Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Ergebnis des Sprechtests (PATA Score)

3.2.5 INAS

Zunächst wurde durch eine Intergroup-Analyse überprüft, ob die Gruppe Verum an Tag 1 vor Studienbeginn zur Gruppe Sham vergleichbare Werte im INAS Gesamtscore erreichte.

Vor der ersten SRT-Behandlung ergaben sich zwischen der Gruppe Verum und der Gruppe Sham keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des INAS Gesamtscores (INAS Gesamtscore Verum = $50 \pm 3,82$ vs. Sham = $15,33 \pm 4,30$ $p = 0,91$ Mann-Whitney-U).

Trotz fehlender Signifikanz deuten die Mittelwerte der INAS Gesamtscores auf einen stärker ausgeprägten klinischen Schweregrad innerhalb der Gruppe Verum hin.

Nach viermaliger SRT-Behandlung in der Gruppe Verum (Tag 1: $50 \pm 3,82$; Tag 8: $14,12 \pm 4,68$; $p = 0,20$) und auch nach viermaliger SRT-Scheinbehandlung in der Gruppe Sham (Tag 1: $15,33 \pm 4,30$; Tag 8: $13,53 \pm 4,73$; $p = 0,10$) konnten keine signifikanten Verbesserungen von nicht-ataktischen Symptomen registriert werden.

Auch die genaue Betrachtung der INAS Einzelelemente: Reflexstatus, motorische Symptome unter anderem Spastik, Sensorische Symptome, okulomotorische Symptome, Dysphagie und autonome Symptome ergab nach viermaliger SRT-Behandlung bzw. Scheinbehandlung keine signifikanten Besserungen im Vergleich zur Ausgangssituation vor Studienbeginn an Tag 1.

Die Ergebnisse des INAS Untersuchungsbogens für die zusammengefassten Domänen Reflexe, Motorsymptome, Sensorik, Okulomotorik und Teil II (Dysphagie, autonome Symptome) sind in Tabelle 9 für die Gruppe Verum und in Tabelle 10 für die Gruppe Sham dargestellt.

Tab. 9: *Inventory of non-ataxia symptoms (INAS)* der Gruppe Verum an Tag 1 vor (prä) und an Tag 8 nach (post) vier SRT-Behandlungen. Der *INAS* Teil II beinhaltet Dysphagie und autonome Störungen

Gruppe Verum			
	Mittelwert	Differenz	p-Wert
INAS gesamt prä	50,00±3,82		
INAS gesamt post	14,12±4,68	1,3	0,20
Reflexe prä	4,81±1,60		
Reflexe post	5,13±1,82	0,96	0,35
Motorsymptome gesamt prä	1,50±0,35		
Motorsymptome gesamt post	1,31±1,58	0,46	0,65
Sensorik prä	0,33±0,40		
Sensorik post	0,35±0,40	1,72	0,11
Okulomotorik prä	0,26±0,35		
Okulomotorik post	0,27±0,34	0,31	0,76
Teil II prä	-0,10±1,42		
Teil II post	0,18±1,22	1,27	0,23

Tab. 10: *Inventory of non-ataxia symptoms (INAS)* der Gruppe Sham an Tag 1 vor (prä) und an Tag 8 nach (post) vier SRT-Scheinbehandlungen

Gruppe Sham			
	Mittelwert	Differenz	p-Wert
INAS gesamt prä	15,33±4,30		
INAS gesamt post	13,53±4,73	1,8	0,10
Reflexe prä	4,71±1,89		
Reflexe post	4,43±1,91	1,47	0,17
Motorsymptome gesamt prä	2,07±2,02		
Motorsymptome gesamt post	2,31±2,03	0,29	0,77
Sensorik prä	1,50±0,65		
Sensorik post	1,57±0,76	0,43	0,67
Okulomotorik prä	3,67±1,29		
Okulomotorik post	3,13±1,25	1,74	0,10
Teil II prä	1,67±1,40		
Teil II post	1,33±1,40	1,78	0,10

3.2.6 Pallästhesie

Die Pallästhesie wurde im durchgeführten INAS mit dem Item 14 erfasst. Ziffer 0 entspricht voller Pallästhesie (8/8), Ziffer 1 entspricht einer mild ausgeprägten Pallhypästhesie ($> 5/8$), Ziffer 2 einer moderat ausgeprägten (2-5/8) und Ziffer 3 einer stark ausgeprägten ($< 2/8$) Pallhypästhesie.

Aufgrund fehlender Angaben der Pallästhesie bei zwei Patienten der Gruppe Verum und einem Patienten der Gruppe Sham an Tag 8, wurde die Pallästhesie bei insgesamt 14 Verum-Patienten und 14 Sham-Patienten statistisch verglichen. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns wurde die Pallhypästhesie innerhalb beider Testgruppen durchschnittlich als moderat ausgeprägt beurteilt (Gruppe Verum Tag 1: $1,68 \pm 0,58$ und Gruppe Sham $1,50 \pm 0,65$). Es gab vor Studienbeginn keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Pallhypästhesie ($p = 0,54$ Mann-Whitney-U). Eine Intragroup-Analyse mittels t-test für abhängige Stichproben ergab hinsichtlich der Pallhypästhesie keinen signifikanten Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 8 für die Gruppe Verum ($p = 0,336$) oder die Gruppe Sham ($p = 0,671$). Und auch nach Beendigung der Studie an Tag 8 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Pallästhesie registriert werden ($p = 0,80$ Mann-Whitney-U).

Tab. 11: Pallhypästhesie der Gruppe Verum und der Gruppe Sham vor Studienbeginn

	Gruppe Sham (n = 14)				Gruppe Verum (n = 14)			
	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6
Pallhypästhesie				*				
- keine								
- mild	0	1	2	1	1	0	1	3
- moderat	1	0	5	2	2	0	1	4
- ausgeprägt	0	0	1	0	2	0	0	0

Abbildung 10 fasst die Veränderungen der SCAFI Teilaufgaben, 8MWT, 9HPT, PATA und dem INAS Gesamtscore zusammen. Dabei wurden die Veränderungen von Tag 1 zu Tag 8 der jeweiligen Gruppe, Verum und Sham, in Prozent % angegeben und gegeneinander verglichen.

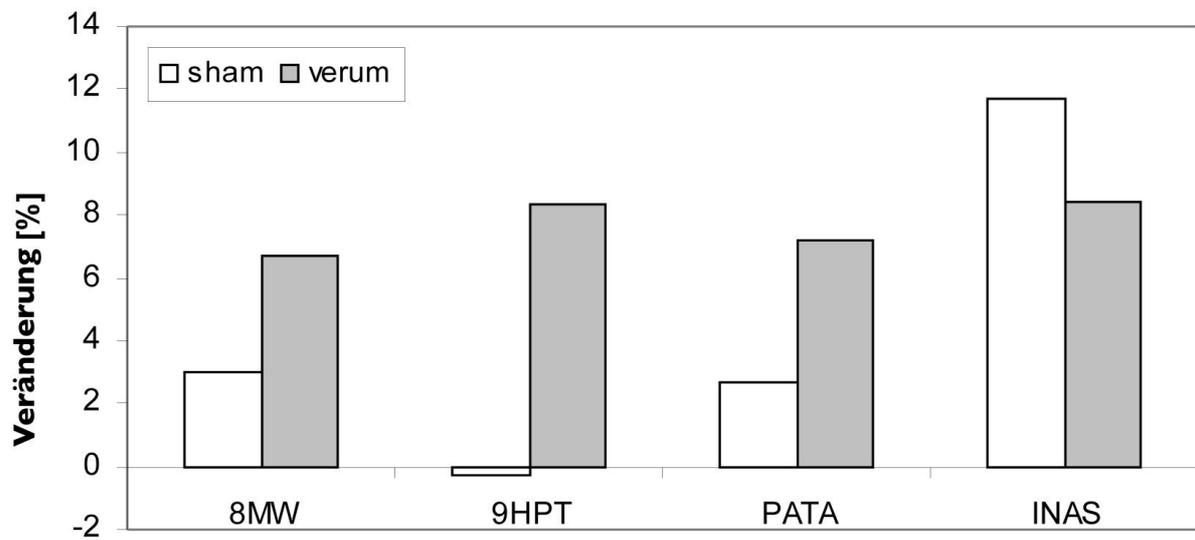


Abb. 10: Veränderungen des *8m walking time tests (8MWT)*, *9-hole peg tests (9HPT)*, Sprechtests (*PATA-test*) und des *Inventory of non-ataxia symptoms (INAS)* in Prozent % der Gruppe Verum (grau) und der Gruppe Sham (weiss)

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Stochastische Resonanztherapie als mögliche Therapieoption für Patienten mit SCA 1, 2, 3 und 6 in einer monozentrischen, blockrandomisierten, doppelblinden Studie untersucht. Es ist die erste Studie, die Vibrationstraining, insbesondere die SRT, bei Patienten mit SCA kontrolliert untersucht hat. Durch Anwendung validierter und etablierter klinischer Scores wie SARA Score, INAS count und SCAFI Index konnte ein direkter Vergleich ataktischer und nicht-ataktischer Symptome vor Studienbeginn und nach der letzten SRT-Behandlung bzw. Scheinbehandlung gezogen werden.

4.1 Patientenkollektiv

Aufgrund der niedrigen, nicht einheitlichen Prävalenz für SCAs in Europa (0,9/100 000 in Italien (Leone et al., 1995) und 5,6/100.000 in Portugal (Coutinho et al., 2013)) existiert für Mitteleuropa lediglich eine Schätzung der Prävalenz von 3/100.000 (Klockgether et al., 2005). Die Rekrutierung von Probanden dieser seltenen, genetischen Krankheitsgruppe (*orphan disease*) limitierte die Anzahl der Teilnehmer der hier vorgelegten Studie. Trotzdem wurden insgesamt 32 SCA-Patienten eingeschlossen.

4.1.1 Gesamte Patientenpopulation

Die Studienpopulation wurde nahezu gleichmäßig auf die zwei Gruppen, Verum mit 17 SCA-Patienten und Sham mit 15 SCA-Patienten, verteilt. Der Ausfall (*drop out*) eines SCA 3-Patienten während der Studie hatte die Ursache in einer ausserhalb des Behandlungsprogrammes zugezogenen Fibulafaktur, die nicht zu der durchgeführten Studie in Beziehung stand (*Adverse event*). Eine Patientin der Verum-Gruppe berichtete nach den SRT-Behandlungen von intermittierend auftretenden, moderaten Schwindelepisoden und ein Patient der Verum-Gruppe gab milde, nur temporäre Myalgien an. Eine Verbindung zu den SRT-Behandlungen ist möglich. Stein et al. (2010) beschrieben bei Patienten nach einem Schlaganfall und Kaut et al. (2011) bei Parkinson-Patienten ebenfalls temporäre Myalgien. Bei anderen SRT-Studien wurden entweder keine Angaben hinsichtlich unerwünschter Wirkungen gemacht (Turbanski et al., 2005) oder keine Nebenwirkungen (*adverse events*) (Haas et al., 2006) bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen (*serious adverse events*) (Schuhfried et al., 2005) berichtet.

Jackson et al. (2008) gaben Muskelüberanstrengung als temporäre Nebenwirkung auf eine Behandlung mit einem seitenalternierenden Gerät an. Mason et al. (2012) berichteten von einem Patienten mit Hüftschmerzen unter Anwendung einer höheren Amplitude bei einem seitenalternierenden Gerät, die nach Reduktion der Amplitude sistierten. Weitere Studien mit anderen GKV-Geräten erwähnten entweder keine Nebenwirkungen (Arias et al., 2009; Ebersbach et al., 2008) oder die Geräte wurden als sicher bewertet, ohne Angaben von Nebenwirkungen (Broekmans et al., 2010; Schyns et al., 2009).

Es ergab sich eine ungleiche Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppen, mit 10 männlichen Patienten und 7 weiblichen Patientinnen in der Verum-Gruppe, sowie 10 männlichen Patienten und 5 weiblichen Patientinnen in der Sham-Gruppe, die jedoch zu keinem statistisch signifikanten Gruppenunterschied führte ($p = 0,209$, Chi-Quadrat nach Pearson). Den bisherigen Hinweisen zufolge kann das Geschlecht die Krankheitsprogression, jedoch nicht die Schwere des Krankheitsbildes beeinflussen (Schmitz-Hübsch et al., 2008). Die ungleiche Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppen hat somit keinen Einfluss auf den Schweregrad der Betroffenen gehabt. Ein fehlender Effekt der SRT bei schwerer betroffenen Probanden kann somit nicht mit der ungleichen Geschlechtsverteilung in Zusammenhang stehen.

Hinsichtlich des Alters innerhalb der zwei Gruppen, Verum und Sham, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,35$; Mann-Whitney-U). Deskriptiv fand sich jedoch in der Gruppe Verum durchschnittlich ein, im Vergleich zur Gruppe Sham, älteres Patientenkollektiv (Verum: $61,2 \pm 12,3$ Jahre vs. Sham: $57,3 \pm 12,7$ Jahre).

Die SCA-Patienten der Gruppe Verum wiesen, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,882$ Mann-Whitney-U), eine durchschnittlich längere Krankheitsdauer als die der Gruppe Sham auf (Verum $11,25 \pm 5,7$ Jahre vs. Sham $10,4 \pm 5,1$ Jahre). Das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn lag in der Gruppe Verum, wenn auch nicht signifikant, höher als in der Gruppe Sham (Verum $48,75 \pm 12,0$ Jahre vs. Sham $46,86 \pm 13,6$ Jahre). In der Gruppe Verum bestand aufgrund des durchschnittlich älteren Patientenkollektivs und der durchschnittlich längeren Krankheitsdauer, trotz statistisch nicht signifikanter Gruppenunterschiede, ein klinisch schwerer ausgeprägtes Krankheitsbild. Diese Beobachtung spiegelt sich im vor Studienbeginn höher erzielten SARA Gesamtscore (Verum: 14,31 Punkte vs. Sham: 11,63 Punkte) und INAS count (Verum: $50 \pm 3,82$ vs. Sham: $15,33 \pm 4,30$) wieder.

Auch die vor Studienbeginn in der Verum-Gruppe durchschnittlich schlechter erzielten Ergebnisse der drei durchgeführten SCAFI-Teilaufgaben (8MWT: Verum: $13,02 \pm 6,91$ vs. Sham: $9,55 \pm 6,34$; 9HPT: Verum: $56,25 \pm 52,34$ vs. Sham: $51,56 \pm 41,27$; PATA: Verum: $26,14 \pm 6,60$ vs. Sham: $27,33 \pm 8,47$) sprechen für einen schwerer ausgeprägten Krankheitsgrad. Zwei SCA-Patienten der Verum-Gruppe waren bereits rollstuhlpflichtig.

Die Verum-Patienten haben aufgrund des schwereren, klinischen Erscheinungsbildes mehr Zeit für die Durchführung der geforderten Aufgaben benötigt als die Patienten der Sham-Gruppe. Auch Schmitz-Hübsch et al. (2008) stellten bei SCA-Patienten mit zunehmendem Alter und längerer Krankheitsdauer eine stärker ausgeprägte Ataxie (höherer SARA Score) und vermehrte nicht-ataktische Symptome (höherer INAS count) fest.

4.1.2 SCA-Subtypen

Die Studienpopulation bestand aus einer nicht gleich verteilten Anzahl an SCA-Subtypen, wobei SCA6 mit 13 Patienten insgesamt am häufigsten (Verum: 8 SCA6 vs. Sham: 5 SCA6), gefolgt von 11 SCA3-Patienten (Verum: 8 SCA3 vs. Sham: 3 SCA3) und 7 SCA1-Patienten (Verum: 6 SCA1 vs. Sham: 1 SCA1) vertreten war. SCA2 mit einem Patienten in der Sham-Gruppe kam am seltensten vor.

In beiden Gruppen waren es SCA3-Patienten, die am frühesten erkrankt sind (Verum: 32,0 Jahre vs. Sham 39,9 Jahre) und SCA6-Patienten, die am spätesten erkrankt sind (Verum: 55,4 Jahre vs. Sham: 57 Jahre). Diese Ergebnisse stimmen mit den bisherigen Resultaten epidemiologischer Studien überein, welche für SCA1, SCA2 und SCA3 einen durchschnittlichen Krankheitsbeginn zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und für SCA6 nach dem 55. Lebensjahr registriert haben (Matsumura et al., 1997; Schöls et al., 1998). Die Ausprägung ataktischer Symptome (SARA Score) ist unabhängig vom SCA-Subtyp am stärksten durch die Krankheitsdauer, den Krankheitsbeginn und die Repeat-Länge bedingt (Schmitz-Hübsch et al., 2008). Eine Beeinflussung der Ergebnisse im SARA Score ist rein durch die Subtypenverteilung unwahrscheinlich.

Hinsichtlich nicht-ataktischer Symptome zeigten in der hier durchgeführten Studie SCA3-Patienten (Verum und Sham) den höchsten INAS count ($17,50 \pm 4,43$). Für SCA6-Patienten ($14,46 \pm 3,84$) und SCA1-Patienten ($13,71 \pm 2,50$) wurden niedrigere, jedoch erstaunlicherweise ähnliche Werte für den INAS count erfasst.

Bisherige, klinische Studien stellten für die SCA-Subtypen 1, 2 und 3 ähnliche, für SCA6 jedoch deutlich niedrigere INAS Werte fest, die den weniger ausgeprägten nicht-ataktischen Symptomen bei SCA6 entsprechen (Jacobi et al., 2011; Schmitz-Hübsch et al., 2008). Nach Ergebnissen von longitudinalen Studien weisen SCA1-Patienten verglichen mit SCA2,- SCA3- oder SCA6-Patienten einen aggressiveren Verlauf auf, der sich in einer schnelleren Krankheitsprogression und einem schwereren klinischen Ausprägungsgrad sowie kürzerer Lebenserwartung widerspiegelt (Jacobi et al., 2011; Klockgether et al., 1998b; Schmitz-Hübsch et al., 2008). Die höhere Anzahl an SCA1-Patienten in der Gruppe Verum könnte aufgrund des klinisch schwereren Ausprägungsgrades ebenfalls zu höher erzielten Scores und schlechteren Ergebnissen der SCAFI-Teilaufgaben beigetragen haben (Tabelle 10 und Tabelle 11).

Eine statistische Subgruppenanalyse war bei der ohnehin schon niedrigen Studiengruppe mit 32 Patienten aufgrund der entsprechend noch niedrigeren Anzahl der SCA-Subtypen (13 SCA6, 7 SCA1 und 10 SCA3) nicht sinnvoll. Es bleibt daher unbeantwortet, ob die Wirkung der SRT bei den verschiedenen Subgruppen nicht signifikante Unterschiede zeigen könnte.

4.1.3 Kognitive Defizite

Kognitive Defizite werden bei SCA1, 2 und 3 als krankheitsbezogen gewertet (Moriarty et al., 2016; Schmitz-Hübsch et al., 2008) und betreffen insbesondere exekutive Funktionen und die Aufmerksamkeit (Klinke et al., 2010). Aufgrund der Krankheitsmanifestation im höheren Alter ist bei SCA6-Patienten unklar, ob kognitive Defizite ebenfalls als krankheitsbezogen (Cooper et al., 2010 und Klinke et al., 2010) oder als altersbedingt anzusehen sind (Schmitz-Hübsch et al., 2008). Für die Durchführung der SCAFI-Teilaufgaben sind vordergründig Geschicklichkeit und motorische Leistungen gefragt. Kognitive Defizite tragen jedoch zu deutlich schlechteren Testergebnissen bei (Schmitz-Hübsch et al., 2008).

In der hier durchgeführten Studie könnten kognitive Defizite die Ergebnisse der SCAFI-Teilaufgaben negativ beeinflusst haben. Für SARA und INAS gibt es keine Daten zum Einfluss kognitiver Defizite auf die Durchführung der geforderten klinischen Tests.

Zusätzliche kognitive Tests wie z.B. Mini-Mental-Status Test (MMST) oder Demenz Detektion Test (DemTect) waren im Studiendesign nicht vorgesehen.

4.2 Klinische Evaluierung (SARA, SCAFI, INAS)

Beim SCAFI werden Zeit- und Häufigkeitsmessungen der vom Patienten durchgeführten Aufgaben objektiv vom Untersucher erfasst (Schmitz-Hübsch et al., 2008). Die Messinstrumente SARA und INAS dagegen basieren auf definierten Beurteilungen ataktischer und nicht-ataktischer Symptome. Diese werden jedoch subjektiv vom Untersucher eingeschätzt (Jacobi et al., 2013; Schmitz-Hübsch et al., 2006).

Für die Erfassung des SCAFI ist daher eine subjektive Beeinflussung der Ergebnisse durch den Untersucher unwahrscheinlich. Obwohl für die Messinstrumente SARA (Bürk et al., 2009; Schmitz-Hübsch et al., 2006) und INAS (Jacobi et al., 2013, Schmitz-Hübsch et al., 2010) jeweils eine hohe Interrater-Reliabilität gemessen werden konnte, sind Verzerrungen klinischer Aspekte und entsprechend fehlerhafte Ergebnisse aufgrund der bestehenden Subjektivität des Raters trotzdem möglich.

4.3 Effekte der Ganzkörpervibration

4.3.1 Wirksamkeit der Stochastischen Resonanztherapie in der hier vorgestellten Studie

Nach einer repetitiven SRT-Serie konnte in der Verum-Gruppe eine signifikante Besserung im Aufgabenteilbereich des SCAFI, des 8MW-Tests und PATA-Tests, gezeigt werden (Intragroup-Vergleich). Parallel zum 8MWT zeigte sich beim SARA Score in der Gruppe Verum zunächst eine signifikante Besserung der Domäne Stand und Gang (*subitems* 1, 2 und 3), die nach der notwendigerweise angewandten Bonferroni-Korrektur jedoch nicht mehr das Signifikanzniveau erreichte.

Die differenten Ergebnisse des 8MWT und der SARA-Domäne Stand und Gang könnten mit den verschiedenartigen Beurteilungen der Gehfunktion von SARA und 8MWT zusammenhängen. Während beim 8MWT-Test die Bewegungsgeschwindigkeit geprüft wird, beurteilen SARA *subitems* 1 und 2 die Qualität des Gangbildes, sodass mögliche Veränderungen nicht in beiden Messinstrumenten parallel erfasst werden (Schmitz-Hübsch et al., 2010).

Insgesamt deutet die signifikante Verbesserung des 8MW-Tests sowie die positive Veränderung der Domäne Stand und Gang im SARA Score, wenn auch nicht signifikant, auf positive Effekte der SRT hinsichtlich der Gehfähigkeit hin.

Auch Miyai et al. (2012) konnten bei Patienten mit cerebellären, degenerativen Erkrankungen (SCA6, SCA31 und der idiopathischen cerebellären Ataxie (ICA)) nach einem vierwöchigen, rehabilitativen Training eine Verbesserung der Ganggeschwindigkeit nachweisen.

Effekte auf die Gehfähigkeit durch Anwendung von GKV-Geräten sind bereits bei Patienten mit Infantiler Zerebralparese (Dickin et al., 2013), Schlaganfall-Patienten (Chan et al., 2012), Personen mit Rückenmarksschädigungen (Ness und Field-Fote, 2009) und Multiple Sklerose-Patienten (Hilgers et al., 2013) beschrieben worden. Bei diesen Patienten ist die Gehfähigkeit jedoch wahrscheinlich durch eine Reduktion von Spastik, nicht von cerebellären Symptomen, erreicht worden. Interessanterweise konnte in der hier durchgeführten Studie für das Symptom Spastik, keine signifikante Besserung nach vier SRT-Behandlungen oder Scheinbehandlungen festgestellt werden.

Bei Parkinson-Patienten sind Kurzzeiteffekte (Rittweger, 2010; Sitjà Rabert et al., 2012) und Hinweise für Langzeiteffekte (Ebersbach et al., 2008) der Gehfähigkeit beschrieben worden. GKV-Behandlungen sind anderen aktivierenden Therapien wie der klassischen Krankengymnastik jedoch nicht überlegen (Ebersbach et al., 2008; Chanou et al., 2012; Sharififar et al., 2014).

Neben der Beurteilung der Gehfähigkeit erfassen SARA *subitems* 1, 2 und 3 auch eine Rumpfataxie und posturale Instabilität (Schmitz-Hübsch et al., 2006). Es ergab sich ein Trend für einen positiven Effekt der SRT auf die Rumpfinstabilität der SCA-Patienten, auch wenn die Ergebnisse nur knapp das Signifikanzniveau verfehlten.

Miyai et al. (2012) registrierten bei Patienten mit degenerativen, rein cerebellären Erkrankungen (SCA6, SCA31 und der idiopathischen cerebellären Ataxie (ICA)) nach vierwöchigem, aktivierendem Training stärkere positive Effekte auf die Rumpfataxie als auf die Extremitätenataxie, gemessen am SARA Score.

Störungen des Gleichgewichts und der posturalen Kontrolle können bei SCAs nicht nur auf cerebellären Ataxien, sondern auch auf sensorischen Ataxien beruhen (Klockgether et al., 2007). Es gibt Hinweise auf eine Verbesserung der posturalen Kontrolle durch Anwendung der SRT bei PD-Patienten (Turbanski et al., 2005; Kaut et al., 2011) und bei MS-Patienten (Schuhfried et al., 2005).

Eine mögliche Erklärung der Wirkungsweise von SRT auf die posturale Kontrolle wurde in der positiven Beeinflussung der Tiefensensibilität gesucht.

Bei PD-Patienten konnten jedoch nach Anwendung der SRT keine signifikanten Effekte auf die Propiozeption registriert werden (Haas et al., 2006), die sich auch in der hier durchgeführten Studie nicht nachweisen liessen. In beiden Gruppen, Verum und Sham, wurde mittels INAS vor Studienbeginn durchschnittlich eine moderat ausgeprägte Pallhypästhesie erfasst, die sich nach viermaliger SRT-Behandlung bzw. Scheinbehandlung nicht signifikant veränderte.

Der SARA Gesamtscore verbesserte sich nach viermaliger SRT-Behandlung bzw. Scheinbehandlung sowohl in der Gruppe Verum als auch in der Gruppe Sham und verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau (Tabelle 8). Die Gruppe Verum verbesserte sich mit 1.34 Punkten dabei deutlicher als die Gruppe Sham. In einer Folgestudie mit SCA-Patienten wurde bisher ein jährlicher Anstieg des SARA Gesamtscores von durchschnittlich 1.4 bis 2.2 Punkten, je nach SCA-Subtyp 1, 2 oder 3 registriert. Ein Anstieg des SARA Gesamtscores um 1.1 Punkte wurde als eine klinisch relevante Veränderung bewertet (Jacobi et al., 2011).

Für die Domäne Sprechen wurden in der hier durchgeführten Studie differente Ergebnisse registriert. Obwohl sich der PATA-Test in der Gruppe Verum nach vier SRT-Behandlungen signifikant verbesserte (Tabelle 10), konnte parallel im SARA *Subitem 4*, welches ebenfalls das Sprechen erfasst, keine signifikante Veränderung festgestellt werden (Tabelle 8). Die unterschiedlichen Ergebnisse sind wahrscheinlich aufgrund der verschiedenen Bewertungsmodelle entstanden. Während beim SARA der Prüfer die Sprache im Rahmen der Konversation subjektiv beurteilt (Schmitz-Hübsch et al., 2006), wird beim PATA-Test objektiv die Anzahl der ausgesprochenen Wörter gezählt und somit eher die Wortgeschwindigkeit beurteilt (Schmitz-Hübsch et al., 2008).

Aufgrund der kleinen Studienpopulation ist ein möglicher Zusammenhang zwischen klinischem Schweregrad und Therapieeffekten der SRT nur eingeschränkt möglich. Eine durchgeführte Korrelationsanalyse zeigte einen geringen, wenn auch nicht signifikanten, Zusammenhang zwischen SARA Gesamtscore und der Krankheitsdauer, sowie zwischen PATA Score und der Krankheitsdauer (Abbildung 10). Daraus ergeben sich Hinweise, dass möglicherweise SCA-Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer und folglich weniger ausgeprägtem Krankheitsbild mehr von SRT-Behandlungen profitieren könnten. Wie bereits in Abschnitt 4.1.1 diskutiert, bestand die Gruppe Verum, wenn auch nicht signifikant, aus klinisch stärker betroffenen Patienten.

Möglicherweise hätte eine weniger stark betroffene Gruppe Verum mehr signifikante Ergebnisse nach einer repetitiven SRT-Serie erzielen können.

Aus rehabilitativen Studien gibt es ebenfalls Hinweise darauf, dass Ataxie-Patienten mit milderem Krankheitsstatus, entsprechend niedrigerem SARA Score, einen deutlicheren Nutzen aus physiotherapeutischem Training erzielen könnten als klinisch schwerer betroffene Ataxie-Patienten (Miyai et al., 2012; Pérez-Avila et al., 2004). Eine größere motorische Lernkapazität und eine weniger beeinträchtigte Kognition bei den leichtgradig betroffenen Ataxie-Patienten könnte dabei eine Rolle spielen (Miyai et al., 2012).

Dem entgegenzustellen ist eine Studie von Keller et al. (2014), die bei Ataxie-Patienten, die Gleichgewichts- und Koordinationstraining absolvierten, keinen Zusammenhang zwischen dem Grad der Verbesserung und dem Schweregrad der Ataxie registrieren konnte. Möglicherweise hängt der Grad des Trainingseffektes auch von der Trainingsdauer und der Trainingsintensität ab (Ilg et al., 2012).

Bei neurologischen Erkrankungen können in klinischen Studien Placeboeffekte in bis zu 30% (De la Fuente-Ferandez et al., 2002), bei Parkinson-Patienten in bis zu 50 % (Diederich et al., 2008) auftreten. Aus Analysen klinischer Studien mit PD-Patienten ergaben sich Hinweise, dass Placeboeffekte weitestgehend auf die Studienteilnahme und die positive Erwartungshaltung der Behandlung gegenüber zurückzuführen sind (Goetz et al., 2008) sowie der Hoffnung der Behandlungsgruppe zugeordnet worden zu sein (Goetz et al., 2003). In einer Umfrage gaben interessanterweise mehr als die Hälfte aller PD-Patienten der Placebogruppen eine subjektive Verbesserung an (Goetz et al., 2003). In der hier durchgeführten Studie wurden identische Studienbedingungen für die Gruppe Sham erstellt, um Placeboeffekte möglichst zu minimieren.

Für die Sham-Gruppe konnten nach durchgeführter Intergroup- und Intragroup-Analyse keine signifikanten Verbesserungen weder von ataktischen noch nicht-ataktischen Symptomen registriert werden. Wie bereits in der Studie von Kaut et al. (2011) kann die verwendete Frequenz von 1 Hz bei der SRT sinnvoll für Sham-Gruppen bei klinischen Kontrollstudien mit SRT-Geräten eingesetzt werden.

4.3.2 Effekte der Ganzkörpervibration bei neurologischen Krankheitsbildern

In der Literatur existieren keine Studienergebnisse zur SRT oder anderen GKV-Geräten bei Patienten mit SCAs.

Vergleiche einzelner Studienergebnisse aus der aktuellen Literatur gestalten sich problematisch, was an der Anwendung von meist vertikal betriebenen oder seitenalternierenden GKV-Geräten mit sinusförmiger Vibrationsapplikation, unterschiedlich verwendeten Trainingsprotokollen, Geräteeinstellungen, oftmals heterogenen Studienpopulationen und zum Teil fehlenden Kontrollgruppen liegt (Chanou et al., 2012, del Pozo-Cruz et al., 2012, Rabert et al., 2012). Dies erklärt die in den verschiedenen Bereichen, wie dem Leistungssport, der neurologischen Rehabilitation und der bisher untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen erzielten, inhomogenen Resultate.

Im Bereich der hereditären Ataxien wurde lediglich die Anwendung eines seitenalternierenden GKV-Gerätes bei Friedreich Ataxie-Patienten getestet. Dabei konnte ein verbesserter Blutfluss und eine Aktivierung der Muskelmasse, insbesondere bei hochfrequentierten Geräteeinstellungen (30 Hz), festgestellt werden (Herrero et al., 2011). Eine mögliche Besserung ataktischer Symptome wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Bei PD-Patienten konnte nach nur einer SRT-Behandlung eine signifikante Reduktion des UPDRS Scores Teil III, insbesondere des Tremors, der Rigidität und der Bradykinesie im Vergleich zur Kontrollgruppe registriert werden (Haas et al., 2006). Jedoch wurde ein möglicher Placeboeffekt nicht kontrolliert geprüft, da die Kontrollphase lediglich aus einer 15-minütigen-Ruhepause bestand. Kaut et al. (2011) konnten nach vier SRT-Behandlungen binnen acht Tagen ebenfalls eine signifikante Reduktion der Bradykinesie und der posturalen Instabilität, erfasst durch den UPDRS Teil III, verzeichnen. Die Prüfung längerer GKV-Behandlungsprogramme (3-5 Wochen) ergab bei PD-Patienten zwar eine signifikante Reduktion des UPDRS Teil III, die jedoch der Kontrollgruppen mit konventionellem Training nicht überlegen war (Arias et al., 2009; Ebersbach et al., 2008). Diese zwei Studien sind nicht mit SRT-Geräten, sondern mit seitenalternierenden, nicht-stochastischen Geräten, durchgeführt worden. Die unterschiedlichen Funktionsweisen der GKV-Geräte erlauben daher keinen direkten Vergleich der Ergebnisse. Im Bereich der Multiplen Sklerose wurde bisher nur in einer Studie die Anwendung eines SRT-Gerätes geprüft (Schuhfried et al., 2005). Dabei konnte placebokontrolliert bereits nach einer SRT-Behandlung eine signifikante Verbesserung der Gehfähigkeit, festgestellt werden und hielt in Verlaufsuntersuchungen bis zu zwei Wochen an. Mögliche Langzeiteffekte sind bei MS-Patienten umstritten.

Bisher wurden mögliche Effekte nur mit vertikal betriebenen, nicht-stochastischen Geräten geprüft. Broekmans et al. (2010) fanden keine signifikante Verbesserung der Muskelleistung oder des Gleichgewichts und Schyns et al. (2009) registrierten zwar Hinweise auf eine positive Beeinflussung der Gehfähigkeit und den Muskeltonus von MS-Patienten, die jedoch einer gewöhnlichen Physiotherapie nicht überlegen waren.

Bei Schlaganfall-Patienten ergab die bisher einzige kontrollierte SRT-Studie keine Veränderung der neuromuskulären Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe, die konservatives Training erhielt (Stein et al., 2010). Erklärungen für die inhomogenen Resultate der referierten Studien werden in der Diskrepanz zwischen Kurzzeit- und Langzeiteffekten, interindividuellen Unterschieden, Anwendung von unterschiedlichen GKV-Geräten und unterschiedlichen Parametern (Frequenz, Amplitude) sowie verschiedenen Trainingsprotokollen mit passivem Stehen oder zusätzlich aktiven Übungen auf den Geräten vermutet (Ritzmann et al., 2014). Zur besseren Evaluation möglicher Therapieeffekte von GKV sind zukünftig weitere kontrollierte, randomisierte Studien notwendig. Dabei sollten einheitliche Trainingsprotokolle, längere Nachuntersuchungsperioden, größere Studienpopulationen und einheitliche Studiendesigns berücksichtigt werden.

4.4 Mögliche Wirkungsweise der Stochastischen Resonanztherapie bei Spinocerebellären Ataxien

4.4.1 Pathophysiologische Hintergründe

Auf neurokognitiver Ebene wird bei älter werdenden Personen von einem geräuschvolleren, neuronalen Netzwerk und entsprechend verstärkten, neuronalen Grundrauschen ausgegangen. Möglicherweise hängt dieses stärkere Grundrauschen mit dem im Alter zunehmenden Verlust von Neurotransmittern und der zunehmenden Degeneration verschiedener neuronaler Strukturen zusammen (Li et al., 2006). Neurodegenerative Erkrankungen, die mit einer frühzeitigen Degeneration bestimmter Hirnareale einhergehen, führen möglicherweise zu einer Erhöhung des neuronalen Grundrauschens (Haas et al., 2007). Li et al. (2006) konnten durch ein Computermodell zeigen, dass bei verstärktem, neuronalen Grundrauschen ein von extern höheres SR-Geräusch-Level benötigt wird, um Schwellenwerte zu überschreiten. Die sogenannte „*Signal to Noise Ratio*“ entsteht individuell durch eine von extern angewendete Geräuschdosis (*Noise*).

Diese „*Signal to Noise Ratio*“ wird für die Optimierung cerebraler Integrationsprozesse benötigt. Ein Ungleichgewicht der „*Signal to Noise Ratio*“ kann zu einer chaotischen, negativen Beeinflussung von Integrationsprozessen führen. Wahrscheinlich benötigen unterschiedlich stark ausgeprägte, neurodegenerative Erkrankungen individuelle, externe SR-Signale, um optimale Ergebnisse (*output*) zu erreichen (Haas et al., 2007). Mendez-Balbuena et al. (2012) zeigten, dass individuell festgelegte, mechanische Störgrößen die Leistungsfähigkeit des sensomotorischen Cortex verbessern können. Die Stimulation peripherer Rezeptoren, wie der kutanen Mechanorezeptoren oder Propiorezeptoren, führt zu einem Anstieg der internen, stochastischen Hintergrundaktivität des menschlichen Nervensystems. Es kommt möglicherweise zu einer besseren Synchronisation zwischen den ausführenden Muskeln und der cerebralen, motorischen Area, was in einer verbesserten motorischen Kontrolle resultiert. Eine optimale Menge an externen Störgrößen (*input*) kann in einer maximalen Verbesserung (*output*) resultieren. Darüberhinaus hinzugefügte Störgrößen könnten dagegen zu verminderter Detektierung von Stimuli führen (Lugo et al., 2008). SR-Signale sind gegenüber Sinussignalen vermehrt in der Lage, die supplementärmotorische Area (SMA) und den präfrontalen Cortex zu aktivieren (Nelson et al., 2004). Die SMA ist für die Generierung und Kontrolle komplexer, motorischer Bewegungen notwendig. Unter Berücksichtigung dieser pathophysiologischen Hintergründe, sind möglicherweise für unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen, unterschiedliche Geräteeinstellungen (Frequenz, Periodendauer), der SRT notwendig, um optimale, krankheitsadaptierte Ergebnisse zu erzielen.

4.4.2 Kompensation cerebellärer Dysfunktion

Das Cerebellum scheint an der Koordination sowohl von motorischen Abläufen als auch von kognitiven Prozessen beteiligt zu sein (Cooper et al., 2010). Entsprechend betrifft die cerebelläre Dysfunktion nicht nur das Cerebellum selbst, sondern führt auch zu einer reduzierten Erregbarkeit anderer Gehirnareale und zu nicht-motorischen Symptomen, wie verminderten exekutiven Funktionen oder reduziertem räumlichen Denken. Diese nicht-motorischen Symptome scheinen Einfluss auf den Grad der Rehabilitationseffekte zu nehmen (Marsden und Harris, 2011). Fokale, cerebelläre Läsionen können andere, nicht betroffene cerebelläre Areale zur Kompensation hinzuziehen (Timmann et al., 2009).

Bei PD-Patienten scheinen zur Kompensation der Defizite in den Basalganglien vermehrt cortico-cerebelläre Schleifen herangezogen zu werden (van Eimeren und Siebner, 2006; Palmer et al., 2009). Im Umkehrschluss ergaben sich Hinweise auf eine vermehrte Rekrutierung von Strukturen der Basalganglien zur Kompensation der cerebellären Dysfunktion (Wessel et al., 1995). Mittels bildgebender Verfahren ergaben sich in den letzten Jahren jedoch vermehrt Hinweise auf eine Kompensation cerebellärer Dysfunktion durch (prä-) frontale und parietale Cortexareale (Burciu et al., 2013; Hatakenaka et al., 2012; Hernandez-Castillo et al., 2015; Payoux et al., 2010). Cortico-corticale und cortico-cerebelläre Schleifen sind wahrscheinlich bei der Bewegungsplanung und dem Lernen von motorischen Bewegungen beteiligt (Müller et al., 2002; Vahdat et al., 2011). In welchem Umfang physiotherapeutisches Training das Cerebellum einer neurodegenerativen Erkrankung selbst beeinflussen kann und ob es sich dabei um eine Restfunktion oder um eine Reorganisation im Sinne der Neuroplastizität handelt, ist umstritten (Burciu et al., 2013).

4.4.3 Aktivierung cerebraler Strukturen durch die Stochastische Resonanztherapie

In einer bisher nur als Kongress-Poster vorgestellten Sham-kontrollierten funktionellen Magnetresonanztomographie-Studie (fMRT-Studie) mit 20 gesunden Probanden wurde die Anwendung der SRT hinsichtlich Aktivierung cerebraler, anatomischer Strukturen untersucht. In der experimentellen Gruppe, die eine SRT-Behandlung mit 7 Hz erhielt, konnte eine vermehrte Aktivität im *Striatum*, insbesondere im rechten *Nucleus caudatus* und *Putamen*, im mediofrontalen *Cortex*, im *Cingulum* und im *Precuneus* registriert werden (Schneider et al., 2012).

Es sollten zwei Aspekte unterschieden werden: Einerseits scheinen bei degenerativen, cerebellären Erkrankungen zur Kompensation der cerebellären Dysfunktion bei motorischen Leistungen vermehrt cerebello-corticale Bahnen, insbesondere Teile des prämotorischen *Cortex* und/oder des primär motorischen *Cortex* beteiligt zu sein (Burciu et al., 2013).

Andererseits aktiviert die SRT möglicherweise sowohl mediofrontale Cortexareale als auch Teile der Basalganglien (Schneider et al., 2012). Bezogen auf die hier durchgeführte Studie hat eine Aktivierung der Cortexareale durch die SRT möglicherweise zum motorischen Lernen auf den Vibrationsplattformen beigetragen.

Die SCA-Patienten waren durch die stochastischen Anteile stets einer Herausforderung von multidimensionalen Vibrationsreizen ausgesetzt und mussten die Bewältigung dieser Reizform immer wieder neu erlernen. Die signifikante Verbesserung der Gehfähigkeit bzw. der Gehgeschwindigkeit von SCA-Patienten nach Anwendung einer repetitiven SRT-Serie ist möglicherweise durch Aktivierung motorischer Schleifen, an denen die Basalganglien beteiligt sind, zu erklären. Eine entsprechende fMRT-Studie wurde jedoch nicht durchgeführt. Interessanterweise verbesserten sich SCA3-Patienten, bei denen von allen Subtypen am häufigsten zusätzliche extrapyramidale Symptome beschrieben wurden (Jacobi et al., 2012) durch Anwendung der SRT am stärksten im 8MWT-Test (Verbesserung Tag 1 vs. Tag 8: 11,0 %). Für SCA6-Patienten, bei denen vordergründig eine Degeneration des *Cerebellums* zum klinischen Ausprägungsgrad zu führen scheint (Jacobi et al., 2012; Schulz et al., 2010) konnten die geringsten Verbesserungen im Bereich der Gehfähigkeit verzeichnet werden (8MWT Tag 1 vs. Tag 8: 2,89 %). Möglicherweise führt die SRT primär zur Verbesserung der posturalen Kontrolle und anderer extrapyramidaler Symptome, wie bei PD-Patienten beschrieben (Kaut et al., 2011), und hat keinen direkten Einfluss auf cerebelläre Symptome. Im PATA-Test der hier durchgeführten Studie verbesserten sich SCA1-Patienten am stärksten (Verbesserung Tag 1 vs. Tag 8: 10,07 %), SCA3-Patienten dagegen nur um 7,18 % und SCA6-Patienten um 2,49 %. Die Verbesserungen des Sprechens bzw. der Sprechgeschwindigkeit im PATA-Test sind möglicherweise auch mit einer Aktivierung nicht-cerebellärer Strukturen zu erklären. Es könnte sich dabei je nach SCA-Subtyp um verschiedene Ausprägungen von Dysarthrie handeln. Die Sprechgeschwindigkeit kann ferner auch als motorische Leistung, die wiederum durch cerebello-cortikale bzw. cortico-cortikale Bahnen positiv beeinflusst worden sein könnte, gesehen werden.

Der genaue Wirkungsmechanismus der SRT bei SCA-Patienten, der zu einer verbesserten Gehgeschwindigkeit und Sprechgeschwindigkeit geführt hat, ist jedoch aktuell nicht bekannt.

4.5 Therapieempfehlungen für Patienten mit Spinocerebellären Ataxien

Bisher gibt es keine kausale Therapie für Patienten mit SCA. Aktuell werden daher lediglich symptomorientierte Therapien angeboten.

Im Rehabilitationsbereich neurodegenerativer Erkrankungen scheint die ständig ansteigende Komplexität von physiotherapeutischen Übungen ein wichtiges Prinzip des motorischen Trainings zu sein. Ilg et al. (2009) zeigten bei Patienten mit degenerativen, cerebellären Erkrankungen eine Verbesserung von Stand und Gang durch ein vierwöchiges Trainingsprogramm, das ansteigende Schweregrade, z.B. statische zu dynamischen Gleichgewichtübungen oder Training von langsamen Koordinationsbewegungen zu schnellen Koordinationsbewegungen, beinhaltete. Andererseits führte dieses intensive, physiotherapeutische Training bei Ataxie-Patienten nur zu kurzzeitigen Verbesserungen, die bis zu einem Jahr anhielten (Ilg et al., 2009, Miyai et al., 2012). Während Patienten mit lokalen, cerebellären Läsionen ihre motorischen Fähigkeiten über Zeit dauerhaft kompensieren und verbessern können, verschlechtern sich Patienten mit degenerativen, cerebellären Erkrankungen langsam über die Zeit (Schoch et al., 2007). Möglicherweise stagnieren die erzielten Verbesserungen von Ilg et al. (2009) und Miyai et al. (2012) nach einem Jahr aufgrund des natürlichen, progredienten Verlaufs degenerativer Erkrankungen. Die motorische Funktionalität kann bei progredienten neurologischen Erkrankungen, wie den SCAs, nur durch regelmäßig angewandtes, systematisches physiotherapeutisches Training, welches im Verlauf aufgrund der Krankheitsprogredienz sowohl an Intensität als auch Komplexität intensiviert werden sollte, aufrechterhalten werden (Miyai et al., 2005).

Die Interpretation der hier gewonnenen Studienergebnisse ist aufgrund der kleinen Studienpopulation von 32 SCA-Patienten limitiert. Über Langzeiteffekte kann keine Aussage getroffen werden, da hier eine *short-term* Intervention designt wurde. Aufgrund der genetischen und klinischen Heterogenität von SCAs sind nicht nur Unterschiede zwischen den Subtypen, sondern auch innerhalb derselben Genotypen möglich (Stevanin et al., 2000). Das durch die Degeneration verstärkte, neuronale Hintergrundrauschen wird sowohl für die SCA-Subtypen als auch individuell für jeden SCA-Patienten unterschiedlich ausgeprägt sein.

Insgesamt scheint die SRT für die SCA1, 2, 3, und 6 das Potential als additive Rehabilitationsmaßnahme zu haben. Bei Patienten mit SCA1, 2, 3 und 6 kann die SRT als ergänzendes Instrument in einem individuell gestalteten Therapiekonzept, welches multiple Trainingsmodalitäten und Schweregrade beinhalten sollte, möglicherweise zu einer längeren Aufrechterhaltung der Gehfähigkeit und des Sprechflusses beitragen.

5. Zusammenfassung

Die autosomal-dominant vererbten spinocerebellären Ataxien stellen eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen dar. Bis zum heutigen Zeitpunkt konnte keine kausale Therapie für spinocerebelläre Ataxien gefunden werden (Matilla-Duenas et al., 2012; Nag et al., 2013). Viele der Patienten sind im Verlauf der Erkrankung durch die progrediente Verlaufsform sowohl motorisch als auch koordinativ stark beeinträchtigt und auf externe Hilfe angewiesen (Harding, 1983; Klockgether et al., 1998b).

Obwohl die Studienlage zur Wirksamkeit von rehabilitativen Therapien begrenzt ist, gewinnen physiotherapeutische Massnahmen zunehmend an Bedeutung (Ilg et al., 2009; Ilg et al., 2010; Miyai et al., 2012; Pérez-Avila et al., 2004).

Ganzkörpervibration als alternative oder ergänzende Trainingsoption wird bereits verbreitet im Sport- und Rehabilitationsbereich angewendet (Colson et al., 2010; Fort et al., 2012; Ness und Field-Fote, 2009; Merkert et al., 2011; Ritzmann et al., 2013).

Bei der Stochastischen Resonanztherapie, als einer Form der Ganzkörpervibration, werden Vibrationssignale in Form von multidimensionalen Mechano-Oszillationen als Reize genutzt und über ein mit Störfaktoren überlagertes, nicht synchronisiertes Muster übertragen (Haas et al., 2006).

Im neurorehabilitativen Bereich, insbesondere bei der neurodegenerativen Parkinson-Erkrankung, konnte eine Verbesserung von Motorsymptomen nach Anwendung der Stochastischen Resonanztherapie gezeigt werden (Haas et al., 2006; Kaut et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine doppelblinde, blockrandomisierte Kontrollstudie mit 32 Patienten, die an einer spinocerebellären Ataxie erkrankt sind (spinocerebelläre Ataxie 1, 2, 3 und 6), auf mögliche Therapieeffekte, primär auf cerebelläre, sekundär auf nicht-ataktische Symptome, einer Stochastischen Resonanztherapie untersucht. Die Probanden wurden zwei Gruppen, Verum und Sham, zugeteilt und innerhalb von sieben Tagen viermal mit jeweils fünf 60-Sekunden Zyklen einer Stochastischen Resonanztherapie behandelt. Die Verum-Gruppe erhielt eine höhere Frequenz (6,5 Hz), dessen Wirkung auf Symptome anderer Krankheitsbilder durch Studien bereits nachgewiesen wurde (Kaut et al., 2011). Die Gruppe Sham erhielt die niedrigste im Gerät vorhandene Frequenz (1,0 Hz).

Zur Evaluation der Therapieeffekte wurden vor Behandlungsbeginn, an Tag 1, und nach letzter Behandlung oder Scheinbehandlung einer Stochastischen Resonanztherapie, an Tag 8, die Symptome der Patienten mit spinocerebellärer Ataxie mittels drei verschiedener Bewertungsinstrumente, Scale for the assessment and rating of ataxia, Inventory of Non-Ataxia Signs, Spinocerebellar ataxia Functional Index, erfasst und deren Ergebnisse verglichen.

In der Verum-Gruppe wurden signifikante Verbesserungen der Geh- und Sprechgeschwindigkeit registriert. Der genaue Wirkungsmechanismus der Stochastischen Resonanztherapie, speziell bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie ist unklar. Möglicherweise kommt es zu einer Aktivierung nicht-cerebellärer Strukturen, wie den Basalganglien und motorischen Cortexarealen (Burciu et al., 2013; Wessel et al., 1995).

Unsere Ergebnisse zeigen einerseits, dass spinocerebelläre Ataxien trotz progredienter Degeneration in der Lage sind, motorische Fähigkeiten zu verbessern. Zudem scheint die Stochastische Resonanztherapie für spinocerebelläre Ataxien 1, 2, 3, und 6 das Potential einer additiven Rehabilitationsmaßnahme zu haben und kann ergänzend in einem individuell gestalteten Therapiekonzept mit multiplen Trainingsmodalitäten zu einer längeren Aufrechterhaltung der Gehfähigkeit und des Sprechflusses beitragen.

6. Anhang

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait</p> <p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</p> <p>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</p> <p>2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible</p> <p>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</p> <p>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</p> <p>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</p> <p>6 Walking >10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>7 Walking <10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>8 Unable to walk, even supported</p>	<p>2) Stance</p> <p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <p>0 Normal, able to stand in tandem for >10 s</p> <p>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for >10 s</p> <p>2 Able to stand with feet together for >10 s, but only with sway</p> <p>3 Able to stand for >10 s without support in natural position, but not with feet together</p> <p>4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support</p> <p>5 Able to stand for >10 s in natural position only with constant support of one arm</p> <p>6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm</p>
<p>Score</p>	<p>Score</p>
<p>3) Sitting</p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p>0 Normal, no difficulties sitting >10 s</p> <p>1 Slight difficulties, intermittent sway</p> <p>2 Constant sway, but able to sit >10 s without support</p> <p>3 Able to sit for >10 s only with intermittent support</p> <p>4 Unable to sit for >10 s without continuous support</p>	<p>4) Speech</p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Suggestion of speech disturbance</p> <p>2 Impaired speech, but easy to understand</p> <p>3 Occasional words difficult to understand</p> <p>4 Many words difficult to understand</p> <p>5 Only single words understandable</p> <p>6 Speech unintelligible / anarthria</p>
<p>Score</p>	<p>Score</p>

Rater: _____ date: _____ patient: _____

<p>5) Finger chase</p> <p>Rated separately for each side</p> <p>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of the last 3 movements is rated.</p> <p>0 No dysmetria</p> <p>1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm</p> <p>2 Dysmetria, under/ overshooting target <15 cm</p> <p>3 Dysmetria, under/ overshooting target >15 cm</p> <p>4 Unable to perform 5 pointing movements</p>			<p>6) Stance</p> <p>Rated separately for each side</p> <p>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.</p> <p>0 No tremor</p> <p>1 Tremor with an amplitude <2 cm</p> <p>2 Tremor with an amplitude <5 cm</p> <p>3 Tremor with an amplitude >5 cm</p> <p>4 Unable to perform 5 pointing movements</p>		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
Mean of both sides (R+L)/2			Mean of both sides (R+L)/2		
<p>7) Fast alternating hand movements</p> <p>Rated separately for each side</p> <p>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on her/his thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times of movement execution have to be taken.</p> <p>0 Normal, no irregularities (performs <10s)</p> <p>1 Slightly irregular (performs <10s)</p> <p>2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10 s</p> <p>3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs >10 s</p> <p>4 Unable to complete 10 cycles</p>			<p>8) Heel-shin slide</p> <p>Rated separately for each side</p> <p>Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Slightly abnormal, contact to shin maintained</p> <p>2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles</p> <p>3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles</p> <p>4 Unable to perform the task Many words difficult to understand</p>		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
Mean of both sides (R+L)/2			Mean of both sides (R+L)/2		

SCA Functional Index – Case Report Form

Rater (initials): _____

Proband-Pseudonym _____

Date of examination: _____

Timed walking test: 8m walk (8MW)

test not performed, reason: _____

proband unable to walk due to physical limitations

assistive device

none

one cane /crutches

orthesis

two cane /crutches

wheeled walker

Did situations arise that necessitated repetition of a trial (e.g. proband fell, external interference during walking, examiner forgot to start/ reset stopwatch) ?

Other factors that might have affected performance ?

Times are only given for two successfully completed trials.

Trial 1

8MW_T1

(0.1 sec)

Trial 2

8MW_T2

(0.1 sec)

Timed dexterity test: 9-hole peg test (9HPT)

test not performed, reason: _____

proband unable to perform test due to physical limitations

Did situations arise that necessitated repetition of a trial (e.g. pegboard not sufficiently secured on the table, external interference, examiner forgot to start/ reset stopwatch/ turn pegboard) ?

Other factors that might have affected performance ?

Times are only given for two successfully completed trials for each hand

DOMINANT HAND

Trial 1

9HPTD_T1

(0.1 sec)

Trial 2

9HPTD_T2

(0.1 sec)

Right Left

NON-DOMINANT HAND

Trial 1

9HPTN_T1

(0.1 sec)

Trial 2

9HPTN_T2

(0.1 sec)

Right Left

Timed speech task: PATA rate

PATA rate task not performed, reason: _____

Proband unable to perform PATA rate task

Did situations arise that necessitated repetition of a trial (e.g. proband coughing, external interference during testing, examiner forgot to start stopwatch/ tape)?

Other factors that might have affected performance?

Counts are only given for two successfully completed trials.

Trial 1

PATA_T1

Trial 2

PATA_T2

Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS)

NA: not assessed / no information available Mod: moderate

Part one: clinical findings

Please report the (undoubtful) occurrence of signs also if abnormal findings occur only on one side

Reflexes

- | | | | | |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 1. Biceps (BTR) | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> hyperreflexia | <input type="radio"/> areflexia | <input type="radio"/> NA |
| 2. Patellar (PTR) | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> hyperreflexia | <input type="radio"/> areflexia | <input type="radio"/> NA |
| 3. Achilles (ATR) | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> hyperreflexia | <input type="radio"/> areflexia | <input type="radio"/> NA |
| 4. Extensor plantar reflex | <input type="radio"/> none | <input type="radio"/> unilateral | <input type="radio"/> bilateral | <input type="radio"/> NA |

Motor symptoms

- | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 5. Spasticity | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Gait | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 6. Paresis | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| UL proximal | <input type="radio"/> |
| UL distal | <input type="radio"/> |
| LL proximal | <input type="radio"/> |
| LL distal | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 7. Muscle atrophy | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| UL proximal | <input type="radio"/> |
| UL distal | <input type="radio"/> |
| LL proximal | <input type="radio"/> |
| LL distal | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 8. Fasciculations | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 9. Myoclonus | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Trunk | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 10. Rigidity (should be obvious without movement of opposite limb) | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Axial | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 11. Chorea/Dyskinesia | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Neck | <input type="radio"/> |
| Trunk | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 12. Dystonia | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Neck | <input type="radio"/> |
| Trunk | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 13. Resting tremor | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| | <input type="radio"/> |

Sensory symptoms

14. Impaired vibration sense (tested at malleolus ext)	None (8/8)	Mild (>5/8)	Mod (2-5/8)	Severe (<2/8)	NA
Right foot	<input type="radio"/>				
Left foot	<input type="radio"/>				

Ophthalmological findings

Testing of fixation and smooth pursuit

	No	Yes	NA
15. Broken up smooth pursuit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Square wave jerks on fixation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Downbeat-nystagmus on fixation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Gaze evoked-nystagmus on horizontal testing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Gaze evoked-nystagmus on vertical testing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Ophthalmoparesis on horizontal gaze	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Ophthalmoparesis on vertical gaze	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Testing of fast saccades

	No	Yes	NA
22. Slowing of saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Hypometric saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Hypermetric saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Testing of visual function

25. Impaired visual acuity (loss of visual acuity <0.6 for binocular sight in distance testing)	No	Yes	NA
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Part Two: reported abnormalities

26. Double vision	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe/constant <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
27. Dysphagia	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe/ tube feeding <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
28. Urinary dysfunction	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe/ catheter <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
29. Cognitive impairment (according to examiner)	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
30. Other clinical findings or reported abnormalities					

7. Literaturverzeichnis

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

Ariizumi M, Okada A. Effects of whole body vibration on biogenic amines in rat brain. *Br J Int Med* 1985; 42: 133-136

Aschoff JC, Kailer NA, Walter K. Physostigmine in treatment of cerebella ataxia. *Nervenarzt* 1996; 67: 311-318

Azouz R, Gray CM. Cellular Mechanisms contributing to response variability of cortical neurons in vivo. *J Neurosci* 1999; 6: 2209-2223

Azulay JP, Blin O, Mestre D, Sangla I, Serratrice G. Contrast sensitivity improvement with sulfamethoxazole and trimethoprim in a patient with Machado-Joseph disease without spasticity. *J Neurol Sci* 1994; 123: 95-99

Bauer P, Nukina N. The pathogenic mechanisms of polyglutamine diseases and current therapeutic strategies. *J Neurochem* 2009; 110: 1737-1765

Benzi R, Sutera A, Vulpiani A. The mechanism of stochastic resonance. *J Phys A Mathemat Gen* 1981; 14: L453-L457

Benzi R, Parisi, G, Sutera A, Vulpiani A. Stochastic resonance in climatic change. *Tellus* 1982; 34: 10-16

Bogaerts A, Verschueren S, Delecluse C, Claessens AL, Boonen S. Effects of whole body vibration training on postural control in older individuals: a 1 year randomized controlled trial. *Gait Posture* 2007; 26: 309-316

Bonuccelli U, Nuti A, Cei G, Rossi G, Grasso L, Martino E, Muratorio A. Oral thyrotropin-releasing hormone treatment in inherited ataxias. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 520-528

Bosco C, Iacovelli M, Tsarpela O, Cardinale M, Bonifazi M, Tihanyi J, Viru M, De Lorenzo A, Viru A. Hormonal responses to whole-body vibration in men. *Eur J Appl Physiol* 2000; 81: 449-454

Botez MI, Young SN, Botez T, Pedraza OL. Treatment of heredo-degenerative ataxias with amantadine hydrochloride. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 307-311

Botez MI, Botez- Marquard T, Elie R, Pedraza OL, Goyette K, Lalonde R. Amantadine hydrochloride treatment in heredodegenerative ataxias: a double blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 259-264

Brandt T, Strupp M. Episodic ataxia type 1 and 2 (familial periodic ataxia/vertigo). *Audiol Neurootol* 1997; 2: 373-383

Broekmans T, Roelants M, Alders G, Feys P, Thijs H, Eijnde BO. Exploring the effects of a 20-week whole-body vibration training programme on leg muscle performance and functional persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Med* 2010; 42: 866-872

Brusse E, Maat- Kievit JA, Van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet* 2007; 71: 12-24

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

Buhmann C, Bussopulos A, Oechsner M. Dopaminergic response in parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003; 18: 219-221

Bultmann U, Perscianek D, Gizewski ER, Schoch B, Fritsche N, Timmann D, Maschke M, Frings M. Functional recovery and rehabilitation of postural impairment and gait ataxia in patients with acute cerebellar stroke. *Gait Posture* 2014; 39: 563-569

Burciu RG, Fritsche N, Granert O, Schmitz L, Spönemann N, Konczak J, Theysohn N, Gerwig M, van Eimeren T, Timmann D. Brain changes associated with postural training in patients with cerebellar degeneration: a voxel-based morphometry study. *J Neurosci* 2013; 33: 4594-4604

Burger C, Schade V, Lindner C, Radlinger L, Elfering A. Stochastic resonance training reduces musculoskeletal symptoms in metal manufacturing workers: a controlled preventive intervention study. *Work* 2012; 42: 269-278

Bürk K, Mälzig U, Wolf S, Heck S, Dimitriadis K, Schmitz-Hübsch T, Hering S, Lindig TM, Haug V, Timmann D, Degen I, Kruse B, Dörr JM, Ratzka S, Ivo A, Schöls L, Boesch S, Klockgether T, Klopstock T, Schulz JB. Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA). *Mov Disord* 2009; 24: 1779-1784

Cadrinale M, Bosco C. The use of vibration as an exercise intervention. *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31: 3-7

Cernak K, Stevens V, Price R, Shumway-Cook A. Locomotor training using body-weight support on a treadmill in conjunction with ongoing physical therapy in a child with severe cerebellar ataxia. *Phys Ther* 2008; 88: 88-97

Cecchin CR, Pires AP, Rieder CR, Monte TL, Silveira I, Carvalho T, Saraiva-Pereira ML, Sequeiros J, Jardim LB. Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community Genet* 2007; 10: 19-26

Chan KS, Liu CW, Chen TW, Weng MC, Huang MH. Effects of a single session of whole body vibration on ankle plantarflexion spasticity and gait performance in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2012; 26: 1087-1095

Charcot JM. Vibratory therapeutics: the application of rapid and continuous vibrations to the treatment of certain diseases of the nervous system. *J Nerv Ment Dis* 1892; 19: 880-886

Cheung WH, Mok HW, Qin L, Sze PC, Lee KM, Leung KS. High-frequency whole-body vibration improves balancing ability in elderly women. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 852-857

Chouza M, Arias P, Vinas 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

Ciancarelli I, Cofini V, Carolei A. Disability and occupational therapy in patients with Friedreich's ataxia. *G Ital Med Lav Ergon* 2011; 33: 201-204

Claerbout M, Gebara B, Ilsbrouckx S, Verschueren S, Peers K, Van Asch P, Feys P. Effects of 3 weeks' whole body vibration training on muscle strength and functional mobility in hospitalized persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 498-505

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

Connolly B, Prashath LK, Sha BB, Marras C, Lang AE. A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology* 2012; 79: 2218

Cooper Fe, Grube M, Elsegood KJ, Welch JL, Kelly TP, Chinnery PF, Griffiths TD. The contribution of the cerebellum to cognition in Spinocerebellar Ataxia Type 6. *Behav Neurol* 2010; 23: 3-15

Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, Barbot C, Guimaraes J, Alonso I, Silveria I, Sequeiros J, Marques Neves J, Serrano P, Silva MC. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol* 2013; 70: 746-755

D'Abreu A, Franca MS, Paulson HL, Lopes-Cendes I. Caring for Machado- Joseph disease: Current understanding and how to help patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 6: 2-7

De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol* 2002; 1: 85-91

Delecluse C, Roelants M, Diels R, Koninckx E, Verschueren S. Effects of whole body vibration training on muscle strength and sprint performance in sprint-trained athletes. *Int J Sports Med* 2005; 26: 662-668

Diener HC, Dichgans J. Pathophysiology of cerebellar ataxia. *Mov Disord* 1992; 7: 95-109

Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences: New insights from clinical and neuroimaging studies. *Neurology* 2008; 71: 677-684

Dohlinger S, Hauser TK, Borkert J, Luft AR, Schulz JB. Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2008; 7: 204-214

Dongmei H, Jing L, Mei X, Ling Z, Hongmin Y, Zhidong W, Li D, Zikuan G, Hengxiang W. Clinical analysis of the treatment of spinocerebellar ataxia and multiple system atrophy-cerebellar type with umbilical cord mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy* 2011; 13: 913-917

Dürr A, Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, Abbas N, Didierjean O, Chneiweiss H, Benomar A, Lyon-Caen O, Julien J, Serdaru M, Penet C, Agid Y, Brice A. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and neuropathological features. *Ann Neurol* 1996; 39: 490-499

Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9: 885-894

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

Eon-Tak C, Yong-Nam K, Woon-Soo C, Dong-Kyu L. The effects of visual control whole body vibration exercise on balance and gait function of stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2016; 28: 3149-3152

Fallon JB, Carr RW, Morgan DL. Stochastic Resonance in Muscle Receptors. *J Neurophysiol* 2004; 91: 2429-2436

Fernandez-Rio J, Terrados N, Fernandez-Garcia B, Suman OE. Effects of vibration training on force production in female basketball players. *J Strength Cond Res* 2010; 24: 1373-1380

Fonteyn EM, Keus SH, Verstappen CC, Schöls L, de Groot IJ, van de Warrenburg BP. The effectiveness of allied health care in patients with ataxia: a systematic review. *J Neurol* 2014; 261: 251-258

Fort A, Romero D, Bagur C, Guerra M. Effects of whole-body vibration training on explosive strength and postural control in young female athletes. *J Strength Cond Res* 2012; 26: 926-936

Freund JE, Stetts DM. Use of trunk stabilization and locomotor training in an adult with cerebellar ataxia: a single system design. *Physiother Theory Pract* 2010; 26: 447-458

Genis D, Matilla T, Volpini V, Rosell J, Dávalos A, Ferrer I, Molins A, Estivill X. Clinical, neuropathologic, and genetic studies of a large spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) kindred: (CAG) expansion and early premonitory signs and symptoms. *Neurology* 1995; 45: 24-30

Globas C, du Montcel ST, Baliko L, Boesch S, Depondt C, Didonato S, Durr A, Filla A, Klockgether T, Mariotti C, Melegh B, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schmitz-Hübsch T, Szymanski S, Timmann D, Van de Warrenburg BP, Bauer P, Schols L. Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord* 2008; 23: 2232-2238

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

Goetz CG, Janko K, Blasucci L, Jaglin JA. Impact of placebo assignment in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1146-1149

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

Goodwin AW, Macfield VG, Bisley JW. Encoding of objects curvature by tactile afferents from human fingers. *J Neurophysiol* 1997; 78: 2881-2888

Greenfield JG. The spinocerebellar degenerations. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1954

Gusi N, Raimundo A, Leal A. Low-frequency vibratory exercise reduces the risk of bone fracture more than walking: A randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 92

Haas CT, Turbanski S, Schmidbleicher D. Neural and mechanical rhythms in balance training. *Isokinet Exerc Sci* 2004; 54-55

Haas CT, Turbanski S, Kaiser I, Schmidbleicher D. Biomechanische und physiologische Effekte mechanischer Schwingungsreize beim Menschen. *Dt Zeitsch Sportmed* 2004; 2: 34-43

Haas CT, Tubanski S, Markitz S, Kaiser I, Schmidbleicher D. Stochastische Resonanz in der Therapie von Bewegungsstörungen. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 2006; 2: 258-261

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

Haas CT, Turbanski S, Kessler K, Schmidbleicher D. Wie gezielte Unordnung im Training für Ordnung in der Bewegung sorgt. Frankfurt: Zeitungsgesellschaft Rhein Main-Media mbh, 2006

Haas CT, Turbanski S, Kessler K, Schmidtbleicher D. Wie gezielte Unordnung im Training für Ordnung in der Bewegung sorgt. Frankfurt: Zeitungsgesellschaft Rhein Main-Media mbh, 2006

Haas CT, Buhlmann A, Turbanski S, Schmidtbleicher D. Proprioceptive and sensorimotor performance in Parkinson's disease. *Res Sports Med* 2006; 12: 273-287

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

Haas CT, Turbanski S, Schwed M, Schmidtbleicher D. The use of vibratory stimulations in neurorehabilitation, *Psychol Österreich* 2007; 4, 5: 388-395

Harding AE. Idiopathic late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases. *J Neurol Sci* 1981; 51: 259-271

Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151-1155

Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Yagura H, Hattori N. Impaired motor learning by a pursuit rotor test reduces functional outcomes during rehabilitation of poststroke ataxia. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 293-300

Hernandez-Castillo CR, Galvez V, Mercadillo RE, Díaz R, Yescas P, Martinez L, Ochoa A, Velazquez-Perez L, Fernandez-Ruiz J. Functional connectivity changes related to cognitive and motor performance in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2015; 30: 1391-1399

Herrero AJ, Menéndez H, Gil L, Martín J, Martín T, García-López D, Gil-Agudo A, Marín PJ. Effects of whole-body vibration on blood flow and neuromuscular activity in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011; 49: 554-559

Herrero AJ, Martín J, Martín T, García-López D, Garatachea N, Jiménez B, Marín PJ. Whole-body vibration alters blood flow velocity and neuromuscular activity in Friedreich's ataxia. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011; 31: 139-144

Hilgers C, Mündermann A, Riehle H, Dettmers C. Effects of whole- body vibration training on physical function in patients with multiple sclerosis. *Neuro Rehabil* 2013; 32: 655-663

Holmes G. An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 1907; 30: 545-567

Ilg W, Synofzik M, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schöls L. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology* 2009; 73: 1823-1830

Ilg W, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schöls L, Synofzik M. Long- term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2239-2246

Ilg W, Schatton C, Schicks J, Giese MA, Schöls L, Synofzik M. Video- game- based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. *Neurology* 2012; 79: 2056-2060

Ishikawa K, Fujigaska H, Saegusa H, Ohwada K, Fujita T, Iwamoto H, Komatsuzaki Y, Toru S, Toriyama H, Watanabe M, Ohkoshi N, Shoji S, Kanazawa I, Tanabe T, Mizusawa H. Abundant expression and cytoplasmic aggregations of alpha 1A voltage-dependent calcium channel protein associated with neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 6. *Hum Mol Genet* 1999; 95: 41-53

Jacobi H, Bauer P, Giunti P, Labrum R, Sweeney MG, Charles P, Dürr A, Marelli C, Globas C, Linnemann C, Schöls L, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Schmitz-Hübsch T, Fancellu R, Mariotti C, Tomasello C, Baliko L, Melegh B, Filla A, Rinaldi C, van de Warrenburg BP, Verstappen CC, Szymanski S, Berciano J, Infante J, Timmann D, Boesch S, Hering S, Depondt C, Pandolfo M, Kang JS, Ratzka S, Schulz J, Tezenas du Montcel S, Klockgether T. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1,2,3, and 6: a 2-year follow- up study. *Neurology* 2011; 77: 1035-1041

Jacobi H, Hauser TK, Giunti P, Globas C, Bauer P, Schmitz-Hübsch T, Baliko L, Filla A, Mariotti C, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante K, van de Warrenburg BP, Dürr A, Timmann D, Boesch S, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang JS, Ratzka S, Kremer B, Stephenson DA, Meleggh B, Pandolfo M, Tezenas du Montcel S, Borkert K, Schluz JB, Klockgether T. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6: the clinical spectrum of ataxia and morphometric brainstem and cerebellar findings. *Cerebellum* 2012; 11: 155-166

Jacobi H, Rakowicz M, Rola R, Fancellu R, Mariotti C, Charles P, Dürr A, Küper M, Timmann D, Linnemann C, Schöls L, Kaut O, Schaub C, Filla A, Baliko L, Meleggh B, Kang JS, Giunti P, van de Warrenburg BP, Fimmers R, Klockgether T. Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument. *Cerebellum* 2013; 12: 418-428

Jen J, Yue Q, Karrim J, Nelson S, Baloh R. Spinocerebellar ataxia type 6 with positional vertigo and acetazolamide responsive episodic ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 565-568

Jin JL, Liu Z, Lu ZJ, Guan DN, Wang C, Chen ZB, Zhang J, Zhang WY, Wu JY, Xu Y. Safety and efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cell therapy in hereditary spinocerebellar ataxia. *Curr Neurovasc Res* 2013; 10: 11-20

Kalla R, Spiegel R, Claassen J, Bardins S, Hahn A, Schneider E, Rettinger N, Glasauer S, Brandt T, Strupp M. Comparison of 10-mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *J Neuroophthalmol* 2011; 31: 320-325

Kark RA, Budelli MM, Wachsner R. Double-blind, triple-crossover trial of low doses of oral physostigmine in inherited ataxias. *Neurology* 1981; 31: 288-292

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

Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Najamura A, Nishimura M, Akiguchi I, Kimura J, Narumiya S, Kakizuka A. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994; 8: 221-227

Kawanabe K, Kawashima A, Sashimoto I, Takeda T, Sato Y, Iwamoto J. Effect of whole-body vibration exercise and muscle strengthening, balance, and walking exercises on walking ability in the elderly. *Keio J Med* 2007; 56: 28-33

Keiser MS, Boudreau RL, Davidson BL. Broad therapeutic benefit after RNAi expression vector delivery to deep cerebellar nuclei: implications for spinocerebellar ataxia type 1 therapy. *Mol Ther* 2014; 22: 588-595

Keller JL, Bastian AJ. A home balance exercise program improves walking in people with cerebellar ataxia. *Neurorehabil Neural Repair* 2014; 28: 770-778

Kepplinger B, Baran H, Sedlitzky-Semler B, Badawi NR, Erhart H. Stochastic resonance activity influences serum tryptophan metabolism in healthy human subjects. *Int J Tryptophan Res* 2011; 4: 49-60

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

Kinoshita K, Fukushima T, Kodama Y, Sugihara J, Yamamura M, Matsuoka Y. Chronic anti- ataxic actions of the novel thyrotropin-releasing hormone (TRH) analog, TA-0910, during and after repeated administration in Rolling mouse Nagoya: *Biol Pharm Bull* 1997; 20: 36-39

Kinser AM, Ramsey MW, O'Bryant HS, Ayres CA, Sands WA, Stone MH. Vibration and stretching effects on flexibility and explosive strength in young gymnasts. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 133-140

Klinke I, Minnerop M, Schmitz-Hübsch T, Hendriks M, Klockgether T, Wüllner U, Helmstaedter C. Neuropsychological features of patients with spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum* 2010; 9: 433-442

Klockgether T, Lüdkte R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopez- Cendes I, Brice A, Inzelberg R, Zilber N, Dichgans J. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 1998b; 121: 589-600

Klockgether T. Ataxiekrankheiten. Diagnostisches Vorgehen und Therapie. *Der Nervenarzt* 2005; 76: 1275-1285

Klockgether T. Ataxias. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 391-394

Klockgether T. The clinical diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2008; 7: 101-105

Klockgether T, Paulson H. Milestones in ataxia. *Mov Disord* 2011; 26: 1134-1141

Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, Takahashi H, Kondo R, Ishikawa A, Hayashi T. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994; 6: 9-13

Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, Benzow KA, Bird TD, Day JW, Ranum LP. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 1999; 21: 379-384

Landers M, Adams M, Acosta K, Fox A. Challenge-oriented gait and balance training in sporadic olivopontocerebellar atrophy: a case study. *J Neurol Phys Ther* 2009; 33: 160-168

Lau RW, Yip SP, Pang MY. Whole-body vibration has no effect on neuromotor function and falls in chronic stroke. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 1409-1418

Lei LF, Yang GP, Wang JL, Chuang DM, Song WH, Tang BS, Jiang H. Safety and efficacy of valproic acid treatment in SCA3/MJD patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 26: 55-61

Leone M, Bottacci E, D'Alessandro G, Kustermann S. Hereditary ataxias and paraplegias in Valle d'Aosta, Italy: a study of prevalence and disability. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 183-187

Li S-C, von Oertzen T, Lindenberger U. A neurocomputational model of stochastic resonance and aging. *Neurocomputing* 2006; 1553-1560

Liao LR, Lam FM, Pang MY, Jones AY, Ng GY. Leg muscle activity during whole-body vibration in individuals with chronic stroke. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46: 537-545

Liu W, Lipsitz LA, Montero-Odasso M, Bean J, Kerrigan DC, Collins JJ. Noise-enhanced vibrotactile sensitivity in older adults patients with stroke, and patient with diabetic neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 2: 171-176

Lo RY, Figueroa KP, Pulst SM, Perlman S, Wilmot G, Gomez C, Schmahmann J, Paulson H, Shakkottai VG, Ying S, Zesiewicz T, Bushara K, Geschwind M, Xia G, Yu JT, Lee LE, Ashizawa T, Suramony SH, Kuo SH. Depression and clinical progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22: 87-92.

López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P. Social economic costs and health-related quality of life in patients with degenerative cerebellar ataxia in Spain. *Mov Disord* 2008; 23: 212-217

Lugo E, Doti R, Faubert J. Ubiquitous crossmodal Stochastic Resonance in humans: auditory noise facilitates tactile, visual and proprioceptive sensations. *PLoS One* 2008; 3: e2860

Manto M. The cerebellum, cerebellar disorders, and cerebellar research-two centuries of discoveries. *Cerebellum* 2008; 7: 505-516

Marín PJ, Ferrero CM, Menéndez H, Martín J, Herrero AJ. Effects of whole-body vibration on muscle architecture, muscle strength, and balance in stroke patients: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2013; 92: 881-888

Marín PJ, Rhea M. Effects of vibration training on muscle strength: A meta-analysis. *J Strength Cond Res* 2010; 24: 871-878

Marsden J, Harris C. Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. *Clin Rehabil* 2011; 25: 195-216

Maschke M, Gomez CM, Ebner TJ, Konczak J. Hereditary cerebellar ataxia progressively impairs force adaptation during goal-directed arm movements. *J Neurophysiol* 2004; 91: 230-238

Maschke M, Oehlert G, Xie TD, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, Ptacek LJ, Gomez CM. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8 predicts genetically defined subtypes. *Mov Disord* 2005; 20: 1405-1412

Mason RR, Cochrane DJ, Denny GJ, Firth EC, Stannard ST. Is 8 weeks of side-alternating whole-body vibration a safe and acceptable modality to improve functional performance in multiple sclerosis? *Disabil Rehabil* 2012; 34: 647-654

Matilla-Duenas A, Goold R, Giunti P: Clinical, genetic, molecular and pathophysiological insights into spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum* 2008; 7: 106-114

Matilla-Duenas A. The Ever Expanding Spinocerebellar Ataxias. Editorial. *Cerebellum* 2012; 11: 821-827

Matilla-Duenas A, Corral-Juan M, Volpini V, Sanchez I. The spinocerebellar ataxias: clinical aspects and molecular genetics. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724: 351-374

Matsui K, Itoh K, Mizumachi M, Kubo H, Goto T, Sato S, Wada K. Effect of intranasal administration of thyrotropin-releasing hormone on ataxic gait in staggerer mice. *Neurosci Lett* 1996; 212: 115-118

Matsumura R, Futamura N, Fujimoto Y, Yanagimoto S, Horikawa H, Suzumura A, Takayanagi T. Spinocerebellar ataxia type 6. Molecular and clinical features of 35 Japanese patients including one homozygous for the CAG repeat expansion. *Neurology* 1997; 49: 1238-1243

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

McIntosh AR, Kovacevic N, Lippe S, Garrett D, Grady C, Jirsa V. The development of a noisy brain. *Arch Ital Biol* 2010; 148: 323-337

Mendez-Balbuena I, Manjarrez E, Schulte-Mönting J, Huethe F, Tapia JA, Hepp-Reymond MC, Kristeva R. Improved sensorimotor performance via stochastic resonance. *J Neurosci* 2012; 32: 12612-12618

Merkert J, Butz S, Nieczaj R, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R. Combined whole body vibration and balance training using Vibrosphere: improvement of trunk stability, muscle tone, and postural control in stroke patients during early geriatric rehabilitation. *Z Gerontol Geriatr* 2011; 44: 256-261

Mester J, Spitzenfeil P, Schwarzer J, Seifriz F. Biological reaction to vibration-implications for sport. *J Sci Med Sport* 1999; 2: 211-226

Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Kubota K, Sakoda S. Sustained prefrontal activation during ataxic gait: A compensatory mechanism for ataxic stroke? *Neuroimage* 2007; 37: 1338-1345

Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M. Cerebellar Ataxia Rehabilitation (CAR) trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 515-522

Moriarty A, Cook A, Hunt H, Adams ME, Cipolotti L, Giunti P. A longitudinal investigation into cognition and disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 82

Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, Bird TD, Gomez CM, Barkhaus PE, Blindauer KA, Labuda M, Pandolfo M, Koob MD, Ranum LP. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; 51: 1666-1671

Müller RA, Kleinhans N, Pierce K, Kemmotsu N, Courchesne E. Functional MRI of motor sequence acquisition: effects of learning stage and performance. *Brain Res Cogn* 2002; 14: 277-293

Nag N, Tariac V, Storey E. Assessing the efficacy of specific cerebellomodulatory drugs for use as therapy for spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum* 2013; 12: 74-82

Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972; 22: 49-55

Nandagopal R, Moorthy SG. Dramatic levodopa responsiveness of dystonia in a sporadic case of spinocerebellar ataxia type 3. *Postgrad Med J* 2004; 80: 363-365

Nelson AJ, Staines WR, McIlroy We. Tactile stimulus predictability modulates activity in a tactile-motor cortical network. *Exp Brain Res* 2004; 154: 22-32

Ness LL, Field-Fote EC. Whole-body vibration improves walking function in individuals with spinal cord injury: a pilot study. *Gait Posture* 2009; 30: 436-440

Ness LL, Field-Fote EC. Effect of whole-body vibration on quadriceps spasticity in individuals with spastic hypertonia due to spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27: 621-631

Nobrega C, Nascimento- Ferreira I, Onofre I, Albuquerque D, Hirai H, Deglon N, de Almeida LP. Silencing mutant ataxin-3 rescues motor deficits and neuropathology in Machado- Joseph disease transgenic mice. *PloS One* 2013; 8: e52396

Ogawa M, Shiegeto H, Yamamoto T, Oya Y, Wada K, Nishikawa T, Kawai M. D-cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 2003; 210: 53-56

Ogawa M. Pharmacological treatments of cerebellar ataxia. *Cerebellum* 2004; 3: 107-111

Orr HAT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ Jr, Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LP, Zoghbi HY. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; 4: 221-226

Palmer SJ, Ng B, Abugharbieh R, Eigenraam L, McKeown MJ. Motor reserve and novel area recruitment: amplitude and spatial characteristics of compensation in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009; 29: 2187-2196

Payoux P, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Regragui W, Thalamas C, Balduyck S, Durif F, Azulay JP, Tison F, Blin O, Esquerre JP, Rascol O. Motor activation in multiple system atrophy and Parkinson disease: a pet study. *Neurology* 2010; 75: 1174-1180

Pedroso JL, Braga-Neto P, Escorcio-Bezerra ML, Abrahao A, de Albuquerque MV, Filho FM, de Souza PV, de Rezende Pinto WB, Borges FR Jr, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, Barsottini OG. Non-motor and extracerebellar Features in Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Cerebellum* 2017; 16: 34-39

Pérez-Avila I, Fernández-Vieitez JA, Martínez-Góngora E, Ochoa-Mastrapa R, Velázquez-Manresa MG. Effects of a physical training program on quantitative neurological indices in mild stage type 2 spinocerebellar ataxia patients. *Rev Neurol* 2004; 39: 907-910

Perlman SL. Symptomatic and disease-modifying therapy for the progressive ataxias. *Neurologist* 2004; 10: 275-289

Peterson PL, Saad J, Nigro MA. The treatment of Friedreich's ataxia with amantadine hydrochloride. *Neurology* 1988; 38: 1478-1480

Pirker W, Back C, Gerschlag W, Laccone F, Alesch F. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2003; 18: 222-225

Pollock RD, Woledge RC, Mills KK, Martin FC, Newham DJ. Muscle activity and acceleration during whole body vibration: Effect of frequency and amplitude. *Clinical Biomechanics* 2010; 840-846

Reding MJ, Blass JP, Stern PH, Diponte P. Lecithin in hereditary ataxia. *Neurology* 1981; 31: 363-364

Reetz K, Costa AS, Mirzazade S, Lehmann A, Juzek A, Rakowicz M, Boguslawska R, Schöls L, Linnemann C, Mariotti C, Grisoli M, Dürr A, van de Warrenburg BP, Timmann D, Pandolfo M, Bauer P, Jacobi H, Hauser TK, Klockgether T, Schulz JB. Genotype-specific patterns of atrophy progression are more sensitive than clinical decline in SCA1, SCA3 and SCA6. *Brain* 2013; 136: 905-917

Richards L, Senesac C, McGuirk T, Woodbury M, Howland D, Davis S, Patterson T. Response to intensive upper extremity therapy by individuals with ataxia from stroke. *Top Stroke Rehabil* 2008; 15: 262-271

Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, Pontieri FE, Vanacore N, Salvetti M. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology* 2010; 74: 839-845

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

Ritzmann R, Gollhofer A, Kramer A. The influence of vibration type, frequency, body position and additional load on the neuromuscular activity during whole body vibration. *Eur J Appl Physiol* 2013; 113:1-11

Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, Frontali M, Ferraldeschi M, Vulpiani MC, Ponzelli F, Salvetti M, Orzi F, Petrucci A, Vanacore N, Casali C, Ristori G. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 985-91

Ross SE, Guskiewicz KM. Effect of coordination training with and without stochastic resonance stimulation on dynamic postural stability of subjects with functional ankle instability and subjects with stable ankles. *Clin J Sport Med* 2006; 16: 323-328

Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, McCabe J, McLeod K. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 343-351

Runge M, Rehfeld G, Resnicek E. Balance training and exercise in geriatric patients. *Musculoskelet Neuronal Interact* 2000; 1: 61-65

Saigoh K, Matsui K, Takahashi K, Nishikawa T, Wada K. The stereo-specific effect of D-serine ethylester and the D-cycloserine in ataxic mutant mice. *Brain Res* 1998; 808: 42-47

Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, Wakisaka A, Tashiro K, Ishida Y, Ikeuchi T, Koide R, Saito M, Sato A, Tanaka T, Hanyu S, Takiyama Y, Nishizawa M, Shimizu N, Nomura Y, Segawa M, Iwabuchi K, Eguchi I, Tanaka H, Takahashi H, Tsuji S. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996; 14: 277-284

Schalow G. Improvement after cerebellar injury achieved by coordination dynamics therapy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2006; 46: 433-439

Sharififar S, Coronado RA, Romero S, Azari H, Thigpen M. The effects of whole body vibration on mobility and balance in Parkinson disease: a systematic review. *Iran J Med Sci* 2014; 39: 318-326

Schmidt J, Schmidt T, Golla M, Lehmann L, Weber JJ, Hübener-Schmid J, Riess O. In vivo assessment of riluzole as a potential therapeutic drug for spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurochem* 2016; 138: 150-162

Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006; 66: 1717-1720

Schmitz-Hübsch T, Klockgether T. An update on inherited ataxias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 310-319

Schmitz-Hübsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Saccà F, Mariotti C, Rakowicz M, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Timmann D, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang JS, Döhlinger S, Kremer B, Melegh B, Filla A, Klockgether T. SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology* 2008; 71: 486-492

Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2008; 71: 982-989

Schmitz-Hübsch T, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Linnemann C, Schöls L, Timmann D, Filla A, Salvatore E, Infante J, Giunti P, Labrum R, Kremer B, van de Warrenburg BP, Baliko L, Melegh B, Depondt C, Schulz J, du Montcel ST, Klockgether T. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 2010; 74: 678-684

Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Giunti P, Globas C, Baliko L, Fancellu R, Mariotti C, Filla A, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BP, Dürr A, Timmann D, Boesch S, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang JS, Ratzka S, Kremer B, Schulz JB, Klopstock T, Melegh B, du Montcel ST, Klockgether T. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia--results from a European multicenter study. *Mov Disord* 2010; 25: 587-595

Schneider C, Kaut O, Fließbach K, Wüllner U. Stochastic whole body vibration induced basal ganglia activation. Abstract DGN, Hamburg, Deutschland, 26. Sept. 2012

Schoch B, Regel JP, Frings M, Gerwig M, Maschke M, Neuhauser M, Timmann D. Reliability and validity of ICARS in focal cerebellar lesions. *Mov Disord* 2007; 22: 2162-2169

Schöls L, Amoiridis G, Büttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 1997; 42: 924-932

Schöls L, Krüger R, Amoiridis G, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 67-73

Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291-304

Schöls L, Zange J, Abele M, Schillings M, Skipka G, Kuntz-Hehner S, van Beekvelt MC, Colier WN, Müller K, Klockgether T, Przuntek H, Vorgerd M. L-carnitine and creatine in Friedreich's ataxia. A randomized, placebo-controlled crossover trial. *J Neural Transm* 2005; 112: 789-796

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

Schumacher M, Schulgen G. *Methodik klinischer Studien*. Heidelberg: Springer Verlag Heidelberg, 2008

Schulte T, Mattern R, Berger K, Szymanski S, Klotz P, Kraus PH, Przuntek H, Schöls L. Double- blind crossover trial of trimethoprim-sulfamethoxazole in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1451-1457

Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hübsch T, Rakowicz M, Mariotti C, Schöls L, Timmann D, van de Warrenburg B, Dürr A, Pandolfo M, Kang JS, Mandly AG, Nägele T, Grisoli M, Boguslawska R, Bauer P, Klockgether T, Hauser TK. Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *Neuroimage* 2010; 49: 158-168

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

Silva RC, Saute JA, Silva AC, Coutinho AC, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Occupational therapy in spinocerebellar ataxia type 3: an open-label trial. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 537-542

Sitjà Rabert M, Rigau Comas D, Fort Vanmeerhaeghe A, Santoyo Medina C, Roqué i Figuls M, Romero-Rodríguez D, Bonfill Cosp X. Whole-body vibration training for patients with neurodegenerative disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD009097

Sobue I, Yamamoto H, Konagaya M, Iida M, Takayanagi T. Effect of thyrotropin-releasing hormone on ataxia of spinocerebellar degeneration. *Lancet* 1980; 1: 418-419

Sorbi S, Forleo P, Fani C, Piacentini S. Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with L-acetylcarnitine in patients with degenerative cerebellar ataxia. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 114-118

Stein J, Hughes R, D'Andrea S, Therrien B, Niemi J, Krebs K, Langone L, Harry J. Stochastic resonance stimulation for upper limb rehabilitation poststroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 697-705

Stevanin G, Durr A, Brice A. Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: from genotype to phenotype and physiopathology. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 4-18

Strupp M, Schöler O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Büttner U, Brandt T. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 165-170

Subashi GHMJ, Matsumoto Y, Griffin MJ. Modelling resonances of the standing body exposed to vertical whole-body vibration: effects of posture. *J Sound Vibration* 2008; 317: 400-418

Sun YM, Lu C, Wu ZY. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype- a review. *Clin Genet* 2016; 90: 305-314

Suvorov GA, Schajpak EJ, Kurerov NN, Seidel H, Blüthner R, Schuster U, Erdmann U. The effect of low-frequency whole-body vibration on the vestibular apparatus. *Z Gesamte Hyg* 1989; 35: 496-498

Takahashi Hm Tsuji S. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996; 14: 277-284

Tankisheva E, Bogaerts A, Boonen S, Feys H, Verschueren S. Effects of intensive whole-body vibration training on muscle strength and balance in adults with chronic stroke: a randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 439-446

Timmann D, Konczak J, Ilg W, Donchin O, Hermsdörfer J, Gizewski ER, Schoch B. Current advances in lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Neuroscience* 2009; 162: 836-851

Todd PK, Paulson HL. RNA-mediated neurodegeneration in repeat expansion disorders. *Ann Neurol* 2010; 67: 291-300

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

Trouillas P, Brudon F, Adeleine P. Improvement of cerebellar ataxia with levorotatory form of 5- hydroxytryptophan. A double- blind study with quantified data processing. *Arch Neurol* 1988; 45: 1217-1222

Trouillas P, Serratrice G, Laplane D, Rascol A, Augustin A, Barroche G, Clanet M, Degos C, Desnuelle C, Dumas R, Michel D, Viallet F, Warter JM, Adeleine P. Levorotatory Form of 5-Hydroxytryptophan in Friedreich's Ataxia, Results of a Double-blind Drug-Placebo Cooperative Study. *Arch Neurol* 1995; 52: 456-460

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

Tykalova T, Pospisilova M, Cmejla R, Jerabek J, Mares P, Rusz J. Speech changes after coordinative training in patients with cerebellar ataxia: a pilot study. *Neurol Sci* 2016; 37: 293-296.

Vahdat S, Darainy M, Milner TE, Ostry DJ. Functionally specific changes in resting-state sensorimotor networks after motor learning. *J Neurosci* 2011; 31: 16907-16915

Van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, Maat-Kievit JA, Dooijes D, Notermans NC, Lindhout D, Knoers NV, Kremer HP. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology* 2002; 58: 702-708

Van Eimeren T, Siebner HR. An update on functional neuroimaging of parkinsonism and dystonia. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 412-419

Van Nes IJ, Geurts AC, Hendricks HAT, 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 Swieten JC, Brusse E, de Graff BM, Krieger E, van de Graaf R, de Koning I, Maat-Kievit A, Leegwater P, Dooijes D, Oostra BA, Heutink P. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebral ataxia. *A J Hum Genet* 2003; 72: 191-199

Vaz DV, Schettino Rde C, Rolla de Castro TR, Teixeira VR, Cavalcanti Furtado SR, de Mello Figueiredo E. Treadmill training for ataxic patients: a single-subject experimental design. *Clin Rehabil* 2008; 22: 234-241

Verschueren SMP, Roelants, M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 352-359

Von Stengel S, Kemmler W, Engelke K, Kalender WA. Effects of whole body vibration on bone mineral density and falls: results of the randomized controlled ELVIS study with postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011; 22: 317-325

Von Stengel S, Kemmler W, Engelke K, Kalender WA. Effects of whole body vibration on bone mineral density and falls: results of the randomized controlled ELVIS study with postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011; 22: 317-325

Velázquez Pérez L, Cruz GS, Santos Falcón N, Enrique Almaguer Mederos L, Escalona Batallan K, Rodríguez Labrada R, Paneque Herrera M, Laffita Mesa JM, Rodríguez Díaz JC, Rodríguez RA, González Zaldivar Y, Coello Almarales D, Almaguer Gotay D, Jorge Cedeno H. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett* 2009; 454: 157-160

Wang YY, Wen ZH, Duan JH, Zhu JL, Wang WT, Dong H, Li HM, Gao GD, Xing JL, Hu SJ. Noise enhances subthreshold oscillations in injured primary sensory neurons. *Neurosignals* 2011; 19: 54-62

Waragai M, Ogawara K, Takaya Y, Hayashi M. Efficacy of TRH-T for spinocerebellar degeneration- the relation between clinical features and effect of TRH therapy. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37: 587-594

Ward LW, Neiman A, Moss F. Stochastic resonance in psychophysics and in animal behaviour. *Biol Cybern* 2002; 87: 91-101

Wessel K, Zeffiro T, Lou JS, Toro C, Hallett M. Regional cerebral blood flow during a self-paced sequential finger opposition task in patients with cerebellar degeneration. *Brain* 1995; 118: 379-393

Wessel K, Hermsdörfer J, Deger K, Herzog T, Huss GP, Kömpf D, Mai N, Schimrigk K, Wittkämper A, Ziegler W. Double-blind crossover study with levorotatory form of hydroxytryptophan in patients with degenerative cerebellar diseases. *Arch Neurol* 1995; 52: 451-455

Wessel K, Langenberger K, Nitschke MF, Kömpf D. Double-blind crossover study with physostigmine in patients with degenerative cerebellar diseases. *Arch Neurol* 1997; 54: 397-400

Weyer A, Abele M, Schmitz-Hübsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D, Klockgether T. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord* 2007; 22: 1633-1637

Yabe I, Sasaki H, Yamashita I, Takei A, Tashiro K. Clinical trial of acetazolamide in SCA6, with assessment using the Ataxia Rating Scale and body stabilometry. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 44-47

Yang F, Finlayson M, Bethoux F, Su X, Sillon L, Maldonado HM. Effects of controlled whole-body vibration training in improving fall risk factors among individuals with multiple sclerosis: A pilot study. *Disabil Rehabil* 2016; 15:1-8.

Zasorin NL, Baloh RW, Myers LB. Acetazolamide- responsive episodic ataxia syndrome. *Neurology* 1983; 33: 1212-1214

Zesiwicz TA, Greenstein PE, Sullivan KL, Wecker L, Miller A, Jahan I, Chen R, Perlman SL. A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology* 2012; 78: 545-550

Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; 15: 62-69

Zoghbi HY, Orr HT. Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 217-247

Zühlke C, Gehlken U, Hellenbroich Y, Schwinger E, Burk K. Phenotypical variability of expanded alleles in the TATA-binding protein gene. Reduced penetrance in SCA17? J Neurol 2003; 250: 161-163

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Wüllner für die Möglichkeit dieses spannende Dissertationsthema bearbeiten zu dürfen und die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit in den letzten Jahren.

Bei Herrn Dr. Oliver Kaut bedanke ich mich für die permanente Unterstützung sowohl bei der Durchführung der klinischen Studie als auch bei der Betreuung dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön gilt auch den Patienten, welche bereit waren, an der Studie teilzunehmen und sich dafür Zeit genommen haben.

Ich danke ganz besonders Frau Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn, die mir trotz meiner aktuellen Tätigkeit am Kantonsspital St. Gallen, Freiräume zur Beendigung der Promotionsarbeit ermöglicht hat und mir stets mit Rat zur Seite stand.

Meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und meinen Großeltern, bin ich zutiefst dankbar für die Unterstützung und Förderung in den letzten Jahren. Sie haben mir in den wichtigen Zeiten den notwendigen Rückhalt gegeben.

Abschliessend danke ich meinem Ehemann, Francois Weber, für seine Gelassenheit und Geduld in den letzten Jahren.