

Beeinflussung des neurotrophen Faktors BDNF bei Personen mit Morbus Parkinson durch die Stochastische Resonanztherapie und zusätzliche Blutflussrestriktion

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie im Fachbereich Psychologie
und Sportwissenschaften der Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von:

Steffen Nyhuis
Frankfurt, Oktober 2017

Tag der mündlichen Prüfung: 07.02.2018

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Dietmar Schmidtbleicher
2. Gutachter: Prof. Dr. Karen Zentgraf

Trotz der für die Erstellung einer Dissertation unumgänglichen persönlichen Hingabe wäre diese ohne die Hilfe und Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen. Auch wenn die kurze Nennung keine Verhältnismäßigkeit zu der Hilfestellung darstellt, die mir zuteilgeworden ist, soll dies trotzdem als aufrichtiges Dankeschön aufgenommen werden.

Prof. Dr. Dr. h.c. Dietmar Schmidtbleicher: Für die mir gegebene Möglichkeit das Promotionsvorhaben überhaupt anzugehen, die stetige fachliche Unterstützung bei der Konzeptionierung und Umsetzung der Forschungsarbeit (auch über die Emeritierung hinaus) und die schlussendliche Begutachtung der Dissertation.

Prof. Dr. Karen Zentgraf: Für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Reinhard Fichte: Vielen Dank für das Einbringen des langjährigen Erfahrungsschatzes in der Messtechnik und Datenaufnahme und die damit einhergehenden hilfreichen Hinweise sowie die technische Unterstützung zur Datenerfassung.

Dr. Christoph Mickel: Für die knapp fünfjährige Zusammenarbeit mit vielen lehrreichen Gesprächen und das Korrekturlesen der Arbeit.

Dr. Meltem Hacibayramoglu, Dr. Andreas Rosenhagen, Dr. Johannes Fleckenstein und Dr. Tobias Engeroff: Danke für die Vielzahl an Blutentnahmen über knapp 2½ Jahre.

Dr. Malte Bachmann und Prof. Dr. Heiko Mühl: Für die enzymatische BDNF-Messung mittels ELISA-Verfahren.

Meinen Probanden und deren Angehörigen: Danke für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die aufgeopferte Zeit und die vielen interessanten Gespräche, durch die ich neben wissenschaftstheoretischen auch viele lebenspraktische Erfahrungen sammeln konnte.

Meinen Eltern Christel und Manfred: Für die 33-jährige Unterstützung, die Legung eines familiären Grundsteins auf dem ich heute aufbaue und das Korrekturlesen der Arbeit.

Meinem Bruder Christian: Für die stetige brüderliche Schulter an meiner Seite und das Korrekturlesen der Arbeit.

Meinen Schwiegereltern Marion und Bernd: Danke für das Korrekturlesen der Arbeit und die Zeit für meine Familie.

Meinen Kindern Philipp, Levi und Luis: Dafür, dass die vielen Stunden ohne Papa (meist) toleriert wurden und ihr mich allabendlich trotzdem immer wiedererkennt habt.

Philipp: Für das mich immer umgebende Wissen, die Grenzen der möglichen Beeinflussung der Umwelt richtig einschätzen zu können und zu wissen, dass Zeit mit der Familie nicht ersetzbar, leider nicht nachholbar und trotz vieler sonst bestehender Pflichten stets das Wichtigste ist.

Im Besonderen meiner Frau Marcia: Für den Rückhalt, der es mir erst ermöglicht hat, neben der Familie diese Arbeit zu erstellen. Ich danke dir für alles!

1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Theoretische Grundlagen	5
2.1	Morbus Parkinson	5
2.1.1	Epidemiologie	6
2.1.2	Ätiologie und Pathogenese	7
2.1.3	Diagnose, Symptomatiken und klinische Einteilung	11
2.1.3.1	Tremor	13
2.1.3.2	Rigor	14
2.1.3.3	Bradykinese	15
2.1.3.4	Posturale Instabilität	16
2.1.3.5	Klinische Einteilung von Morbus Parkinson	18
2.1.4	Therapie bei Morbus Parkinson	18
2.2	Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	24
2.2.1	Molekularbiologie	26
2.2.1.1	Genexpression	27
2.2.1.2	Synthese, Sekretion, Transport- und Speichermechanismus von BDNF	29
2.2.2	Beeinflussung des BDNF	33
2.2.2.1	Beeinflussung durch körperliche Aktivität	33
2.2.2.2	Beeinflussung durch weitere Parameter	36
2.2.3	BDNF bei Morbus Parkinson	38
2.3	Stochastische Resonanztherapie (SRT)	40
2.3.1	Physiologische Grundlagen	43
2.3.2	SRT in der praktischen therapeutischen Anwendung	46
2.4	Blutflussrestriktion	49
2.4.1	Physiologische Grundlagen	51
2.4.2	Anwendung und Umsetzung des BFR-Trainings	57
3	Fragestellungen und Hypothesen	60
4	Untersuchungsmethodik	64
4.1	Personenstichprobe	64
4.2	Methoden der Datenerhebung	66
4.2.1	BDNF spezifische Testparameter (ELISA KIT)	66
4.2.2	Motorische Testparameter	67

4.2.2.1	Isometrischer Maximalkrafttest.....	67
4.2.2.2	Test der posturalen Stabilität	69
4.2.2.3	Timed-up-and-go-Test (TUG-Test).....	71
4.3	Untersuchungsaufbau/Untersuchungsablauf	71
4.4	Fehlerbetrachtung	79
4.5	Statistische Auswertung.....	80
5	Ergebnisse	82
5.1	Ergebnisse zur Primärfragestellung	83
5.2	Ergebnisse zur Sekundärfragestellung.....	87
5.2.1	Ergebnisse des Parameters Kraft.....	88
5.2.2	Ergebnisse des Parameters posturale Stabilität	92
5.2.3	Ergebnisse des Parameters Gang (TUG).....	100
5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	104
6	Diskussion	106
6.1	Diskussion zur Primärfragestellung.....	106
6.2	Diskussion zur Sekundärfragestellung	127
6.2.1	Diskussion zum Parameter Kraft.....	127
6.2.2	Diskussion zum Parameter posturale Stabilität	141
6.2.3	Diskussion zum Parameter Gang (TUG).....	150
7	Ausblick.....	158
8	Zusammenfassung.....	162
9	Literaturverzeichnis.....	166
10	Anhang	v
10.1	Abbildungsverzeichnis.....	v
10.2	Tabellenverzeichnis	viii
10.3	Abkürzungsverzeichnis.....	x

1 Einleitung und Problemstellung

Neurodegenerative Erkrankungen nehmen durch den demographischen Wandel und die dadurch immer älter werdende Bevölkerung stetig zu (GAZEWOOD, RICHARDS & CLEBAK, 2013; RIES & OERTEL, 2013). Neben einer besseren medizinischen Versorgung und allgemeinen gesundheitsfördernden Maßnahmen stehen auch bewegungstherapeutische Maßnahmen immer mehr im Mittelpunkt einer ganzheitlichen und multifaktoriellen Betrachtung unseres Gesundheitssystems, wirken diese doch bewiesenermaßen positiv auf eine Vielzahl organischer Systeme, welche gerade im Alter meist eine Abschwächung erfahren. So liegen seit Jahren positive Befunde zu den Effekten von Bewegung auf das Herz-Kreislauf-, pulmonale-, Gefäß-, metabolische- und muskuläre System sowie weiterer organischer Systeme vor, welche allgemein zu einer Verbesserung von gesundheitlichen Parametern führen. Forschungsarbeiten der jüngeren Vergangenheit zeigen zudem, dass bewegungstherapeutische Maßnahmen – bzw. Bewegung allgemein – auch auf kortikaler Ebene wirken. Diesbezüglich konnten Studien aufzeigen, dass durch körperliche Aktivität kognitive Funktionen wie die Gedächtnisleistung und Lernprozesse positiv beeinflusst werden können (ZIMMER, OBERSTE & BLOCH, 2015). Zudem lassen Studienergebnisse darauf schließen, dass durch körperliche Aktivität neuroplastische Prozesse in Gang gesetzt werden, welche wiederum neuroprotektiv wirken und vor neurodegenerativen Erkrankungen schützen bzw. diese in ihrem quantitativen Auftreten und ihrem qualitativen Erscheinungsbild abschwächen können (ZIMMER et al., 2015). In diesem Zusammenhang stehen in aktuellen Forschungsarbeiten neurotrophe Faktoren vermehrt im Mittelpunkt einer (sport)wissenschaftlichen Betrachtung, da diese nachweislich zu einer bewegungsinduzierten Expression tendieren (KNAEPEN, GOEKINT, HEYMAN & MEEUSEN, 2010). Neurotrophe Faktoren stellen dabei körpereigene Signalstoffe dar, die – vereinfacht ausgedrückt – eine synaptische Verbindung zwischen einzelnen Nervenzellen bewirken, diese Verbindungen sowie die Nervenzellen an sich vor einem Zelltod schützen und bei der Entstehung neuer Nervenzellen von entscheidender Bedeutung sind (ERIKSSON et al., 1998). Auch scheinen sie eine Bedeutung bei der Aufrechterhaltung der neuronalen Plastizität zu haben, indem sie die Fähigkeit der Neurone, synaptische Verbindungen einzugehen, unterstützen. Speziell der – seiner Namensgebung dem Gehirn entstammende – *brain-derived neurotrophic factor*

(BDNF) ist ein Neurotrophin, welches im Gehirn sowie in der Peripherie durch körperliche Aktivität vermehrt ausgeschüttet wird (A. CATTANEO, N. CATTANEO, BEGNI, PARIANTE & RIVA, 2016; RASMUSSEN et al., 2009). BDNF besitzt dabei eine neuroprotektive Wirkung und fördert die neuronale Plastizität (MATTSON, MAUDSLEY & MARTIN, 2004). Aufgrund der vielfältigen gesundheitswirksamen Effekte ist der BDNF Gegenstand vielfältiger Forschungsarbeiten in der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen (CASTELLANO & WHITE, 2008; JOHNSTON et al., 2009; KNAEPEN et al., 2010) und hat sich auch in der sportwissenschaftlichen Betrachtung als interessanter Parameter entwickelt, welcher neue Erklärungsansätze für den positiven Outcome bewegungstherapeutischer Interventionen zu bieten vermag. Die grundlegende Überlegung eines positiven Effekts des BDNF auf neuronale Strukturen ist auch dadurch begründet, dass sich eine Vielzahl von Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen – auch jene der an Morbus Parkinson erkrankten – durch ein, im Verhältnis zu gleichaltrigen gesunden Personen, niedrigeres BDNF-Serumlevel auszeichnen (CASTELLANO & WHITE, 2008; SCALZO, KÜMMER, BRETAS, CARDOSO & TEIXEIRA, 2010; ZUCCATO & CATTANEO, 2009). Auch wenn die Frage, ob ein erniedrigter BDNF-Wert Mitauslöser oder „nur“ Symptom einer neurodegenerativen Erkrankung ist, bisher nicht geklärt werden konnte und deshalb offen bleiben muss, lässt die aktuelle Studienlage doch darauf schließen, dass es durch die auf neuronaler Ebene wirksamen positiven Effekte einer BDNF-Erhöhung durch körperliche Aktivität zu einem wiederum positiven Effekt auf die Ausprägungen des Morbus Parkinson kommen kann.

Bezüglich der Trainierbarkeit bzw. der Ausschüttung des neurotrophen Faktors BDNF durch Sport bzw. Bewegung existieren bereits eine Vielzahl an Studien, welche die bewegungsinduzierte Expression untermauern (CASTELLANO & WHITE, 2008; GOEKINT, ROELANDS, HEYMAN, NJEMINI & MEEUSEN, 2011; KNAEPEN et al., 2010; ROJAS VEGA, KNICKER, HOLLMANN, BLOCH & STRÜDER, 2010; ZOLDAZ & PILC, 2010). Diese postulieren einen generell höheren Effekt bei intensiveren Belastungen sowie eine Überlegenheit eines Ausdauertrainings gegenüber einem Krafttraining. Ein Grundproblem bewegungstherapeutischer Maßnahmen bei chronisch erkrankten Personen ist jedoch, dass diese aufgrund der Erkrankung häufig nur begrenzt an Maßnahmen mit intensiver körperlicher Aktivität teilnehmen können.

Wenngleich tendenziell auch geringfügige Belastungen bei chronisch Erkrankten zu einer Erhöhung des BDNF-Levels führen können (KNAEPEN et al., 2010), so stellt doch oftmals eine selbstständig durch eigenen Antrieb über längeren Zeitraum aufrechtzuerhaltende körperliche Aktivität einen nicht zu erreichenden Schwellwert für diesen Personenkreis dar. Aus Studien der Arbeitsgruppe um HAAS ist bekannt, dass bei Personen mit Morbus Parkinson eine Applikation von stochastischen Vibrationsreizen zu positiven Effekten führt (HAAS, TURBANSKI, KAISER & SCHMIDTBLEICHER, 2004; HAAS, TURBANSKI, MARKITZ, KAISER & SCHMIDTBLEICHER, 2006a; HAAS, TURBANSKI, KESSLER & SCHMIDTBLEICHER, 2006b). Hierbei konnten u. a. Verbesserungen von Tremor und Rigor von 25 % bzw. 24 % festgestellt werden (HAAS et al., 2006b). Interessant sind diese Ergebnisse dahingehend, dass durch die Stochastische Resonanztherapie (SRT), also dem Applizieren stochastischer Vibrationen über einen externen Stimulus, auch Personengruppen einer bewegungstherapeutischen Maßnahme zugeführt werden können, die sonst keinen vergleichbaren Umfang bzw. Dichte der pro Einheit applizierten und damit verarbeiteten Reize umsetzen könnten. Bezüglich der Wirkmechanismen, welche für die positiven Effekte der SRT aufgeführt werden, postulieren die Autoren den Ausstoß neurotropher Faktoren. Diese Annahme ist bisher jedoch – zumindest für das spezifische Probandenkollektiv der Parkinson-Patienten – lediglich eine theoretisch abgeleitete Überlegung, welche aus empirisch wissenschaftlichen Ergebnissen noch nicht nachgewiesen ist.

Neben der externen Applikation von Vibrationsreizen für ein körperlich eingeschränktes Personenkollektiv beschäftigen sich aktuelle Forschungsarbeiten zudem mit der Frage, welchen Effekt eine Blutflussrestriktion, also eine Drosselung des venösen Rückflusses des Blutes durch ein Abbinden von Extremitäten, auf den Outcome eines Krafttrainings hat. Ein Krafttraining mit dem Ziel der Muskelhypertrophie muss bekanntermaßen mit einer relativ hohen Belastungsintensität ausgeführt werden, was wiederum für Patienten mit Morbus Parkinson – auch aufgrund der sich im Alter zusätzlich manifestierenden sekundären Erkrankungen – häufig nicht umsetzbar ist. Die aktuelle Studienlage weist jedoch darauf hin, dass durch die Blutflussrestriktion ein wenig intensives Krafttraining trotzdem zu Hypertrophie-Effekten und Kraftsteigerungen führen kann, was für das

eingeschränkte Personenkollektiv der Parkinson-Patienten einen sonst schwer zu realisierenden Trainingseffekt darstellt.

Primärziel der vorgelegten Forschungsarbeit ist es, die Beeinflussung des BDNF durch die SRT bei Personen mit Morbus Parkinson wissenschaftlich zu untersuchen. Da die Erhöhung des BDNF aus Sicht des heutigen Wissensstandes zwar zu einer allgemeinen langfristigen Verbesserung auf neuronaler Ebene führen kann, in der direkten Betrachtung aber zunächst nur eine quantitative Zunahme eines Proteins im Blut darstellt, ist die Betrachtung einer 8-wöchigen Trainingsintervention mittels der SRT und deren Auswirkung auf die motorischen Parameter Kraft (isometrische Maximalkraft), Koordination (posturale Stabilität) und Gang (Timed-up-and-go-Test [TUG]) *Sekundärziel* dieser Forschungsarbeit. Zudem wird überprüft, ob eine zusätzliche Blutflussrestriktion sowohl die BDNF-Ausschüttung, als auch den Outcome der motorischen Parameter beeinflusst.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Morbus Parkinson

Die in früheren Jahren noch als Schüttellähmung bekannt gewordene Erkrankung, welche heute als Parkinsonsche Krankheit, Morbus Parkinson oder auch (primäres) idiopathisches Parkinson-Syndrom bezeichnet wird, geht auf die Entdeckung des Londoner Arztes JAMES PARKINSON aus dem Jahr 1817 zurück, welcher mit dem „*Essay on the Shaking Palsy*“ die erste Abhandlung über das Krankheitsbild verfasste. Die sich in der aktuellen Literatur manifestierende Nomenklatur des (primären) idiopathischen Parkinson-Syndroms verweist dabei auf die Gegebenheit, dass – trotz vielfältiger theoretischer Überlegungen – für diese Form der Parkinson-Erkrankung keine erkennbare Ursache der Krankheitsentstehung bekannt ist. Demgegenüber stehen sekundäre Formen der Erkrankung, für deren Entstehung Traumata, Medikamente oder Vergiftungen verantwortlich gemacht werden können sowie die juvenile Parkinsonerkrankung, welche der Definition entsprechend vorliegt, wenn die Erkrankung bereits vor dem 21. Lebensjahr auftritt (GERLACH et al., 2007). Morbus Parkinson¹ ist allgemein und vereinfacht ausgedrückt eine neurodegenerative Erkrankung, welche durch einen Verlust/ein Absterben von dopaminergen Neuronen innerhalb der Substantia nigra gekennzeichnet ist und zu vielfältigen motorischen und kognitiven Einschränkungen der erkrankten Personen führt (GAZEWOOD et al., 2013; GERLACH et al., 2007). Tremor, Rigor, Bradykinese und posturale Instabilität haben sich hierbei als Kardinalsymptome der Erkrankung herauskristallisiert, welche allesamt zu Bewegungseinschränkungen und der häufig beschriebenen Fallneigung führen (GAZEWOOD et al., 2013; GERLACH et al., 2007). Diese hat nicht selten weitere gesundheitliche Einschränkungen zur Folge, so dass aufgrund der häufigen Fallneigung eine zunehmende Inaktivität resultiert, welche wiederum eine Abnahme der Vitalität zur Folge hat und schlussendlich in einem *circulus vitiosus* endet.

¹ Im Folgenden werden die Bezeichnungen Parkinson, Morbus Parkinson, Parkinsonsche Erkrankung oder Parkinson-Erkrankung als Synonyme für das (primäre) idiopathische Parkinson-Syndrom verwendet.

2.1.1 Epidemiologie

Weltweit wird die Anzahl der erkrankten Personen auf 4,1-4,5 Millionen geschätzt (S. SALGADO, WILLIAM, KOTIAN & M. SALGADO, 2013), womit Morbus Parkinson neben der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung darstellt (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016). Die Prävalenz beträgt 160/100.000 mit einer geschätzten Gesamthäufigkeit in Deutschland von ca. 250.000-400.000 Personen (GERLACH et al., 2007). Die Inzidenzraten belaufen sich nach PAN-MONTOJO und REICHMANN (2014) auf 16-19/100.000 und lassen vermuten, dass die Parkinson-Erkrankungen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten weiter zunehmen werden (FRAZZITTA et al., 2014). Die Prävalenz ist dabei stark altersabhängig und für Personen zwischen dem 40. und 44. Lebensjahr mit lediglich 12,5/100.000, bei Personen über 85 Jahren jedoch bereits mit 2.205/100.000 angegeben (GERLACH et al., 2007). DE LAU und BRETELER (2006) geben diesbezüglich Prävalenzraten von 0,3% bezogen auf die Gesamtpopulation an, welche sich für die über 60-jährige Bevölkerungsgruppe bereits auf 1% erhöht und bei den 85-89-jährigen sogar bei 3,5% liegt. Dass die Parkinsonsche Krankheit eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, welche zumeist ab dem 50.-60. Lebensjahr diagnostiziert wird, zeigt sich auch daran, dass 90% der Parkinson-Patienten wiederum über 60 Jahre alt sind (GUTTMANN, KISH & FURUKAWA, 2003). Hierbei muss jedoch auch erwähnt werden, dass der Beginn der Erkrankung meist viel früher anzusiedeln ist, sich erste Symptome jedoch erst bei einer Degeneration von mehr als ca. 60% der dopaminergen Neurone bzw. einem Dopaminmangel von ca. 80% einstellen (ERRINGTON, SEVERN & MEARA, 2002; KONTA & FRANK, 2008). Zudem werden die ersten auftretenden Symptomatiken oft fehlinterpretiert, was die Diagnosestellung zeitlich nach hinten verschiebt (GAZEWOOD et al., 2013; KONTA & FRANK, 2008). Bezüglich einer geschlechterspezifischen Erkrankung zeigte THÜMLER (2002) eine annähernd gleiche Erkrankungshäufigkeit, wohingegen PRINGSHEIM, JETTE, FROLKIS und STEEVES (2014) in einer Metaanalyse eine signifikant häufigere Erkrankung bei Männern zwischen dem 50.-59. Lebensjahr im Vergleich zu Frauen des gleichen Alters identifizieren konnten, welche jedoch über alle geclusterten Altersgruppen hinweg nicht nachgewiesen werden konnte. Eine geographische Betrachtung der Erkrankungshäufigkeit zeigt in Asien zudem eine signifikant geringere Prävalenz als in

den zusammengefassten Gebieten Nordamerika, Europa und Australien (PRINGSHEIM et al., 2014). Hinsichtlich der Alterskomponente ist absehbar, dass die Erkrankung durch den demographischen Wandel in den nächsten Jahren stetig zunehmen und sich als eine der am häufigsten auftretenden neurologischen Erkrankungen manifestieren wird, welche neben der ganz persönlichen und individuellen schicksalhaften Veränderung der Lebensqualität der erkrankten Personen auch zu einem sozioökonomischen Problem einer ganzen Gesellschaft werden kann. Die Kosten pro Parkinson-Patient werden dabei von DENGLER, LEUKEL, MEUSER und JOST (2006) mit 1.007,55 € pro Monat (12.090,60 pro Jahr) bzw. von DODEL, REESE, BALZER und OERTEL (2008) mit 20.860,- € pro Jahr angegeben, welche sich zu einem Großteil aus der Einnahme von Medikamenten sowie dem oftmals unausweichlich eintretenden pflegerischen Aufwand zusammensetzen, wobei die Kosten mit zunehmender Schwere der Erkrankung und dem Einsetzen motorischer Komplikationen steigen. Durch den zunehmenden Anteil von Dopaminagonisten in der medikamentösen Erstversorgung der Patienten werden aufgrund der Mehrkosten dieser Medikamentengruppe die Gesamtkosten wahrscheinlich weiter steigen (KELLER et al., 2003, zitiert nach TURBANSKI, 2005). RIES und OERTEL (2013) gehen dabei von einer Verdoppelung der Gesamtkosten der Erkrankung bis 2030 aus.

2.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Trotz der Tatsache, dass Morbus Parkinson eine seit Jahren bekannte, häufig auftretende und dadurch auch medizinisch und wissenschaftlich gut dokumentierte und untersuchte Erkrankung darstellt, ist die Ätiologie der Erkrankung bis heute noch nicht gänzlich bekannt und verstanden. Auch die Frage, ob ein singuläres Ereignis oder ein länger andauernder Prozess zu einer Entwicklung der Erkrankung führt ist unklar. Bezüglich bekannter Risikofaktoren werden neben zunehmendem Alter auch exogene Faktoren (Toxide), endogene Faktoren (oxidativer Stress), die Apoptose² bzw. allgemeine genetische Prädispositionen diskutiert, wobei letztgenannte mit ca. 5% einen lediglich geringen Anteil darstellen und vor allem beim juvenilen Parkinson diskutiert werden (GERLACH et al., 2007; KLEIN & LOHMANN-HEDRICH, 2007; RIES & OERTEL,

² Apoptose beschreibt den programmierten Zelltod (engl.: *Programmed Cell Death*).

2013). Hinsichtlich toxischer Stoffe konnten Forschungsgruppen einen Zusammenhang zwischen der regionalen Verwendung von Pestiziden und dem Auftreten der Parkinson-Erkrankung erkennen. So existieren Daten, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko in ländlichen Gebieten dokumentieren (PAN-MONTOJO & REICHMANN, 2014). Oxidativer Stress hingegen lässt sich auf eine erhöhte Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies zurückführen. Dabei wird vor allem die Gruppe der freien Radikale (engl.: reactive oxygen species [ROS]) mit einer durch sie in der Zelle ausgelösten Schädigung in Verbindung gebracht, was schlussendlich mit einem Untergang der Zelle einhergeht (NUMAKAWA et al., 2011). Die These einer das Krankheitsgeschehen auslösenden Apoptose wird von den Experten kontrovers diskutiert. Die Apoptose für sich ist dabei zunächst kein eindeutig pathologisches Verhalten des Organismus. Vielmehr dient die Apoptose einem „Aussortieren“ geschädigter oder auch insuffizienter Zellen, welches durch den Prozess der Neurogenese³ ergänzt wird. Pragmatisch betrachtet stellt die Apoptose also zunächst einen Selektionsprozess dar, der von GERLACH et al. (2007, S. 177) als „lebenswichtiger Mechanismus für die Entwicklung und Aufrechterhaltung eines multizellulären Organismus“ beschrieben wird. Demnach sehen GERLACH et al. (2007) in diesem Mechanismus keinen Auslöser der Erkrankung, deuten jedoch gleichzeitig darauf hin, dass antiapoptotisch wirkende Mechanismen eine gesteigerte Apoptoserate abschwächen und somit zu einem reduzierten Absterben von Nervenzellverbänden beitragen können. SCALZO et al. (2010) diskutieren dagegen, dass der Verlust der dopaminergen Neurone der Substantia nigra durch eine ungenügende Verfügbarkeit neurotropher Faktoren und daraus folgernd durch eine vermehrte Apoptose zustande kommen kann. Es kann vermutet werden, dass neben physiologischen Apoptosevorgängen pathologische Prozesse den altersbedingten Abbau exponentiell verstärken und auf diesem Weg wiederum zu einer dann auch klinisch relevanten Abnahme entsprechender Neurone beitragen können. Grundlegend problematisch bei der Diskussion um den Stellenwert apoptotischer Vorgänge ist die tendenziell schwierige Nachweisbarkeit. Dies ist unter anderem dadurch begründet, dass apoptotische Vorgänge zeitlich sehr früh beginnen können, der Vorgang an sich relativ schnell geschieht und Zellen durch Makrophagen phagozytiert werden, so dass der gesamte Prozess in einer zeitlich verzögerten Untersuchung nicht mehr nachgewiesen

³ Neurogenese bezeichnet die Neubildung von Nervenzellen.

werden kann (GERLACH et al., 2007). Übereinstimmend gehen jedoch GERLACH et al. (2007) und SCALZO et al. (2010) auf die Wirkung neurotropher Faktoren wie dem nerve growth factor (NGF), glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) oder BDNF ein, welche durch ihren Wirkmechanismus den pathologischen Mechanismus der Apoptose reduzieren können. Unabhängig von der einzelnen Betrachtung der genannten Faktoren, welche für sich mit der Krankheitsentstehung in Verbindung gebracht werden können, lässt der aktuelle Stand der Forschung vermuten, dass wohl ein multikausaler Mechanismus für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich ist (MATTSON, 2000; NUMAKAWA et al., 2011).

Neben der teils noch ungeklärten Ätiologie besteht bezüglich des Pathomechanismus eine überwiegend übereinstimmende Erklärung für das Auftreten des Morbus Parkinson. Hierbei lässt der aktuelle Stand der Forschung erkennen, dass für die Entstehung der Erkrankung ein Untergang bzw. eine progressiv verlaufende Degeneration von dopaminergen Neuronen der Substantia nigra (pars compacta) im nigrostratialen System verantwortlich ist (SETHI et al., 2002; zitiert nach TAJIRI et al., 2010). Nach Ansicht von BRAAK et al. (2003; zitiert nach RIES & OERTEL, 2013) und GERLACH et al. (2007) beginnt der Krankheitsprozess dabei jedoch im Vaguskern und dem Bulbus olfactorius. Anschließend wird der Locus coeruleus und erst dann die Substantia nigra erfasst. Die Substantia nigra kann dabei, wenn auch nicht entwicklungsgeschichtlich, zumindest funktionell den Basalganglien zugeordnet werden und wirkt durch den von ihr produzierten Neurotransmitter Dopamin auf direktem oder indirektem Weg (direkte und indirekte Basalganglienschleife) auf das Striatum und nachgeschaltete Kontrollmechanismen und somit auf die motorische Kontrolle. Dass Dopamin sowohl auf direktem als auch indirektem Wege wirken kann, erklärt sich durch die unterschiedlichen Rezeptoren des Striatums, welche sich in exzitatorische (D1) als auch inhibitorische (D2) Dopaminrezeptoren gliedern. Die D1-Rezeptoren des direkten Weges werden durch Dopamin aktiviert. Der direkte Weg verläuft dabei über die D1-Rezeptoren des Striatums, welche durch einen hemmenden Effekt auf den Globus pallidus internus dessen wiederum hemmende Wirkung auf den Thalamus reduzieren und somit bewegungsfördernd wirken. Die D2-Rezeptoren der indirekten Schleifen werden hingegen durch Dopamin gehemmt. Aufgrund der reduzierten Dopaminverfügbarkeit beim Morbus Parkinson kommt es nun im Umkehrschluss zu

einer Hemmung der inhibitorischen Wirkung und so zu einer Aktivierung der D2-Rezeptoren, welche daraufhin durch ihre inhibitorische Wirkung auf den Globus pallidus externus diesen wiederum hemmen. Durch die Hemmung des Globus pallidus externus kann dieser seine sonst inhibitorische Wirkung auf den Nucleus subthalamicus nicht verbreiten. Die ausbleibende Hemmung des Nuclus subthalamicus führt daraufhin zu einer Aktivierung des Gl. Pallidus internus, der – im Gegensatz zur direkten Basalganglienschleife – nun den Thalamus inhibiert. Dies führt zu einer Hemmung der

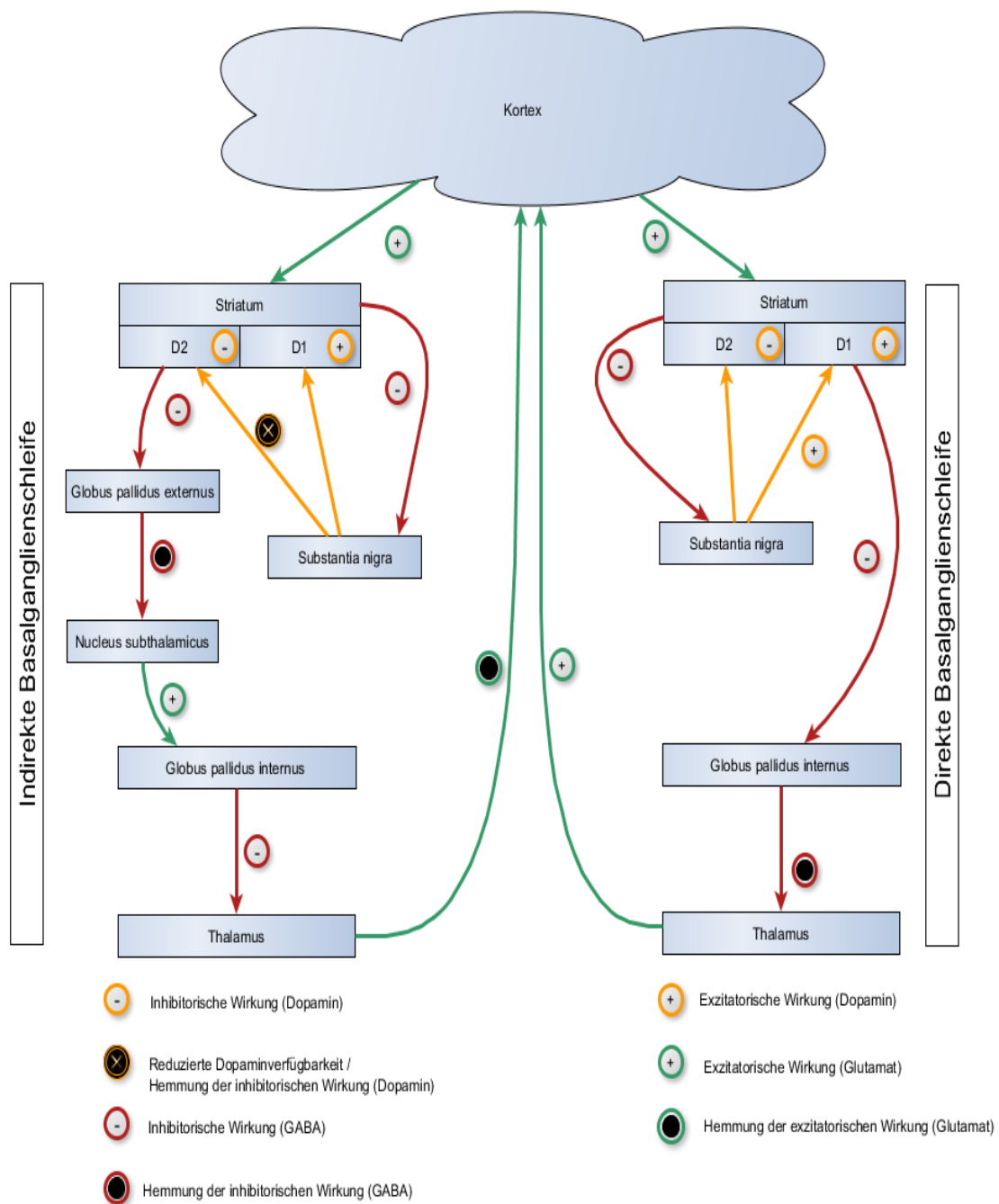


Abbildung 1: Direkte und indirekte Basalganglienschleife.

sonst exzitatorischen Wirkung des Thalamus auf den Cortex und damit gleichbedeutend zu einer reduzierten Bewegungsfähigkeit (Abb. 1). Zusammengefasst kommt es durch den Dopaminmangel zu einer Veränderung der Basalganglienschleife mit einem Überwiegen der indirekten (bewegungshemmenden) Basalganglienschleife, wohingegen die direkte (bewegungsfördernde) Basalganglienschleife vermehrt ausbleibt (GERLACH et al., 2007). Durch die verminderte Verfügbarkeit von Dopamin kommt es zudem zu einem Ungleichgewicht mit anderen Neurotransmittern wie Gamma-aminobutyric acid (GABA), Glutamat aber auch Acetylcholin, was schlussendlich die Bewegungssteuerung stört und zu den typischen Parkinsonsymptomen führt.

2.1.3 Diagnose, Symptomatiken und klinische Einteilung

Trotz des sich stetig weiterentwickelnden Wissens um die Erkrankung und gleichzeitigen Neuerungen in der Diagnostik ist es auch heute noch schwierig Morbus Parkinson mit einer hohen Sensitivität/Trennschärfe frühzeitig zu diagnostizieren. Dies liegt zum einen an der Tatsache, dass sich viele der dem Morbus Parkinson zuzuordnenden Symptome erst zu einem sehr späten Zeitpunkt klinisch relevant ausbilden. Zum anderen sind viele der Symptomatiken nicht nur der Parkinsonschen Erkrankung zuzuordnen, sondern häufig auch Zeichen anderer neurologischer Krankheitsbilder (GAZEWOOD et al., 2013). Gerade die frühe Diagnose ist jedoch für einen kausalen Therapieansatz des Morbus Parkinson von elementarer Bedeutung, damit eingeleitete Therapieansätze die Ausprägung der Erkrankung möglichst effektiv eindämmen können. Häufig können hierbei im Alltag beobachtbare Veränderungen einen Hinweis auf eine mögliche Parkinson-Erkrankung geben. Typische Zeichen sind u. a. Schulterverspannungen, Riechstörungen (Oregano-Test), eine Farbdiskriminierung, Verstopfungen oder generelle Müdigkeit. Zudem können relativ frühzeitig Veränderungen des Schriftbildes (Mikrographie) und ein schlürfender Gang Hinweise auf eine Parkinsonerkrankung geben (GAZEWOOD et al., 2013; GERLACH et al., 2007). Diesen häufig als Frühsymptome beschriebenen Veränderungen schließen sich zeitlich verzögert die typischen Zeichen der Parkinson-Erkrankung an, welche sich aus Tremor, Rigor, Bradykinese und posturale Instabilität zusammensetzen und als Kardinalsymptome der Erkrankung angesehen werden. Sind diese Anzeichen manifest, kann davon ausgegangen werden, dass sich der Abbau der dopaminergen Neurone der

Substantia nigra bereits in einem sehr fortgeschrittenen Stadium befindet. Interessant sind dabei Untersuchungen, die den zeitlichen Abstand des vermuteten Beginns der Erkrankung bzw. des Abbaus dopaminergener Neurone und jenem Punkt der Erkrankung darzustellen versuchen, an welchem sich nach einem Abbau von ca. 60% der dopaminergen Neurone klinische Anzeichen der Erkrankung ergeben. Diese Zeitspanne wird mit 5-40 Jahren angegeben (GERLACH et al., 2007). Erkennbar ist trotz der Heterogenität und der sich daraus ergebenden großen Spannweite der Befunde, dass der Beginn der Erkrankung weit vor den ersten sichtbaren Veränderungen liegt.

In der klinischen Praxis wird für eine Sicherstellung der Diagnose auf bildgebende Verfahren gesetzt, wobei Computer-Tomografie (CT) und Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) Untersuchungen zunächst für den Ausschluss anderer Erkrankungen genutzt werden. Durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photonen-Emissions-Tomografie (SPECT) – vergesellschaftet mit der Dopamin-Transporter-Szintigrafie (DaTSCAN) Untersuchung – können metabolische Störungen detektiert werden. Über diese Verfahren kann des Weiteren eine quantitative Aussage über Dopaminrezeptoren/Dopamintransporter bzw. den allgemeinen Speichermechanismus von Dopamin auf molekularer Ebene getroffen werden, was häufig zu der schlussendlichen Diagnosestellung führt (GERLACH et al., 2007). Neuere Erkenntnisse in der Detektion von Morbus Parkinson konnten jedoch zeigen, dass neben dem progressiven Abbau der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra auch der Nachweis von sogenannten Lewy-Körperchen als klinischer Marker für die Parkinsonsche Erkrankung gesehen werden kann. Lewy-Körperchen sind kleine Proteinkonglomerate, die als Einschluss in unterschiedlichen Hirnregionen gefunden werden können (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016). Die tendenzielle Möglichkeit anhand dieses Markers eine möglichst frühzeitige Diagnose zu stellen gestaltet sich zumindest zum aktuellen Zeitpunkt noch als schwierig, was in der Problematik begründet ist, dass der diagnostische Nachweis von Lewy-Körperchen meist erst post mortem nach Gewebebiopsien gestellt wird. Dass es in der Vergangenheit auch zu vielfachen Fehldiagnosen gekommen ist, zeigen retrospektive Studien, welche anhand der post mortem gefundenen bzw. nicht gefundenen Zeichen einer Parkinsonschen Erkrankung zuvor getätigte Befunde bestätigen oder eben widerlegen konnten. Dabei lagen die falsch positiven und falsch negativen Befunde gemittelt bei ca. 15-20 % (NEWMAN et

al., 2009; SCHRAG, BEN-SHLOMO & QUINN, 2002). Durch neuere Untersuchungsmöglichkeiten scheint die Sensitivität spezifischer Tests jedoch zuzunehmen, so dass die Zahl der Fehldiagnosen einen stetigen Rückgang aufweist (NEWMAN et al., 2009). Ein als Meilenstein in der Diagnostik des Morbus Parkinson anzusehendes Diagnoseverfahren stellten DOPPLER et al. Anfang 2017 vor. Den Wissenschaftlern scheint es demnach gelungen zu sein über eine Hautprobe und eine quantitative Untersuchung von phosphorylierten Alpha-Synuclein eine sensitive und vor allem sehr frühzeitige Diagnosestellung möglich zu machen (DOPPLER et al., 2017).

Grundlegend ist die Diagnosestellung umso sensitiver, je mehr dem Krankheitsbild zuzuordnende Symptome bestehen. Der Parkinsonschen Erkrankung lassen sich – neben den angedeuteten klinisch neuropathologischen Markern – nach aktuellem Konsens die bereits beschriebenen vier Kardinalsymptome Tremor, Rigor, Bradykinese und posturale Instabilität zuordnen, wobei sich diese zu Beginn der Erkrankung zunächst unilateral manifestieren. Nach übereinstimmenden Meinungen ist für die Diagnosestellung neben weiteren Einschlusskriterien das Vorhandensein mindestens zweier dieser Kardinalsymptome erforderlich.

2.1.3.1 Tremor

Der Tremor ist das wohl am häufigsten wahrgenommene Symptom der Parkinsonschen Erkrankung und macht sich durch rhythmische und unwillkürliche Körperbewegungen – die umgangssprachlich meist als Schütteln bzw. Zittern der Extremitäten beschrieben werden – bemerkbar, wobei der Tremor meist einseitig beginnt und größtenteils die Hände, zum Teil aber auch die Füße betrifft (HEIDBREder & DOMINIak, 2011). Die meist mit 4-6 Hertz (Hz) kleinamplitudigen Schwingungen sind dabei vor allem in Ruhe zu beobachten, so dass diese Form als Ruhetremor bezeichnet wird (BIRKMAYER & RIEDER, 1985; GERLACH et al., 2007; THÜMLER, 2002). Der Ruhetremor ist am besten bei vollständiger Muskelentspannung nachweisbar, weist nach BIRKMAYER und RIEDER (1985) eine Geschwindigkeit von 0,45 Metern pro Sekunde auf und ist im Elektromyogramm als „wechselnde Aktivierung von Flexoren und Extensoren“ erkennbar (MOHR, 2009, S.14). Führen betroffene Patienten

Bewegungen aus, geht dies meist mit einer Verbesserung des Ruhetremors bzw. einer Abnahme der unwillkürlichen Bewegungen einher, wohingegen psychisch belastende Situationen zu einer Zunahme des Ruhetremors mit teils hochamplitudigen Schwingungen führen. Neben dem Ruhetremor kann auch ein Halte- und ein Aktions- bzw. Intentionstremor vorliegen. Diese Formen des Tremors werden von den Betroffenen als ein sehr einschränkendes Symptom empfunden, da hierdurch feinmotorische Bewegungen wie das Knöpfen eines Hemdes oder das sonst einfache Wechseln einer Glühbirne die Patienten vor große Probleme stellen. Halte- und Aktionstremor weisen eine meist höhere Frequenz als der Ruhetremor auf und können diesen so überlagern (GERLACH et al., 2007). Für das Zustandekommen des Tremors wird u. a. ein Transmitterungleichgewicht von Dopamin, Acetylcholin und Glutamat verantwortlich gemacht, wobei hier Acetylcholin in einem relativen Überschuss vorhanden ist und zu den unwillkürlichen Bewegungen führt. Trotz des für Außenstehende meist zuerst wahrgenommenen Zeichens der Erkrankung ist der Tremor bei weniger als der Hälfte der betroffenen Personen das initiale Symptom (GERLACH et al., 2007), jedoch zeichnet sich im Verlauf der Erkrankung bei nahezu allen Patienten ein Ruhetremor ab. Nach GAZEWOOD et al. (2013) und THÜMLER (2002) ist zudem ein starker initialer und alleiniger Tremor mit einer langsameren Verschlechterung der Symptome und besseren Prognosen assoziiert als ein initialer Rigor.

2.1.3.2 Rigor

Der Rigor wird allgemein als eine Tonuserhöhung bzw. als erhöhter Spannungszustand der Muskulatur (Steifigkeit) beschrieben, welcher durch die gleichzeitige Anspannung von Agonist und Antagonist zustande kommt und Gelenke in ihrer Bewegungsfähigkeit einschränkt. Klinisch bemerkbar macht sich der Rigor als ein über das Bewegungsausmaß gleichbleibender Widerstand, der auch unabhängig von der Geschwindigkeit konstant zu beobachten ist (RIES & OERTEL, 2013). Eine parallele Bewegungsausführung der kontralateralen Extremität oder eines weiteren Gelenkes der ipsilateralen Seite führt dabei zu einer Verstärkung des Rigors. Typisch für den Rigor ist zudem die meist als „Zahnradphänomen“ beschriebene arhythmische Bewegungsausführung bei wiederum passivem Bewegen eines Gelenkes (GERLACH et

al., 2007). Eine weitere typische Ausprägung des Rigors ist das verringerte Mitschwingen eines Armes während des Gehens sowie die wiederum typische nach vorne geneigte Gangart entsprechender Patienten, welche aus einer, vor allem in den Beugemuskeln der großen Gelenke, sich einstellenden Tonuserhöhung resultiert. Sowohl das „Zahnradphänomen“ als auch das verringerte Mitschwingen eines Armes während des Gehens sind nach aktueller Ansicht aber ein nicht nur auf das Kardinalsymptom Rigor zurückzuführendes pathologisches Bewegungsmuster. Vielmehr wird hierbei eine Verschmelzung von Rigor und Tremor für diese Musterbildung verantwortlich gemacht (THÜMLER, 2002). Die ständige Anspannung der gelenkumgebenden Muskeln führt zudem auf lange Sicht zu Muskelverspannungen, welche sich in sekundär problematischen Schmerzen, bspw. im Nacken, bemerkbar machen und in der frühen Phase der Erkrankung häufig fehlinterpretiert werden. Für das Zustandekommen des Rigors liegen unterschiedliche Erklärungsansätze vor. In erster Linie werden Tonusveränderungen der Muskulatur, pathologische Dehnreflexe, reduzierte präsynaptische Inhibition und eine Erhöhung der spinalen Aktivität auf absteigende supraspinale Befehle für den Rigor verantwortlich gemacht (CANTELLO et al., 1991; KUNZE, 1992; KLOCKGETHER, 2004; MORITA et al., 2000, alle zitiert nach TURBANSKI, 2005).

2.1.3.3 *Bradykinese*

Die Bradykinese beschreibt grundlegend die Verlangsamung von willkürlich initiierten Bewegungen, stellt eine oftmals gravierende Einschränkung für die betroffenen Patienten dar und wird als das Leitsymptom der Erkrankung angesehen, welches die wichtigste diagnostische Relevanz besitzt (GERLACH et al., 2007; RIES & OERTEL, 2013). Zudem geht die Bradykinese mit einer Abnahme der Bewegungsamplitude und der Geschwindigkeit bei wiederholten Willkürbewegungen einher (GERLACH et al., 2007). Die oftmals synonym verwendeten Begriffe der Hypokinese und Akinese beschreiben dagegen eine verminderte Bewegungsamplitude oder auch eine Bewegungsverarmung bei Spontanbewegungen bzw. ein nahezu vollständiges Ausbleiben der Bewegungsfähigkeit (GERLACH et al., 2007), wobei durchaus unterschiedliche Definitionen existieren und häufig auch im Zusammenhang der

Symptomatiken nicht von Bradykinese, sondern von Akinese gesprochen wird (REUTER & ENGELHARDT, 2007; RIES & OERTEL, 2013; TURBANSKI, 2009). Zu den motorischen Ausprägungen der Bradykinese zählen – wie beim Rigor – das verminderte Mitschwingen des Armes beim Gehen sowie Einschränkungen bei der Aufrechterhaltung von Bewegungsamplituden bei repetitiven Bewegungen, was sich u. a. in einer Mikrographie und Hypophonie⁴ niederschlägt. Auch das beim Morbus Parkinson typische Freezing⁵ ist dem Kardinalsymptom der Bradykinese zuzuordnen. Nach MOHR (2009) resultiert die Bradykinese „durch den Dopaminmangel im Striatum, der über komplexe Regelkreise eine Minderstimulation des motorischen Kortex zur Folge hat“ (S. 14).

2.1.3.4 Posturale Instabilität

Trotz der von JAMES PARKINSON bereits in seinem „*Essay on the Shaking Palsy*“ beschriebenen erhöhten Fallneigung wurde das damit im Zusammenhang stehende Phänomen der posturalen Instabilität erst relativ spät zu der sich zunächst aus Tremor, Rigor und Bradykinese zusammensetzenden TRIAS der Kardinalsymptome hinzugefügt. Das vierte Kardinalsymptom, die posturale Instabilität, beschreibt im Allgemeinen die eingeschränkte motorische Kontrolle des Gleichgewichtszustandes, was sich neben einer Verschlechterung der Gleichgewichtsregulation an sich auch in einer Verschlechterung der Gehfähigkeit manifestiert (UHRBRAND, STENAGER, PEDERSEN & DALGAS, 2015). Es wird davon ausgegangen, dass die für eine Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes notwendigen Reflexmechanismen beim Krankheitsbild des Morbus Parkinson beeinträchtigt sind (REUTER & ENGELHARDT, 2007). Nach HEIDBREDER und DOMINIAK (2011) führen pathologische Reflexmechanismen zu Antero-, Postero- oder Lateropulsion⁶ und damit zu einer erhöhten Sturzgefahr. Neben insuffizienten Reflexmechanismen werden auch Störungen in der sensorischen Detektion der aktuellen Position des Körpers/von Körperteilen im Raum, sowie allgemein eine Beeinträchtigung der Integration

⁴ Unter Hypophonie versteht man eine in der Lautstärke verminderte Stimme

⁵ Freezing beschreibt die Unfähigkeit bereits initiierte Bewegungen fortzuführen bzw. neue Bewegungen zu initiieren. Der Terminus wird umgangssprachlich auch als „Festfrieren“ beschrieben.

⁶ Antero-, Postero- und Lateropulsion beschreiben die Beeinträchtigung der Patienten einen unvorhergesehenen Störreiz reflektorisch beantworten zu können, so dass diese bei Zug oder Druck in die jeweilig beschriebene anatomische Richtung diesen nicht ausgleichen können.

sensorischer und motorischer Anteile in der Kontrolle der posturalen Stabilität für deren Abschwächung verantwortlich gemacht. Die beim Morbus Parkinson auftretenden Gleichgewichtsstörungen sind nach FRAZZITTA et al. (2014) weniger durch das beeinträchtigte nigrostratale dopaminerge System, sondern vielmehr durch andere Neurotransmittersysteme begründet. Typischerweise tritt die posturale Instabilität erst spät im Krankheitsverlauf auf, führt dann jedoch zu den bei Parkinson-Patienten häufig zu beobachtenden Stürzen, welche zu schwerwiegenden sekundären – die Vitalität einschränkenden – Verletzungen führen und somit einen ungünstigen Verlauf auf das weitere Krankheitsgeschehen nehmen können (MARIESE et al., 2008; zitiert nach FRAZZITTA et al., 2014; RIES & OERTEL, 2013). Neben den direkten physischen Folgen eines Sturzes sind auch die psychischen Folgen nicht zu unterschätzen. Diese zeichnen sich durch eine Reduktion des Aktivitätsniveaus aus, durch welches die Betroffenen die Gefahr eines erneuten Sturzes zu reduzieren versuchen. Die daraus resultierende Bewegungsarmut birgt jedoch die Gefahr einer weiteren Abnahme der motorischen Fähigkeiten in sich, so dass schlussendlich die Vermeidungsstrategie in einem *circulus vitiosus* endet (UHRBRAND et al., 2015).

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass sich die genannten Kardinalsymptome – ähnlich des Verlustes der dopaminergen Neurone – progredient entwickeln, so dass diese häufig erst spät bemerkt und teils fehlinterpretiert werden, bzw. klinisch erst bei Vorhandensein einer höhergradigen Ausprägung manifest werden. Allgemein zeichnen sich Parkinson-Patienten zudem durch einen nach vorne geneigten Gang, Kleinschrittigkeit und einem Schlürfen der Füße aus (*Hastening*). Die Kleinschrittigkeit stellt dabei den Versuch dar, durch schnelle Fußbewegungen den initial zur Bewegungseinleitung nach vorne geneigten Oberkörper wieder einzuholen und führt mitunter zu der typischen Sturzhäufigkeit bei Parkinson-Patienten. Die Unfähigkeit initiierte Bewegungen anzuhalten (*Festination*) sowie die Schwierigkeit Wendebewegungen auszuführen, lassen den Gang von Parkinson-Patienten allgemein unsicher werden. Anhand der genannten Kardinalsymptome lassen sich mehrere Parkinson-Typen unterscheiden. Dies sind zum einen der Rigor-Akinese-Typ, zum anderen der Tremor-Dominanz-Typ, welche sich jeweils durch die überwiegende Ausprägung der jeweiligen Symptome unterscheiden (GAZEWOOD et al., 2013; RIES & OERTEL, 2013; THÜMLER, 2002). Nach GAZEWOOD et al. (2013), RIES und

OERTEL (2013) sowie THÜMLER (2002) geht dabei der Tremor-Dominante-Typ mit einem milderen Verlauf der Erkrankung einher als der Rigor-Akinese-Typ. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf bildet sich oft eine gleichmäßig verteilte Ausprägung von Rigor, Tremor und Akinese/Bradykinese heraus, was als Äquivalenztyp beschrieben wird (THÜMLER, 2002).

2.1.3.5 Klinische Einteilung von Morbus Parkinson

Für die Einteilung des Morbus Parkinson, dessen Schweregrad und den damit verbundenen Einschränkungen, haben sich vor allem zwei Skalen herausgebildet. Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ist dabei eine Skalierungsmethode, welche durch 42 Fragen innerhalb von vier Kategorien (I Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, II Aktivitäten des täglichen Lebens, III Motorische Untersuchung, IV Komplikationen der Behandlung) einen Wertebereich von 0-199 aufweisen kann. Diese Methode wird neben der Aufnahme des status quo auch für eine Verlaufskontrolle angewandt. Die zweite häufig angewandte Skala ist die nach Hoehn & Yahr (H&Y). Diese ist eine grobe Einteilung und wird von 0-5 angegeben. Die Hoehn & Yahr Skala bezieht sich nur auf motorische Symptome und lässt damit nichtmotorische Symptome bei der Einstufung des Schweregrades der Erkrankung unbeachtet. Aufgrund der groben Einteilung ist eine Veränderung in der Hoehn & Yahr Skala nur bei großen Veränderungen des Schweregrades der Erkrankung bzw. des aktuellen Zustandes zu erwarten, so dass diese Skala für eine Identifikation marginaler Veränderung in einem Langzeitverlauf unzureichend ist. Häufig wird die Hoehn & Yahr Skala dagegen für eine Einteilung bzw. als Einschlusskriterium für Studien genutzt um ein homogenes Probandenkollektiv zu generieren.

2.1.4 Therapie bei Morbus Parkinson

Die Behandlungsmöglichkeiten des Morbus Parkinson sind so vielseitig wie das Krankheitsbild selbst. In einer ersten Betrachtung können medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien voneinander unterschieden werden. Medikamentös stellt vor allem Levodopa (L-Dopa) einen Eckpfeiler in der Behandlung des Morbus Parkinson dar und wird als das wirkungsvollste Medikament in der

medikamentösen Parkinsontherapie beschrieben (GAZEWOOD et al., 2013). L-Dopa ist eine metabolische Vorstufe des eigentlichen Wirkstoffes Dopamin, welches die Blut-Hirn-Schranke durchschreiten kann um danach in Dopamin umgewandelt zu werden⁷. Ein positives Ansprechen auf L-Dopa in Form einer Reduktion parkinsonspezifischer Symptome ist auch bei der Diagnostik des Morbus Parkinson ein wichtiger Indikator, durch den die Diagnose gefestigt werden und eine Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern mit ähnlichen Symptomen erfolgen kann. Für die Gabe von L-Dopa gilt der im medizinischen Kontext gebräuchliche Leitsatz „so viel wie nötig und so wenig wie möglich“. Diesem Prinzip folgend wird bei der Gabe von L-Dopa möglichst spät mit einer möglichst kleinen Wirkstoffverabreichung begonnen, welche in den ersten Jahren meistens ausreicht und zu einer „*Honeymoon*“⁸ Phase der Betroffenen führt. Daran anschließend kommt es häufig zu einer Sättigungsphase, in welcher für die Erzielung gleich guter Resultate die Dosis der L-Dopa-Medikation erhöht werden muss. Um diesen Punkt zeitlich möglichst weit nach hinten zu verschieben, werden in jüngerer Vergangenheit vielfach Dopaminagonisten als medikamentöse Erstmaßnahme verwendet. Dopaminagonisten erzielen ihre Wirkung nicht durch eine Speichererhöhung des Transmitters Dopamin in den Zellen selbst, sondern vielmehr durch eine direkte Wirkung an den für diesen Transmitter sensiblen Rezeptoren. Zudem zeichnen sich die Dopaminagonisten durch deutlich geringere Nebenwirkungen aus als dies für L-Dopa bekannt ist⁹ (GAZEWOOD et al., 2013). Demgegenüber besteht für die Dopaminagonisten eine meist nur begrenzte Wirksamkeit, welche bei moderat betroffenen Patienten mit geringen symptomatischen Ausprägungen noch zu zufriedenstellenden Ergebnissen führt, bei einer Progression der Erkrankungen jedoch oft nur zu einer unzureichenden Eindämmung der Symptome beiträgt und somit eine Gabe von L-Dopa unumgänglich macht. Neben L-Dopa und Dopaminagonisten existieren noch weitere medikamentöse Behandlungsstrategien wie die Gabe von Monoaminoxidase-B-, oder Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer bzw. eine Verabreichung von Anticholinergika, welche allesamt meist als

⁷ Dopamin selbst ist nur unzureichend in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu durchschreiten und bleibt somit als externe Gabe ohne Wirkung.

⁸ Als „*Honeymoon*“- Phase wird jene Zeit beschrieben, in der sich die Patienten durch die Gabe von Medikamenten (meist L-Dopa) in einem guten Allgemeinzustand befinden.

⁹ Für L-Dopa sind eine Vielzahl von Nebenwirkungen beschrieben, welche sich u. a. in Wirkungsfluktuationen und Dyskinesen niederschlagen und vor allem bei langfristiger Einnahme bei deutlich über 50% der Patienten auftreten (GERLACH et al., 2007).

Kombinationsbehandlung zu den bereits beschriebenen Behandlungen mit L-Dopa und Dopaminagonisten gegeben werden (GAZEWOOD et al., 2013; GERLACH et al., 2007; RIES & OERTEL, 2013). Allen medikamentösen Behandlungsstrategien bleibt – ungeachtet ihrer meist zwingenden Notwendigkeit – ein lediglich symptomatischer Ansatz vorbehalten, welcher jedoch die ursächliche Betrachtung der Erkrankung unbeachtet lässt (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016), was den grundlegenden Nachteil einer mitunter lebenslangen Einnahme von Medikamenten mit sich bringen kann (EVANS & BARKER, 2008). In jüngerer Vergangenheit hat sich zudem die Tiefe-Hirn-Stimulation als vielversprechende Behandlungsmethode bei Morbus Parkinson etabliert. Diese invasive Behandlungsmethode impliziert das Einbringen von Elektroden in bestimmte Hirnareale, wobei die Platzierung dabei von der spezifischen Symptomatik des Patienten abhängig ist und meist im Nucleus subthalamicus (symptomübergreifend), dem Globus pallidus internus (Dyskinese) oder dem Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (Tremor) erfolgt. Die häufigste Implantation geschieht dabei im Nucleus subthalamicus und zeigt die besten klinischen bzw. symptombezogenen Ergebnisse (ODEKERKEN et al., 2016). Angetrieben von einem außerhalb des Gehirns implantierten Impulsgebers werden die spezifischen Gehirnareale hochfrequent stimuliert, was eine Hemmung der Aktivität der Hirnareale und daran anschließend eine Beeinflussung der Basalganglienschleife nach sich zieht. Neuere Erkenntnisse von DE HEMPTINNE et al. (2015) gehen zudem von einer positiven Rückkopplung mit dem Cortex aus, so dass durch die hochfrequente elektrische Impulsgebung kortikale Hirnströme bei willentlichen motorischen Aktivitäten ein – im Gegensatz zu sonst bei Personen mit Morbus Parkinson zu beobachtenden – tendenziell normalisiertes Erregungsmuster bei einer elektromyographischen Messung aufweisen. Grundlegend stellt jedoch auch die Tiefe-Hirn-Stimulation eine lediglich symptomatische Behandlungsmethode dar, welche – ähnlich der medikamentösen Behandlung – keine ausschlaggebende Verbesserung von Haltung und Gang mit sich bringt. Zudem führt die Tiefe-Hirn-Stimulation nur für einen begrenzten Personenkreis zu effektiven Verbesserungen und birgt gleichzeitig ein – wenn auch geringes – aber zumindest anzumerkendes Operationsrisiko mit sich (GERLACH et al., 2007).

Neben der medikamentösen Behandlung mit Dopamin-Äquivalenten, Dopamin-Agonisten bzw. weiteren Medikamenten sowie der Tiefen-Hirn-Stimulation nimmt die

Bewegungstherapie einen immer größeren Stellenwert bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson ein. Entsprechend der mit dem Krankheitsbild einhergehenden Einschränkungen bestehen Sport-/Bewegungsprogramme für Parkinson-Patienten meist aus einer Mischung von Ausdauer-, Kraft-, Beweglichkeits- und Koordinationsübungen, so dass außer der Grundfähigkeit Schnelligkeit, welche zumindest überwiegend nicht in die Therapiekonzepte integriert ist, das ganze Spektrum der motorisch konditionellen Anforderungen abgedeckt ist. Diese Strategie ist jedoch weniger in der Tatsache begründet, dass hierfür stichhaltige Studienergebnisse für die sinnvolle Kombination mehrerer konditioneller Inhalte vorliegen. Vielmehr ergibt sich diese multifaktorielle Behandlungsstrategie durch die parallele Wirksamkeit dieser Interventionen auf spezifische Ebenen der Bewegungseinschränkung (REUTER & ENGELHARDT, 2007). Dass die aktive Sporttherapie dabei durchaus ihre Berechtigung hat zeigt eine Vielzahl von Studien, welche die positiven Wirkungen auf die unterschiedlichen konditionellen Ebenen belegen (Übersicht in REUTER & ENGELHARDT, 2007; ROEDER, COSTELLO, SMITH, STEWART & KERR, 2015; SALTICHEV, BÄRLUND, PALTAMAA, KATAJAPUU & LAIMI, 2016; UHRBRAND et al., 2015). Größtenteils wurden hierbei Krafttrainingsinterventionen durchgeführt, welche sich an den Konfigurationen eines Kraftausdauertrainings orientieren, mit dem Ziel, durch eine gesteigerte Kraftfähigkeit eine Verbesserung der *activity of daily living (ADL)*¹⁰ zu erzielen. Kräftigungsübungen werden dabei sowohl für die obere als auch für die untere Extremität durchgeführt, wobei die untere Extremität durch ihre höhere Bedeutung für die Mobilität der Patienten meist eine übergeordnete Rolle spielt. UHRBRAND et al. (2015) stellen dabei die Bedeutung einer Steigerung der Muskelkraft für dieses Patientenkollektiv heraus, da diese eine hohe funktionelle Relevanz besitzt und eine Grundlage für viele ADL darstellt. Diesbezüglich konnten LIMA, SCIANNI und RODRIGUES-DE-PAULA (2013) zeigen, dass motorische Parameter, wie das Gangbild und das Aufstehen aus einem Stuhl – beides wichtige Grundeigenschaften für eine eigenständige und vor allem sichere Fortbewegung – durch ein Krafttraining verbessert werden können. Demgegenüber existieren jedoch auch Studien, welche zu dem Schluss kommen, dass durch ein

¹⁰ *Activity of daily living* beschreibt übersetzt die Aktivitäten, welche maßgeblich den Alltag bestimmen (Laufen, Kommunizieren, Essen, Waschen) und welche für eine eigenständige Lebensführung sicher beherrscht werden sollten.

Krafttraining zwar die Muskelkraft gesteigert werden kann, dies jedoch nicht zu einer simultanen Verbesserung der Gangleistung führt (SCHILLING et al., 2010). ABBRUZZESE, MARCHESE, AVANZINO und PELOSIN (2016) berichten ebenfalls, dass positive Anpassungen einer Trainingsintervention häufig nur hinsichtlich der im Studiendesign durchgeführten Testmodalitäten identifiziert werden können, diese jedoch nicht gleichbedeutend mit einer hohen Alltagsrelevanz sind. Es kann also zumindest diskutiert werden, ob bei Patienten mit Morbus Parkinson Interventionsprogramme nur zu sehr spezifischen inhaltsorientierten Anpassungsmechanismen führen, deren Übertragbarkeit jedoch eingeschränkt ist. Ziel von Trainingsinhalten innerhalb eines Krafttrainings sollte demnach eine möglichst genaue Abbildung von Inhalten der im Alltag benötigten Bewegungsabläufe sein. Neben den Effekten von Krafttrainingsinterventionen existieren auch Studien, welche sich mit den Effekten eines Ausdauertrainings beschäftigt haben und grundlegend zu dem Schluss kommen, dass durch ein Ausdauertraining Gangparameter wie bspw. die Ganggeschwindigkeit verbessert werden können (SHULMAN et al., 2013). Dies wiederum führt zu Verbesserungen in unterschiedlichen Gangtests, wie dem TUG (ARCOLIN et al., 2015) und dem 6-Minuten Gangtest (ARCOLIN et al., 2015; SHULMAN et al., 2013). RIDGEL et al. (2016) sowie SHULMAN et al. (2013) konnten zudem nachweisen, dass sich auch kardiovaskuläre Parameter durch ein Ausdauertraining positiv beeinflussen lassen. Die Autoren kommen dabei jedoch zu dem Schluss, dass dies vor allem dann der Fall ist, wenn bei entsprechenden Probanden neben dem Morbus Parkinson auch sekundäre – in diesem Fall kardiovaskuläre – Begleiterkrankungen vorliegen (RIDGEL et al., 2016; SCHILLING et al., 2010; SHULMAN et al., 2013). Neben den positiven Effekten eines Ausdauertrainings auf motorische Parameter konnten DUCHESNE et al. in einer 2016 veröffentlichten Studie nachweisen, dass auch kognitive Parameter durch ein Ausdauertraining verbessert werden können. Hierbei führte eine Gruppe mit Morbus Parkinson-Patienten ein dreimonatiges Ausdauertraining auf einem Fahrradergometer durch. In einem pre-post-Testdesign konnten nach dem Interventionszeitraum bei einer MRT-Untersuchung erhöhte Aktivitäten in supraspinalen Bereichen des Hippocampus, Striatums und Cerebellums nachgewiesen werden, welche als Korrelat für motorisches Lernen angesehen werden. Ein wiederum auch auf supraspinaler Ebene wirksamer Mechanismus konnte auch für das Koordinations-/Gleichgewichtstraining

nachgewiesen werden, welches bei Personen mit Morbus Parkinson zur Sturzprophylaxe durchgeführt wird und zu einer Reduktion der posturalen Instabilität führen kann (REUTER & ENGELHARDT, 2007; TURBANSKI, 2009). Hierbei konnten neben einer verbesserten sensorischen Integrität – einhergehend mit optimierten Reflexmechanismen (TURBANSKI, 2005) – auch Anpassungsreaktionen im Gehirn selbst nachgewiesen werden, welche sich u. a. in einer generellen Durchblutungssteigerung im Gehirn zeigen (HOLLMANN & STRÜDER, 2003). Bis jetzt noch nicht untersucht ist der Effekt eines Koordinationstrainings auf die Ausschüttung neurotropher Faktoren. Diese neurotrophen Faktoren bilden jedoch einen Erklärungsansatz für die Wirksamkeit der SRT, welche durch ihre Reizkonfiguration in einer ersten Betrachtung durchaus dem Koordinationstraining zugeordnet werden kann. Für eine genauere Betrachtung der neurotrophen Faktoren – genauer des BDNF – als auch der SRT, welche aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu den Therapiemöglichkeiten hier bereits Erwähnung finden sollte, wird aufgrund der übergeordneten Bedeutung dieser zwei wichtigen theoretischen Konstrukte auf die folgenden Kapitel (Kap.) 2.2 und 2.3 verwiesen.

2.2 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Der BDNF ist ein spezifischer Nervenwachstumsfaktor, welcher Teil der Familie der Neurotrophine ist, die wiederum eine spezifische Ausprägung allgemeiner Wachstumsfaktoren darstellen¹¹. In einer ersten Betrachtung ist der nach dem NGF als zweites entdeckte BDNF seiner Namensbezeichnung entsprechend ein im Gehirn selbst entstehender bzw. vom Gehirn stammender Nervenwachstumsfaktor, welcher erstmals 1982 in einem Tierversuch von BARDE, EDGAR und THOENEN beschrieben sowie 1995 von ROSENFELD im menschlichen Blut nachgewiesen werden konnte und das im zentralen Nervensystem (ZNS) am stärksten exprimierte Neurotrophin ist (HOFER, PAGLIUSI, HOHN, LEIBROCK & BARDE, 1990; MATTSON et al., 2004; PEDERSEN et al., 2009; SEIFERT et al., 2010). Im Gegensatz zu den weiter bekannten Neurotrophinen NGF, sowie den Neurotrophinen -3, -4/5, -6 und -7¹² ist der BDNF zudem ein auf Bewegung sensibel reagierender neurotropher Faktor, der daraus resultierend für Bewegungsinterventionen einen gut detektierbaren Parameter darstellt (OCHS, SCHRANK, TOYKA & SENDTNER, 1997; VAYNMAN & GOMEZ-PINILLA, 2005). Die gute Untersuchbarkeit ist weiterführend auch dadurch begründet, dass der BDNF durch seine geringe Molekülgröße die Blut-Hirn-Schranke durchqueren kann, so dass eine Bestimmung durch periphere Blutentnahmen auch zentrale BDNF-Expressionen darzustellen vermag (CATTANEO et al., 2016; GOEKINT et al., 2011; PAN, BANKS, FASOLD, BLUTH & KASTIN, 1998; RASMUSSEN et al., 2009). Neben der primär im ZNS lokalisierten Expression (PRUUNSILD, KAZANTSEVA, AID, PALM & TIMMUSK, 2007) und entgegen seiner eingangs beschriebenen Wortherleitung lässt sich der BDNF jedoch auch in peripheren Strukturen außerhalb des Gehirns – beispielsweise im Muskel, dem Herzen und der Lunge – nachweisen (HOFER et al., 1990). Bezüglich der genaueren Lokalisation der BDNF-Expression zeigen ANG und GOMEZ-PINILLA (2007) sowie SEIFERT et al. (2010) eine hohe

¹¹ Die Bedeutung der Entdeckung der Wachstumsfaktoren im Allgemeinen, sowie der Nervenwachstumsfaktoren im Einzelnen, lässt sich anhand des 1986 verliehenen Nobelpreises an RITA LEVI-MONTALCINI und STANLEY COHEN erahnen, welche aufbauend auf den Arbeiten von VIKTOR HAMBURGER und wiederum RITA LEVI-MONTALCINI selbst, durch die Grundlagenforschung der Wachstumsfaktoren die Entstehung und Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen differenzierter ermöglichten und damit Pionierarbeit leisteten.

¹² Die Neurotrophine 6 und 7 sind bis dato nur in Fischen nachgewiesen und daher für Humanstudien in ihrer Betrachtung irrelevant.

Nachweisbarkeit im Hippocampus und dem Cortex, was CZERWINSKI (2007) für den Hippocampus bestätigt und zusätzlich auch das Cerebellum, den Hypothalamus sowie das Striatum als Strukturen einer hohen BDNF-Expression benennt. EDELMANN, LEßMANN und BRIGADSKI (2014), HUTCHINSON, GÓMEZ-PINILLA, CROWE, YING und BASSO (2004) sowie VAYNMAN und GOMEZ-PINILLA (2005) verweisen dabei in einer noch genaueren Betrachtung auf ein Vorkommen in Motoneuronen, sensorischen Neuronen, sowie in synaptischen Vesikeln des Hinterhorns. Funktionell besteht die Aufgabe des BDNF u. a. in einer Sicherstellung des Zellüberlebens sensorischer Neurone – welches durch die antiapoptotische Wirkung und dem dadurch bedingten Entgegenwirken des Programmierten Zelltods (engl.: *Programmed-Cell-Death*) erklärbar ist (COTMAN & BERCHTOLD, 2002; CZERWINSKI, 2007; HOLLMANN & STRÜDER, 2003) –, der Regeneration von Nervenzellen (REUTER & ENGELHARDT, 2007), der Konnektivität und Effektivität von Synapsen bzw. der allgemeinen Synaptogenese und neuronalen Plastizität (COTMAN & BERCHTOLD, 2002; THOENEN, 1995), der Modulation der Langzeitpotenzierung (engl.: *long-term potentiation; LTP*) (XU et al., 2000) und der Förderung der Neurogenese (MATTSON et al., 2004). Die Neurogenese definiert sich dabei als die Neubildung von Nervenzellen. Dass diese überhaupt möglich ist wurde erst 1965 von ALTMAN und DAS im Tierversuch sowie 1998 von ERIKSSON et al. auch im menschlichen Gehirn bewiesen. Diese Erkenntnisse führten die von SANTIAGO RAMON Y CAJAL zu Beginn des letzten Jahrhunderts getätigte Theorie einer – aufgrund der nicht für möglich gehaltenen Neubildung von Nervenzellen – nach der vollständigen Hirnentwicklung lediglich abbauenden Neuronenverfügbarkeit ad absurdum. Neben der bewiesenen Existenz der Neurogenese, welche erst durch neuere Verfahren wie der Reverse transcription polymerase chain reaction, oder durch chemische Marker wie Bromdesoxyuridin oder green fluorescent protein getätigt werden konnte, ist auch durch die Entdeckung von (neuronalen) Stammzellen ein Kausalitätsgefüge gegeben, welches die Neubildung von Nervenzellen erklärbar macht (ERIKSSON et al., 1998; PALMER, RAY & GAGE, 1995; REYNOLDS & WEISS, 1992). Stammzellen besitzen hierbei die Fähigkeit durch Mitose in spezifische (bspw. neuronale) Stammzellen zu differenzieren (Differenzierung) um schließlich nach Migration an den durch ihre Funktion determinierten Ort zu gelangen. Durch diese tendenziell gegebene Regeneration, Reorganisation und Neuentwicklung von

Nervenzellen auch mit zunehmendem Alter wird dem BDNF – als Mediator dieses Prozesses (J. MACIACZYK, SINGEC, D. MACIACZYK & NIKKHAH, 2008) – ein einflussnehmender Effekt innerhalb pathologischer Prozesse bei neurodegenerativen Krankheitsbildern, bzw. dem Entgegenwirken dieser Prozesse, zugeschrieben. Die Bedeutung des BDNF als gesundheitserhaltende Ressource zeigt sich auch in der Tatsache, dass ein Mangel an BDNF in Verbindung mit dem Auftreten unterschiedlichster Erkrankungen beobachtet wird¹³ (CASTELLANO & WHITE, 2008; SCALZO et al., 2010; ZUCCATO & CATTANEO, 2009), sowie in der Gegebenheit, dass eine Blockierung des Tropomyosin Related Kinase-B Rezeptors (Trk-B)¹⁴ zu einem ausbleibenden Effekt körperlicher Aktivität hinsichtlich zentralnervöser kognitiver durch BDNF modulierter Prozesse führt (COTMAN, BERCHTOLD & CHRISTIE, 2007).

Zusammenfassend kann die Aufgabe des BDNF in der Förderung von Überleben (antiapoptotische Wirkung), dem Wachstum und der Differenzierung neuronaler Zellen und somit in der allgemeinen Unterstützung der neuronalen Plastizität gesehen werden, welche sowohl während der Embryogenese als auch im fortschreitenden Alter kontinuierlich stattfindet.

2.2.1 Molekularbiologie

Der Ursprung des BDNF liegt in seinem spezifischen Genotyp (BDNF-Gen) auf dem 11. Chromosom und enthält nach neueren Erkenntnissen 11 Exons (MAISONPIERRE et al., 1990; CATTANEO et al., 2016; PRUUNSILD et al., 2007). Die im weiteren Verlauf genauer beschriebene Genexpression bringt dabei zwei Phänotypen – den proBDNF (pBDNF) und den matureBDNF (mBDNF) – hervor, welche in Abhängigkeit zweier Signalwege synthetisiert werden. Für den BDNF sind des Weiteren zwei Rezeptoren bekannt, welche sich aus dem niedrigaffinen und für alle Neurotrophine gleichermaßen zugänglichen p75^{NRT}-Rezeptor und dem für den BDNF sehr affinen

¹³ Hierbei ist schwer zu trennen, ob eine Erkrankung eine Folgereaktion auf einen reduzierten BDNF-Spiegel ist (wobei dieser nie alleine für das Auftreten einer Erkrankung verantwortlich ist, sondern vielmehr in einer multifaktoriellen Betrachtung als einer von vielen Faktoren gesehen werden muss) oder ob ein reduzierter BDNF-Spiegel selbst einem pathologischen Mechanismus unterliegt (bspw. ValMet-Mutation) und Folge der Erkrankung ist.

¹⁴ *Trk-B* Rezeptor ist ein für BDNF sensibler Rezeptor (weitere Darstellung unter Kap. 2.2.1).

Trk-B Rezeptor zusammensetzen¹⁵ (BINDER & SCHARFMAN, 2004). Der BDNF weist eine ca. 50%-ige Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz mit NGF auf und zeigt somit eine grundlegende Homologie dieser beiden Neurotrophine bzw. allgemein der Familie der Neurotrophine (BINDER & SCHARFMAN, 2004; LEWIN & BARDE, 1996; XU et al, 2000). Für ein spezifischeres Verständnis werden im Weiteren die Genexpression und Sekretion, sowie der Transport- und Speichermechanismus des BDNF genauer beleuchtet.

2.2.1.1 Genexpression

Neben der mikroskopischen Strukturbetrachtung des BDNF ist dieser in einer wiederum allgemeinen Betrachtung ein einfaches Protein bzw. Proteinmolekül. Für das Verständnis der BDNF-Expression – also der Entstehung des BDNF – spielt die (Gen-) Expression eine wichtige Rolle. Diese beschreibt den Vorgang der Bildung eines Genproduktes, welches durch Informationen aus der Desoxyribonukleinsäure (engl.: deoxyribonucleic acid [DNA]) einen Phänotyp des ursprünglichen Genotyps darstellt. Im Falle des BDNF lässt sich dies vereinfacht ausgedrückt auch als Proteinbiosynthese beschreiben, wobei das Protein (BDNF) aus der genetischen Matrix (DNA) heraus gebildet wird. Um die in der DNA gespeicherten Informationen zu extrahieren, wird zunächst eine Kopie bzw. ein Transkript des Basis-DNA-Abschnitts erstellt. Hierbei fungieren sogenannte Promotoren, Transkriptionsfaktoren und ribonucleic acid (RNA)-Polymerasen als Regulationselemente der Transkription, welche eine Vorstufe der messenger-Ribonukleinsäure (engl.: precursor-messenger ribonucleic acid [pre-mRNA]) als Produkt entstehen lassen. Dass durch die im Zellkern stattfindende Transkription entstehende pre-mRNA-Molekül fungiert jedoch nur als Zwischenprodukt und wird durch die posttranskriptionelle Prozessierung¹⁶ als messenger ribonucleic acid (mRNA) durch die Zellmembran ins Zytoplasma geschleust. Im Zytoplasma, bzw. genauer im endoplasmatischen Retikulum, findet die abschließende Translation statt, welche zusammengefasst die mittels transfer ribonucleic acid (tRNA) die an den Ribosomen

¹⁵ Neben dem Trk-B existieren auch Trk-A (hohe Affinität für NGF) und Trk-C (hohe Affinität für NT-3) Rezeptoren, welche aber hinsichtlich des BDNF nicht von Bedeutung sind.

¹⁶ Innerhalb der Prozessierung wird noch das *splicing* und *capping* unterschieden, welches jedoch für die weitere Arbeit keine Rolle spielt und daher hier lediglich eine kurze Erwähnung finden soll.

stattfindende Übersetzung und Entstehung einer Aminosäuresequenz (Protein) bewirkt¹⁷ und als Endprodukt pBDNF hervorbringt (Abb. 2) (BRIGADSKI & LEßMANN, 2014; CATTANEO et al., 2016).

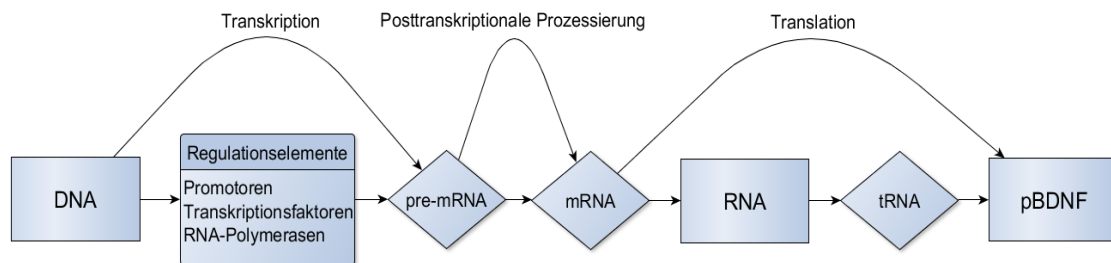


Abbildung 2: Genexpressionsschritte von der DNA bis zum BDNF.

Die Genexpression unterliegt dabei einer entwicklungsbedingten Charakteristik und zeigt sowohl im embryonalen Stadium als auch in der Adoleszenz eine erhöhte Expression, welche jedoch mit fortlaufendem Alter abnehmend ist (ERICKSON et al., 2010). Nach COTMAN und BERCHTOLD (2002) sowie ZHENG, ZHOU, MOON und WANG (2012) zeigt die Genexpression neben der entwicklungsbedingten Charakteristik auch eine aktivitätsabhängige Expression, welche u. a. auch durch einen Kalziumeinstrom in die Zelle und eine dadurch induzierte Depolarisation geschieht (BINDER & SCHARFMAN, 2004; TAO, WEST, CHEN, CORFAS & GREENBERG, 2002). Zudem existieren in cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP), dem cAMP response element-binding protein (CREB), Glutamat und Kalzium (Ca^{2+}) exzitatorische, sowie in GABA inhibitorische Mediatoren, welche die Genexpression beeinflussen können und auch als *second messenger* beschrieben werden (CATTANEO et al., 2016; ZHENG et al., 2012). Allgemein ist auch bewiesen, dass eine neue oder reizvolle Umgebung (*novel or rich environment*) zu einer Aktivierung der Genexpression führen kann (EDELMAAN et al., 2014; KEMPERMANN, KUHN & GAGE, 1997; YOUNG et al., 1999; zitiert nach ZHENG et al., 2012). Die Aktivierung der Genexpression kann in einen kurzfristigen und initialen Aktivierungs- und damit Expressionsprozess und einen länger andauernden kontinuierlichen Aktivierungs-/ Expressionsprozess unterteilt werden. Durch immediate-early Gene wird die spontane BDNF-Expression initialisiert,

¹⁷ Die Ausführungen beziehen sich auf eukaryotische Zellen und dienen einem kurzen Einblick in die Genexpression.

womit die IEG einen wichtigen Stellenwert innerhalb der auf einen applizierten Stimulus zu beobachtenden Expressionserhöhung zu haben scheinen (LAUTERBORN et al., 1996; ZHENG et al., 2012). Demgegenüber stehen die late-response Gene, welche für die BDNF-Geneexpression jedoch weniger von Bedeutung sind. Bezüglich der BDNF-Kinematik zeigt sich dementsprechend ein primär kurzzeitiger Effekt, so dass nach der Applikation verschiedenster Stimuli vor allem im direkten Anschluss bis hin zu ca. 10 Minuten danach ein Anstieg der BDNF-Expression als auch des BDNF-Proteins gemessen werden kann¹⁸ (EDELMAAN et al., 2014; ROJAS VEGA et al., 2010). Die Genexpression zeigt dabei vor allem im Hippocampus, dem Cortex und Hypothalamus eine hohe Expressionsrate auf (EDELMAAN et al., 2014; PRUUNSILD et al., 2007), wobei angenommen wird, dass BDNF im Verhältnis zu der im Soma vorhandenen mRNA exprimiert wird (SCALZO et al., 2010). Neben der Expression des BDNF selbst wird diesem wiederum eine modulierende Funktion bei der Expression anderer Wachstumsfaktoren zugeschrieben, so dass dieser sowohl als Mediator als auch als Modulator angesehen werden kann (RUIZ, SHI & MEFFERT, 2014).

2.2.1.2 Synthese, Sekretion, Transport- und Speichermechanismus von BDNF

Die Synthese des BDNF schließt sich der Genexpression an bzw. geht direkt aus dieser hervor. Hierbei wird das aus der Expression hervorgebrachte pBDNF im Golgi-Apparat sowie im trans-Golgi-Netzwerk weiter prozessiert und über zwei verschiedene Wege sekretiert (BRIGADSKI & LEßMANN, 2014). Diese setzen sich aus dem konstitutiven und dem regulierten Signalweg zusammen. Der konstitutive Signalweg ist dabei durch eine direkte Weitergabe des pBDNF in den extrazellulären Raum gekennzeichnet, wo dieses im synaptischen Spalt durch die Protease Plasmin in mBDNF prozessiert werden kann. Der regulierte Signalweg beschreibt die Überführung von pBDNF in sekretorische Vesikel, innerhalb welcher das pBDNF durch Pro-Konvertasen prozessiert und in mBDNF überführt wird (Abb. 3) (CATTANEO et al., 2016; LEßMANN & BRIGADSKI, 2009). Der regulierte Signalweg geschieht dabei zunächst weiterhin intrazellulär und wird erst durch auslösende Mechanismen wie neuronaler Aktivität und

¹⁸ Diese Kinematik konnte auch in eigenen unveröffentlichten Vorversuchen dargestellt werden.

einer dadurch bedingten Ca^{2+} Konzentrationserhöhung moduliert und ferner aktiviert (BRIGADSKI & LEßMANN, 2014; PRUUNSILD et al., 2007).

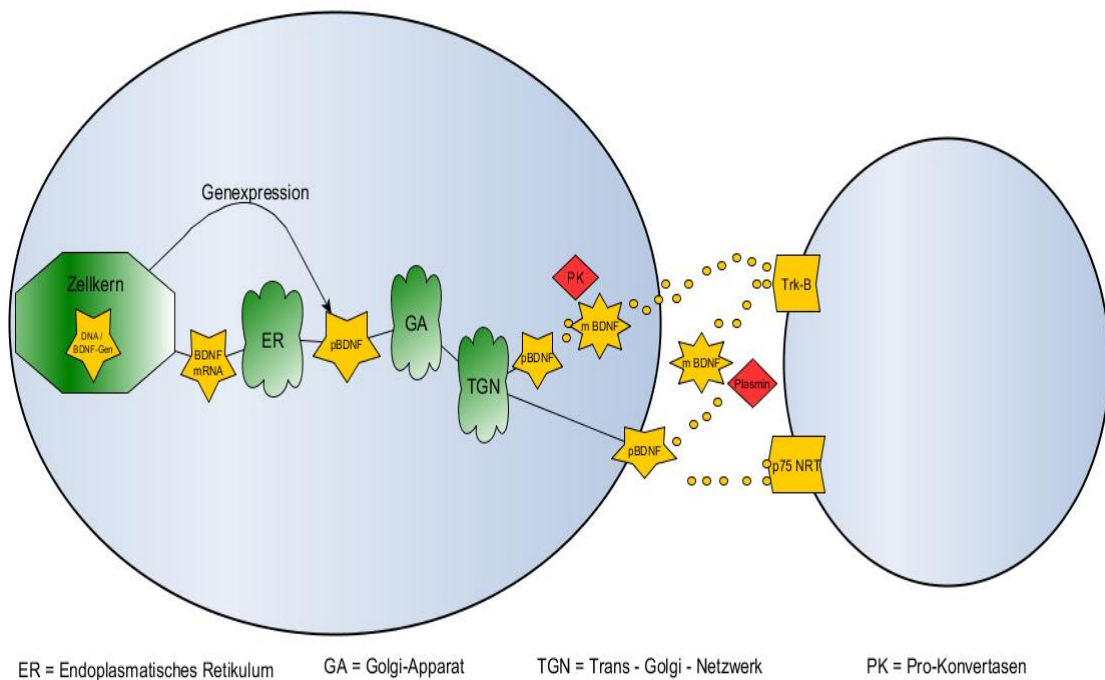


Abbildung 3: Synthese und Prozessierung von BDNF – konstitutiver und regulatorischer Weg. (modifiziert nach LEßMANN, GOTTMANN & MALCANGIO, 2003 & CATTANEO et al., 2016).

CHEN et al. (2005) beschreiben den regulierten Signalweg von BDNF daher auch als aktivitätsabhängig, was ihn von anderen Neurotrophinen wie NGF unterscheidet und für die kontextuelle Betrachtung der Bewegungsforschung zu einem interessanten Untersuchungsgegenstand macht. Bezüglich des konstitutiven Signalwegs geht die aktuelle Studienlage von einer kontinuierlichen Weitergabe des BDNF über die Zellmembran an den extrazellulären Raum aus (BRIGADSKI & LEßMANN, 2014). Unter physiologischen Bedingungen scheint der überwiegende Anteil der BDNF-Sekretion jedoch auf reguliertem Wege zu geschehen (LEßMANN & BRIGADSKI, 2009).

Exprimiertes und sekretiertes BDNF ist weiterführend in der Lage durch retro- und anterograden¹⁹ Transport zu benachbarten Zellen zu gelangen. Nach der von STANLEY

¹⁹ Retrograd bedeutet gegenläufig, anterograd bedeutet nach vorne gerichtet.

COHEN und RITA LEVI-MONTALCINI aufgestellten Neurotrophinhypothese²⁰ wurde zunächst von einem retrograden Transportmechanismus ausgegangen, bei welchem durch Endozytose eine axonale Aufnahme des BDNF geschieht und dieser retrograd zum Zellsoma transportiert wird. Neuere Erkenntnisse, welche BDNF auch in Zellen ohne BDNF-mRNA nachweisen konnten, belegen jedoch auch den anterograden Transportmechanismus, bei welchem durch Exozytose BDNF-Vesikel in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und durch wiederum Endozytose in Dendriten benachbarter Zellen aufgenommen werden (LEßMANN & BRIGADSKI, 2009). Dieser Mechanismus ist dabei reproduzierbar, so dass durch Re-Exozytose und Re-Endozytose BDNF über längere Strecken innerhalb einer Population eines Zelltyps transportiert werden kann (BRIGADSKI & LEßMANN, 2014; EDELMANN et al., 2014). Die auslösenden Reize für die Ausschüttung bzw. die Weitergabe des in Vesikel verpackten BDNF über die Signalwege werden dabei wiederum exzitatorisch durch die Transmitter cAMP, CREB, Glutamat und dem Vorhandensein seines spezifischen NMDA-Rezeptors und Ca^{2+} , sowie inhibitorisch durch GABA beeinflusst (LEßMANN & BRIGADSKI, 2009; ZHENG et al., 2012). Rückblickend auf die Betrachtung der Genexpression zeigt sich durch die verwandten Mediatoren, dass diese beiden Vorgänge eine enge Verknüpfung aufweisen und nicht losgelöst voneinander betrachtet werden sollten. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, dass Expression und Sekretion eine funktionelle Kaskade darstellen.

Die Weitergabe des in Vesikel verpackten BDNF zu prä- bzw. postsynaptischen Zellen geschieht weiterführend durch die bereits in Kap. 2.2.1 beschriebenen Trk-B- und $p75^{NRT}$ -Rezeptoren, wobei das über den regulatorischen Signalweg sekretierte mBDNF, sowie das aus dem konstitutiven Signalweg stammende und durch Plasmin in mBDNF prozessierte BDNF-Molekül am hochaffinen Trk-B Rezeptor andockt, das über den konstitutiven Signalweg beständige proBDNF dagegen am niedrigaffinen $p75$ -Rezeptor anbindet (Abb. 3). Die Rezeptoren bedienen sich wiederum sogenannter Rat sarcoma (RAS) Proteine, welche die über die Rezeptoren aufgenommenen Informationen an das intrazelluläre Milieu weitergeben, was RAS zu einem wichtigen Transportmedium

²⁰ Die Neurotrophinhypothese beschreibt ein zwecks der Überlebenssicherung konkurrenzes Verhalten von Neuronen um die Bindung bzw. die Versorgung mit Neurotrophinen/BDNF, die nach Vorstellung der Autoren in den von den Neuronen innervierten Zielzellen synthetisiert und sekretiert werden.

macht. Interessant ist, dass RAS wiederum regulatorisch zu einer Aktivierung des CREB führt und somit die Kaskade der Expression im Zellinneren moduliert, was zu einer stets weiterführenden Expression und Sekretion führt (FINKBEINER et al., 1997).

Die Speicherung des exprimierten und sekretierten BDNF geschieht wiederum in jenen Strukturen, die mit einer hohen Lokalisation von BDNF in Verbindung gebracht werden. Die wichtigsten zentralnervösen Strukturen sind dabei wie bereits unter Kap. 2.2 aufgeführt der Hippocampus, Hypothalamus und Cortex, sowie das Cerebellum und Striatum bzw. allgemein deren neuronale Substrukturen. Neben diesen zentralnervösen Strukturen sind auch nicht-neuronale Zellen wie immuninflammatorische Zellen (LOMMATZSCH et al., 2005), B- und T-Lymphozyten, sowie Monozyten (KERSCHENSTEINER et al., 1999) und Epithelzellen der glatten Muskulatur (LOMMATZSCH et al., 2005) in der Lage BDNF zu speichern, wobei deren Anteil am gesamt BDNF-Anteil nach BRIGADSKI und LEßMANN (2014) als gering einzuschätzen ist. Als Speicherort außerhalb des ZNS sind vor allem Thrombozyten bekannt (KAREGE et al., 2005), welche BDNF aus der Blutbahn aufnehmen, speichern und wiederum aktivitätsabhängig ausschütten können (FUJIMURA et al., 2002; KAREGE et al., 2005), was sie nach BRIGADSKI und LEßMANN (2014) zu einem Puffermedium der BDNF-Kinematik macht. Da wiederum bekannt ist, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke durchqueren kann, wird davon ausgegangen, dass ca. 75-80% des im Blut bzw. den Thrombozyten gespeicherten BDNF aus der Expression und Sekretion neuronaler Strukturen stammt (KAREGE, SCHWALD & CISCHE, 2002; RASMUSSEN et al., 2009).

Zusammengefasst entsteht somit das BDNF-Protein aus der DNA-Expression, der intrazellulären Synthese mit Hervorbringen eines Prohormons, der weiteren Prozessierung mit daran anschließender synaptischer Sekretion von pBDNF bzw. mBDNF sowie deren Speicherung in sowohl neuronalen als auch nicht-neuronalen Zellen.

2.2.2 Beeinflussung des BDNF

Bezüglich der Beeinflussung des BDNF durch körperliche Aktivität liegen bereits zahlreiche *in vivo* Studien vor, die eine erhöhte Freisetzung neurotropher Faktoren durch ein Bewegungstraining gut dokumentieren (u. a. HUTCHINSON et al., 2004; RASMUSSEN et al., 2009; ROJAS VEGA et al., 2010). Darüber hinaus sind auch weitere Einflussfaktoren bekannt, die in der Gegenüberstellung mit körperlicher Aktivität als passive und von außen einwirkende Faktoren beschrieben werden können.

2.2.2.1 Beeinflussung durch körperliche Aktivität

Die durch körperliche Aktivität induzierte Beeinflussung des BDNF wird nach RASMUSSEN et al. (2009) in einer ersten allgemeinen Betrachtung durch die Kontraktion der Skelettmuskulatur beeinflusst. COTMAN et al. (2007) sowie DING, VAYNMAN, AKHAVAN, YING und GOMEZ-PINILLA (2006) beschreiben diesbezüglich eine Beeinflussung des BDNF durch den insulin-like growth factor I (IGF-I), so dass Trainingsreize die IGF-I positiv beeinflussen, ebenfalls positiv auf den BDNF wirken. Da eine IGF-I Konzentrationserhöhung nachweislich durch ein Krafttraining erzielt wird (KRAEMER & RATAMESS, 2005) kann dieses in einer theoretischen Ableitung als positive Methode zur Beeinflussung des BDNF gesehen werden. Aufgrund der Tatsache, dass Krafttrainingsinterventionen jedoch zu heterogenen Ergebnissen hinsichtlich der BDNF-Beeinflussung geführt haben (HUANG, LARSEN, RIED-LARSEN, MØLLER & ANDERSEN, 2014) scheint der IGF-I jedoch ein lediglich schwacher Mediator zu sein. PALMER, WILLHOITE und GAGE (2000) diskutieren eine durch körperliche Aktivität vermehrte Durchblutung, und einem damit einhergehenden Anstieg von *blood-derived factors*, als Einflussfaktoren auf den BDNF. Darüber hinaus existieren weitere Mediatoren wie GDNF, NGF und der vascular endothelial growth factor (VEGF), die Einfluss auf die BDNF-Expression und Sekretion nehmen (Abb. 4) (BRIGADSKI & LEßMANN, 2014). Dieser theoretische Ansatz schlägt dabei die Brücke zu der bereits 1987 von HERHOLZ et al. (zitiert nach HOLLMANN & STRÜDER, 2003) propagierten These der durch körperliche Aktivität positiv beeinflussbaren Gehirndurchblutung, die nach

HOLLMANN und STRÜDER (2003) zu einer Erhöhung des BDNF führt. Zellulär betrachtet wird die über körperliche Aktivität herbeigeführte BDNF-Erhöhung nach EDELMANN et al. (2014) und DISHMAN et al. (2006) übereinstimmend durch eine sich einstellende Kaskade von Signalwegen beeinflusst, die größtenteils aus einer Ca^{2+} -, CAMK- und CREB-Erhöhung besteht. WRANN et al. (2015) beschreiben weiter das fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5) als positiven Mediator von BDNF. FNDC5 ist ein bei körperlicher Aktivität ausgeschüttetes Muskelprotein, das durch proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) initiiert und durch den Botenstoff Irisin wirksam wird (Abb. 4). Diese Kaskade wird vor allem im Zusammenhang von diätischen Maßnahmen und einer Transformation von weißen in braune Fettzellen diskutiert, so dass eine allgemein auf den Fettstoffwechsel wirksame körperliche Aktivität wie Ausdauertraining zu einer Erhöhung dieser Faktoren und weiterführend des BDNF führen kann (MATTHEWS et al., 2009; WRANN et al., 2015). Auch wenn der Einfluss von Irisin wiederum von BRIKEN et al. (2016) kontrovers diskutiert wird – in der Untersuchung zeigt sich ein signifikanter Anstieg des BDNF nach einer Ausdauerbelastung auf dem Fahrradergometer, welcher jedoch nicht mit einem signifikanten Anstieg des Irisin einhergeht – so zeigt die allgemeine Studienlage doch einen überwiegend positiven Einfluss eines Ausdauertrainings auf den BDNF (Übersicht in KNAEPEN et al., 2010). Einen weiteren interessanten Ansatz zeigen SCHIFFER et al. (2011) auf. Innerhalb ihrer Versuchsreihe konnten sie nachweisen, dass durch eine exogen herbeigeführte Erhöhung der Laktatkonzentration ebenfalls der BDNF ansteigt. Studien die neben der BDNF-Konzentration auch die Laktatwerte gemessen haben, konnten bestätigen, dass mit einem Laktatanstieg auch der BDNF einem Anstieg unterliegt (FERRIS, WILLIAMS & SHEN, 2007; LEßMANN & BRIGADSKI, 2009), was die in jüngerer Vergangenheit diskutierte Signal-/Transmitterfunktion des Laktats bestätigt (GLADDEN et al., 2008). Ebenfalls durch körperliche Aktivität freigesetzt diskutieren SLEIMAN et al. (2016) den Einfluss von D- β -hydroxybutyrate (DBHB). DBHB ist ein Keton-Körper, der in der Leber synthetisiert wird und über die Blutbahn und die Blut-Hirn-Schranke über histone deacetylases 2 & 3 zu einem Anstieg der BDNF-mRNA-Expression im Hippocampus führt. Dass auch bezüglich des Ausdauertrainings heterogene Studienergebnisse

existieren, liegt neben dem allgemein unterschiedlichen methodischen Vorgehen²¹ auch in der die Belastungsintensität betreffenden Variabilität der durchgeführten Studien. Es besteht dahingehend eine Tendenz zu einer höheren Wirksamkeit von Belastungen mit höherer Intensität (BRIKEN et al., 2016; FERRIS et al., 2007; ROJAS VEGA et al., 2006), wobei die *dose-response-Wirkung* keinem Maximal- sondern einem Optimaltrend gleichkommt. Dies steht wiederum in Einklang mit der von HOLLMANN und STRÜDER (2003) propagierten gesteigerten Hirndurchblutung bei körperlicher Aktivität, die auch einem Sättigungsprozess unterliegt und sich bei darüber hinaus weiter steigender Belastung reduzierter darstellen lässt.

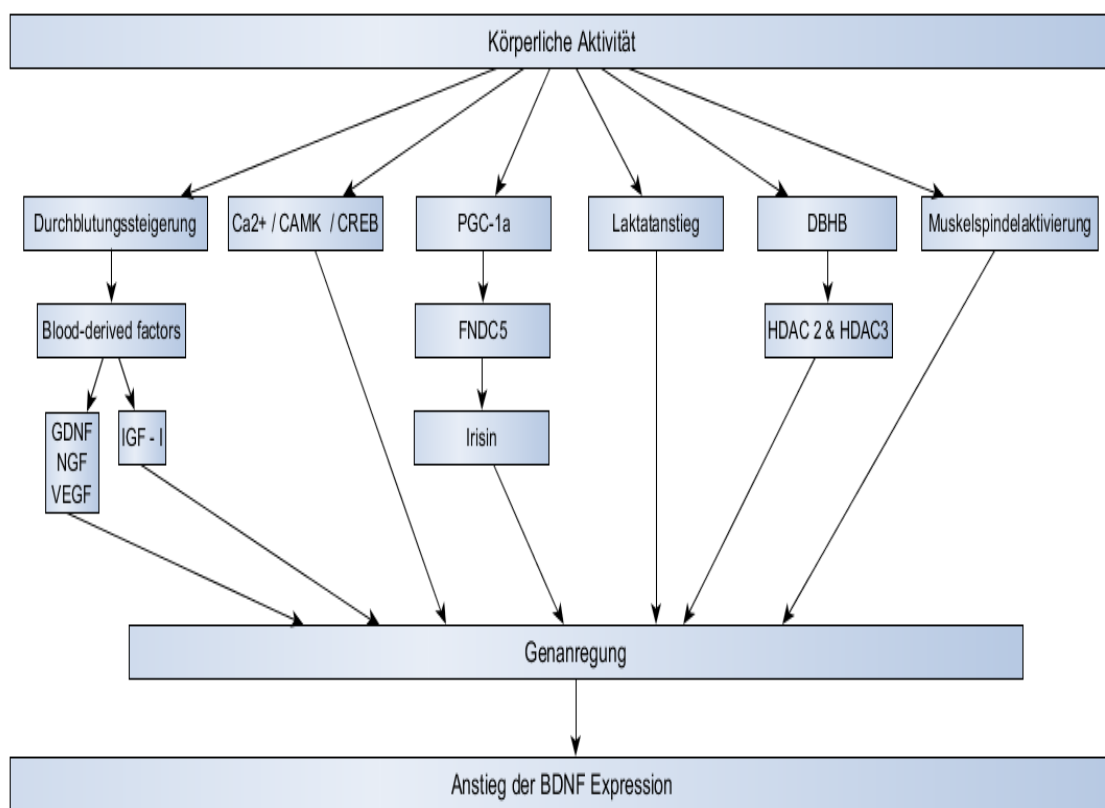


Abbildung 4: Beeinflussung des BDNF durch körperliche Aktivität.

Neben dem Kraft- und Ausdauertraining schreiben HOLLMANN und STRÜDER (2003) auch dem Koordinationstraining einen bedeutenden Stellenwert hinsichtlich der Beeinflussung des BDNF zu. Der zugrundeliegende Mechanismus scheint dabei vor allem in der stetigen Beantwortung meist nicht vorhersehbarer Reize zu liegen (REUTER & ENGELHARDT, 2007). HAAS, TURBANSKI, SCHWED und

²¹ Der BDNF ist sehr von der Probenabnahme und Weiterverarbeitung abhängig.

SCHMIDTBLEICHER (2005) diskutieren die Integration afferent aufgenommener Reize, die zentralnervöse Verarbeitung und die daran anschließende motorische Bewegungsantwort als insgesamt afferent-sensorisches/efferent-motorisches Feedback, für einen die BDNF-Erhöhung positiv beeinflussenden Regelkreislauf. Physiologisch betrachtet nehmen in diesem Regelkreis die Propriozeptoren und innerhalb dieser vor allem die Muskelspindeln sowohl als Detektor des Reizes und gleichermaßen – über die monosynaptische Verschaltung mit Motorneuronen des Rückenmarks – als Effektor der Bewegungsausführung einen wichtigen Stellenwert ein.

2.2.2.2 Beeinflussung durch weitere Parameter

Neben der direkt der körperlichen Aktivität zuzuschreibenden BDNF-Erhöhung existieren weitere bekannte Einflussfaktoren auf den BDNF. LOMMATZSCH et al. (2005) beschreiben diesbezüglich einen Zusammenhang von Alter, Geschlecht und Gewicht auf den BDNF-Gehalt im Blutplasma. In ihrer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das Alter negativ mit der BDNF-Verfügbarkeit korreliert, da mit steigendem Alter der BDNF-Level im Blutplasma einer Reduktion unterliegt. Eine ebenfalls negative Korrelation wurde durch die Autoren für den Zusammenhang von Gewicht und BDNF-Konzentration im Blutplasma nachgewiesen. Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede konnte zwar ein im Durchschnitt höherer BDNF-Wert bei Frauen beschrieben werden, dieser ist nach den Autoren jedoch wiederum auf das im Mittel geringere Gewicht der weiblichen Probandinnen zurückzuführen und zeigt bei einer Subpopulation gleichen Körpergewichts keine signifikanten Unterschiede. EDELMANN et al. (2014) beschreiben eine Beeinflussung der BDNF-mRNA-Expression durch Stress, Licht(entzug) und diätischen Restriktionen. Physischer wie psychischer Stress bewirkt dabei eine Reduktion der BDNF-Expression (CATTANEO et al., 2016), wobei ein paralleler Anstieg von Corticosteroiden für die Reduktion verantwortlich gemacht wird (NUMAKAWA et al., 2010). Unterschieden werden muss hierbei jedoch zwischen akutem und chronischem Stress. Dabei kann akuter Stress – beispielsweise in Gefahrensituationen – zu einem kurzfristigen „Scharfstellen der Sinne“ und damit zu einer temporär verbesserten Funktionalität höherer zentraler Regionen führen (NOAKES et al., 2012; zitiert nach SLEIMAN et al., 2016; SHI,

SHAO, YUAN, PAN & LI, 2010), was die BDNF-Expression positiv beeinflussen kann²². Eine chronische Stressapplikation führt dagegen zu einer reduzierten BDNF-Expression (SHI et al., 2010). Eine Restriktion von Licht hat ebenfalls einen negativen Einfluss auf die BDNF-Expression. So konnten CASTRÉN, ZAFRA, THOENEN und LINDHOLM (1992) nachweisen, dass in Dunkelheit gehaltene Nagetiere eine signifikant geringere BDNF-Expression aufweisen als Tiere, die bei Tageslicht gehalten werden. Einen ähnlichen Ansatz untersuchten KEMPERMANN et al. (1997) und KOBILO et al. (2011) in ihrer Untersuchung zum Einfluss der Umweltbedingungen (Art der Käfighaltung) auf die BDNF-Expression bei Ratten. Die Autoren konnten zeigen, dass eine als *enriched environment*²³ beschriebene Umweltbedingung zu einer gesteigerten BDNF-Expression führt, wobei die zusätzliche Möglichkeit der Inanspruchnahme eines Laufrades die positive BDNF-Beeinflussung additiv verstärkt haben dürfte.

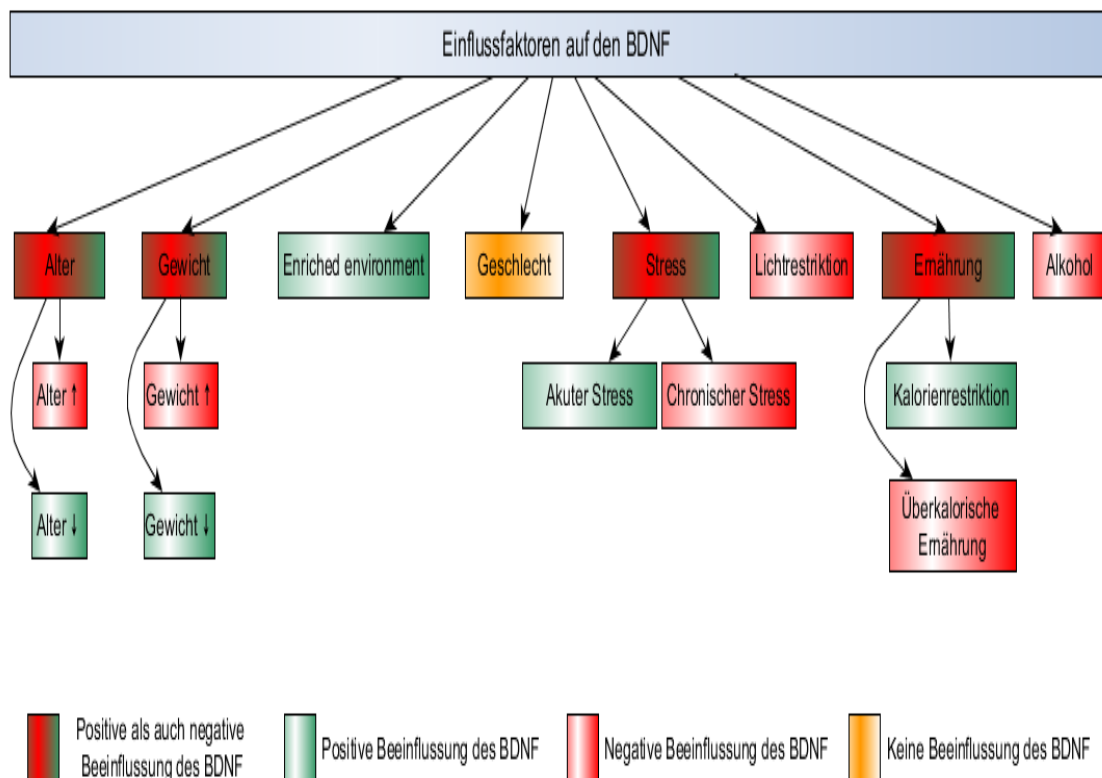


Abbildung 5: Beeinflussung des BDNF durch weitere Einflussfaktoren.

²² BDNF-Erhöhungen sind auch nach akuten Traumata bekannt (bspw. Schlaganfall), so dass eine erhöhte BDNF-Expression eine zunächst natürliche Antwort auf pathologische Prozesse darstellt (CHAN, YAN, CSURHES, GREER & MCCOMBE, 2015).

²³ *Enriched environment* beschreibt eine sinngemäß angereicherte bzw. reizreiche Umgebung.

Diätische Maßnahmen mit einer Kalorienrestriktion konnten nach RAEFSKY und MATTSON (2017) als positiver Einflussfaktor auf den BDNF identifiziert werden. Die Autoren verweisen diesbezüglich auf den positiven Effekt eines „*metabolic 'switch'*“ (S.203) mit vermehrt kataboler Stoffwechsellage und einer Zunahme von Ketonkörpern. Eine überkalorische Ernährung (MOLTENI et al, 2004) sowie der regelmäßige Genuss von Alkohol (JOE et al., 2007) führt dagegen zu reduzierten BDNF-Werten (Abb. 5).

2.2.3 BDNF bei Morbus Parkinson

Die Bedeutung des BDNF innerhalb der Erkrankung Morbus Parkinson führte in den vergangenen Jahren zu einer Vielzahl von Studien, die sich mit dem Zusammenhang des Auftretens von Morbus Parkinson und einem reduzierten BDNF-Level sowie dem therapeutischen Nutzen einer BDNF-Freisetzung auseinandergesetzt haben. BINDER und SCHARFMAN (2004) schreiben hierzu: *“The idea that degenerative diseases of the nervous system may result from insufficient supply of neurotrophic factors has generated great interest in BDNF as a potential therapeutic agent”* (S. 6). Spezifisch auf Morbus Parkinson eingehend beschreiben HOWELLS et al. (2000) sowie MOGI, TOGARIA und KONDO (1999) einen verringerten BDNF-mRNA-Gehalt in der Substantia nigra sowie SCALZO et al. (2010) reduzierte BDNF-Serumwerte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, was nach SCALZO et al. (2010) als ein möglicher auslösender Prozess für den Verlust dopaminerger Neurone der Substantia nigra gesehen wird. Interessanterweise zeigt sich dieser Zusammenhang vor allem im Anfangsstadium der Erkrankung, wohingegen bei zunehmender Krankheitsdauer eine BDNF-Erhöhung zu beachten ist, die nach Aussage der Autoren als kompensatorischer Mechanismus verstanden werden kann. Der Mechanismus erhöhter BDNF-Konzentrationen konnte in diesem Zusammenhang auch nach hypoxischen Hirnschäden beobachtet werden (BINDER & SCHARFMAN, 2004) und spiegelt die Wichtigkeit dieses physiologischen Prozesses wieder. Im Umkehrschluss propagieren DECHANT und NEUMANN (2002) einen möglichen protektiven Effekt neurotropher Faktoren und somit auch des BDNF auf das Krankheitsgeschehen. Für die vermehrte Ausschüttung des BDNF eignet sich vor allem körperliche Aktivität. Ebenfalls interessant ist der Zusammenhang von Sport und der Entwicklung des Morbus Parkinson, wobei

Personen, die in der Befragung eine geringe körperliche Aktivität angaben, ein höheres Morbiditätsrisiko aufwiesen. Hierbei bleibt jedoch kritisch zu betrachten, dass die verminderte körperliche Aktivität nicht Mitauslöser der Krankheit sein muss, sondern vielmehr ein erstes Anzeichen der Erkrankung selbst darstellen kann. Im Gegensatz zu der Frage, ob eine verminderte körperliche Aktivität Mitauslöser der Erkrankung ist, oder bereits eine erste krankheitsbedingte Einschränkung darstellt, konnte gezeigt werden, dass ein Bewegungstraining einen positiven Einfluss auf das Krankheitsgeschehen des Morbus Parkinson nehmen kann (u. a. REUTER & ENGELHARDT, 2007). Dieses sollte sich für eine vermehrte BDNF-Ausschüttung entweder durch einen hohen metabolischen Umsatz (Ausdauertraining), oder durch neue und nicht vorhersehbare Reize auszeichnen.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass der BDNF über neuroprotektive Eigenschaften verfügt und dass eine Erhöhung als therapeutisches Mittel für Krankheitsbilder wie Morbus Parkinson, welche ein reduziertes Vorhandensein neurotropher Faktoren aufweisen, bzw. von einem vermehrten Vorhandensein profitieren würden, verwendet werden kann (ADLARD, PERREAU & COTMAN, 2005).

2.3 Stochastische Resonanztherapie (SRT)

Die Stochastische Resonanz (SR) ist ein multidisziplinäres Forschungsgebiet und gründet auf der Berechnung des Auftretens von Eiszeiten durch BENZI, SUTERA und VULPIANI (1981). Die SRT ist im Kontext von Bewegung eine Vibrationstherapie, die ihren Ursprung – zumindest im Zusammenhang mit der im Fokus stehenden Parkinsonschen Erkrankung – jedoch bereits im 18. Jahrhundert hat. Als einer der ersten entdeckte der damalige Neurologe JEAN-MARTIN CHARCOT die positiven Wirkmechanismen von Vibrationen auf den menschlichen Organismus, wobei diese zunächst nicht willentlich als Behandlungsmethode für die von ihm behandelten Parkinson-Patienten eingesetzt wurden. Vielmehr führte die damalige Anreise nach Paris mittels Kutsche und Bahn zu einer Übertragung mechanischer Schwingungen auf die Patienten. CHARCOT konnte bei jenen Patienten mit entsprechender Anreise reduzierte krankheitsspezifische Ausprägungen beobachten und führte dies auf die anreisebedingte Übertragung von Vibrationen auf die Patienten zurück. Als Konsequenz dieser Zufallsbeobachtung entwickelte CHARCOT einen Stuhl, der Vibrationen auf den menschlichen Organismus übertrug und als erstes Vibrationsgerät angesehen werden kann. Die seit der Industrialisierung erneut in den Fokus von Praxis und Wissenschaft gerückte Vibrationstherapie²⁴ hat bis zum heutigen Tag zu einer Vielzahl von entwickelten Vibrationsgeräten geführt, welche hinsichtlich der von ihnen in Schwingung versetzten Körperpartien in einer ersten Betrachtung in Ganz- und Teilkörpervibrationsgeräte untergliedert werden können. In einer weiteren Unterteilung können Vibrationen als konstante, chaotische oder stochastische Vibrationen auf den Organismus übertragen werden (Abb. 6). Ein Blick in die Umwelt/Natur zeigt, dass gleichförmige Vibrationen keine natürlichen Schwingungen darstellen und erst mit der Industrialisierung und vor allem der Motorisierung Einzug in den Alltag des Menschen erlangt haben. Überwiegend aus dem Feld der Arbeitsmedizin existieren diesbezüglich auch Untersuchungen, die sogar eine bionegative Beeinflussung des menschlichen Organismus durch motorisiert erzeugte permanente konstante Vibrationen postulieren (Übersicht in GRIFFIN, 1996). Zudem ist bekannt, dass gleichförmige Vibrationen – sofern diese mit den Eigenfrequenzen einzelner Systeme übereinstimmen – zu

²⁴ Grundlagenforschungen durch MATTHEWS (1966) sowie HAGBARTH und EKLUND (1966).

sogenannten Resonanzkatastrophen führen (FERCHER, 1999), sowie hochfrequente Reizapplikationen mit kinästhetischen Illusionen²⁵ einhergehen können (KASAI, KAWANISHI & YAHAGI, 1992). Es kann also davon ausgegangen werden, dass sinusförmige (und chaotische) Vibrationen im Gegensatz zu den aus der Industrie postulierten positiven Effekten einen lediglich begrenzten Benefit hinsichtlich biopositiver Anpassungen des menschlichen Organismus erfüllen und teils sogar zu pathologischen Prozessen führen können, was zu einer auch in der aktuellen Literatur vorzufindenden Heterogenität von Studienergebnissen führt.

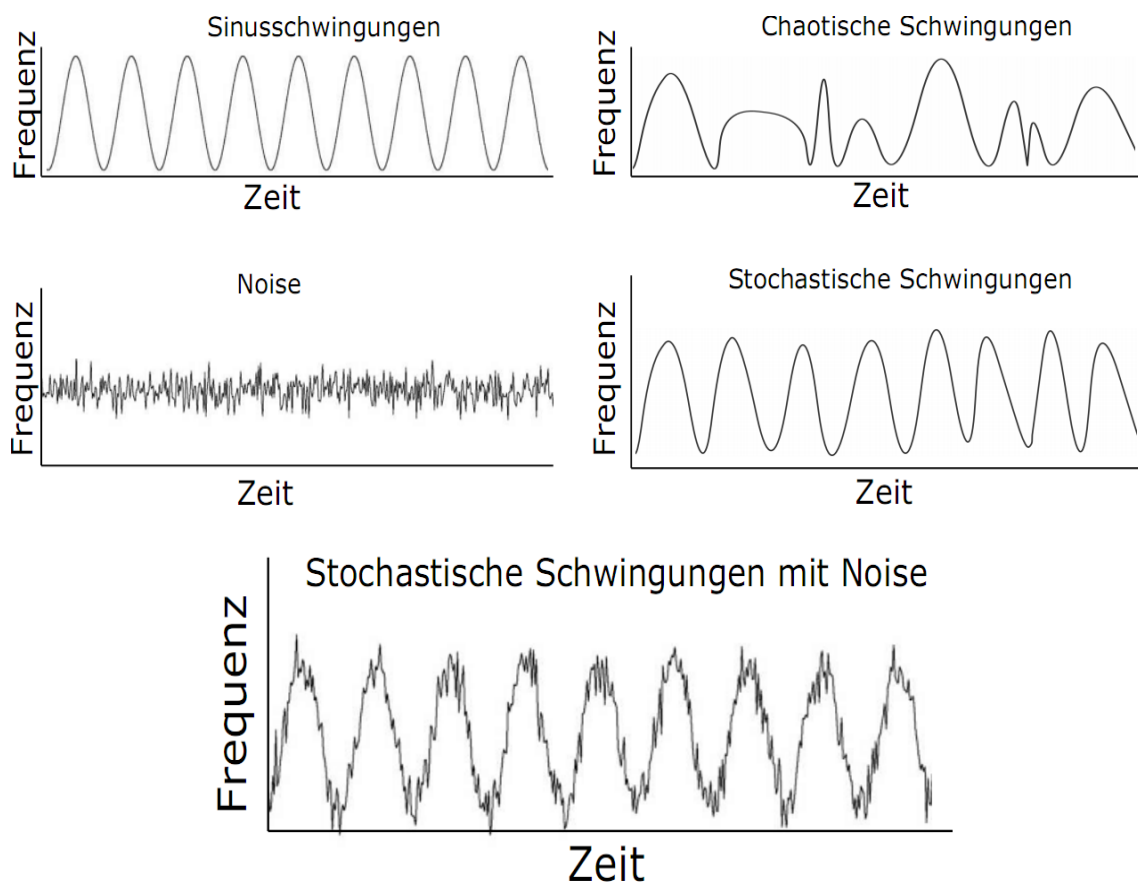


Abbildung 6: Schematische Darstellung von Sinusschwingungen, chaotischen Schwingungen, Noise, stochastischen Schwingungen und stochastischen Schwingungen mit Noise (modifiziert nach WÜLLNER, 2008 in SPIEB, 2014).

²⁵ Kinästhetische Illusionen sind Wahrnehmungsstörungen der aktuellen Lage einzelner Körperpartien. Diese gehen mit abweichenden Reproduktionen von Bewegungen aufgrund fehlerhafter Rückmeldungen der Propriozeptoren (v.a. der Muskelspindeln) einher.

Stochastische Schwingungen hingegen werden effizienter vom menschlichen Organismus detektiert und verarbeitet und bieten somit die Möglichkeit eines verbesserten Outputs als Reaktion auf die applizierten Schwingungen. Die Theorie einer besseren Verarbeitung stochastischer Schwingungen ist durch die ebenfalls stochastische Funktionsweise unseres Organismus erklärbar, so dass die stochastische Resonanz eine enge funktionelle Verflechtung mit dem von ihr in Schwingung versetzten Organismus besitzt. Die Resonanz ist dabei im Zusammenhang mit der Vibrationstherapie als die immer wiederkehrende sich wiederholende Grundschiwingung, der stochastische Anteil als die über dieser Grundschiwingung liegende überlagernde zusätzliche Schwiwingung zu sehen (Abb. 6). Im Gegensatz zu den gleichförmigen Vibrationen ist dies ein in der Natur vorkommendes Schwiwingungsmuster²⁶. Die auf diesen theoretischen Überlegungen aufbauende SRT basiert somit auf der Übertragung natürlicher – in diesem Fall extern getriggelter – randomisierter Schwiwingungen auf den menschlichen Organismus. Das für die Therapie genutzte Vibrationsgerät (*SRT Zeptor® Medical plus noise*)²⁷ besteht dabei aus zwei voneinander unabhängigen Standflächen, welche jeweils nach anterior/posterior, medial/lateral und kaudal/kranial dreidimensional beweglich sind. Die einstellbaren Frequenzen reichen von 1-12 Hz und decken damit ein breites Frequenzspektrum (Delta-Frequenzen: 0,5-3 Hz; Theta-Frequenzen: 3-8 Hz; Alpha-Frequenzen: 8-12 Hz) ab, wobei die von dem Gerät erzeugte Vibration jeweils ± 1 Hz von der eingestellten Grundfrequenz abweichen kann, was eine gewollte Variabilität darstellt. Durch diese mehrdimensionale Variabilität der Reizkonfigurationen können die auf den Organismus applizierten Vibrationen nicht vorhergesehen werden, was eine Antizipation nahezu unmöglich macht und die vibrationsverarbeitenden Systeme somit einer stetigen Anpassung an den variierenden Reiz unterliegen.

²⁶ Als Übertrag in die Natur: Resonanz beschreibt das wiederkehrende Schrittmuster des menschlichen Gangs. Stochastisch bzw. Stochastik beschreibt die geringfügige Abweichung auf beispielsweise unebenem Untergrund bzw. die abweichende Kraftkomponente bei Fersenkontakt mit unterschiedlich harten Untergründen.

²⁷ Weiterführend auch als Zeptor® bezeichnet.

2.3.1 Physiologische Grundlagen

Die SRT basiert auf der Grundüberlegung Muskelkontraktionen durch die externe Applikation von Vibrationen zu provozieren. Diese Reiz-Reaktions-Antwort wird dabei durch sensibel reagierende Mechanorezeptoren bzw. Propriozeptoren (u. a. Muskelspindeln, Golgi-Sehnenorgan, Vater-Pacini-Körperchen, Ruffini-Körperchen) in den distalen Körperkompartimenten (u. a. Fußsohle, Bein) ausgelöst und kann als reflektorische Antwort auf die applizierten Vibrationen beschrieben werden. Vor allem den Muskelspindeln, welche als Proportional-Differential-Fühler sowohl die Länge als auch die Geschwindigkeit einer Dehnung der von ihnen umschlungenen intrafusalen Muskelfasern wahrnehmen, wird hierbei eine Schlüsselrolle zugewiesen. Nach den wegweisenden Arbeiten von HAGBARTH und EKLUND (1966) sowie BURKE, ANDREWS und LANCE (1972) kommt es durch die Übertragung von Vibrationen auf den menschlichen Organismus auf muskulärer Ebene zu einer Reizung der Muskelspindeln, welche über Ia-Afferenzen auf Rückenmarksebene mit Motoneuronen des gleichen Organs (Rezeptor=Effektor) verbunden sind und zu einer reflektorischen Reaktion im Sinne einer Muskelkontraktion führen (=monosynaptischer Dehnreflex). Werden durch andauernde Vibrationen die Muskelspindeln anhaltend gereizt (gedehnt), so führt dies zu einem als *tonic vibration reflex (TVR)* (HAGBARTH & EKLUND, 1966) beschriebenen Reflexmechanismus, welcher somit eine nicht selbst initiierte Muskelkontraktion, sondern eine – als Antwort auf die von den Muskelspindeln gemessene Dehnung – autonom-reflektorisch durchgeführte Kontraktion bewirkt. BURKE et al. (1972) konnten in einer ersten Untersuchung des TVR bei Parkinson-Patienten eine sich nach wenigen Sekunden langsam einstellende, steigende und nach 20-60 Sekunden ihr Maximum erreichende Reflexaktivität nachweisen. Als diskutabel muss die Einflussnahme des TVR als physiologischer Erklärungsansatz der SRT jedoch in der bei geringen Frequenzen (< 20 Hz) noch nicht nachgewiesenen Auslösung des TVR gesehen werden.

Für das Zustandekommen einer Muskelkontraktion ist jedoch auch bei externer Stimulation eine Schwellwertüberschreitung nach dem *Alles-oder-Nichts-Prinzip* notwendig. Hierbei können stochastische Resonanz-Schwingungen – vor allem, wenn sie durch weitere äußere Störeinflüsse (Rauschen/noise) erweitert werden – zu einer

solchen Schwellwertüberschreitung mit daraus resultierender Muskelkontraktion führen. Der physiologische Mechanismus hinter der – im Gegensatz zu Sinusschwingungen – vermehrten Auslösung einer Muskelkontraktion ist in der Interaktion der stochastischen Reizsignale mit den in den Nervenzellen selbst vorzufindenden stochastischen Anteilen der neuronalen Aktivität zu sehen, so dass ein natürliches Grundrauschen im Nervensystem die funktionelle Basis der SRT darstellt (HAAS et al., 2006a). So können stochastische Resonanz-Signale in Verbindung mit zusätzlichen Störeinflüssen (Rauschen/noise) durch eine Erhöhung der Detektions- und Integrationsfähigkeit des Reizes auch bei niederfrequenter Reizstärke (< 20 Hz) zu einer quantitativ häufigeren Schwellwertüberschreitung und damit zu einer ausgelösten Muskelkontraktion führen (Abb. 7). Dies ist vor allem dahingehend interessant, dass die sich bei Parkinson-Patienten zunehmend einstellende Inaktivität zu einer Faserumwandlung von slow-twitch (ST)-Muskelfasern hin zu fast-twitch (FT)- Muskelfasern führt (OTIS, ROY, EDGERTON & TALMADGE, 2004), welche die Erregungsschwelle erhöht und in Folge dessen die Gefahr einer potentiell nicht überschwellig werdenden kortikalen Reizsetzung besteht.

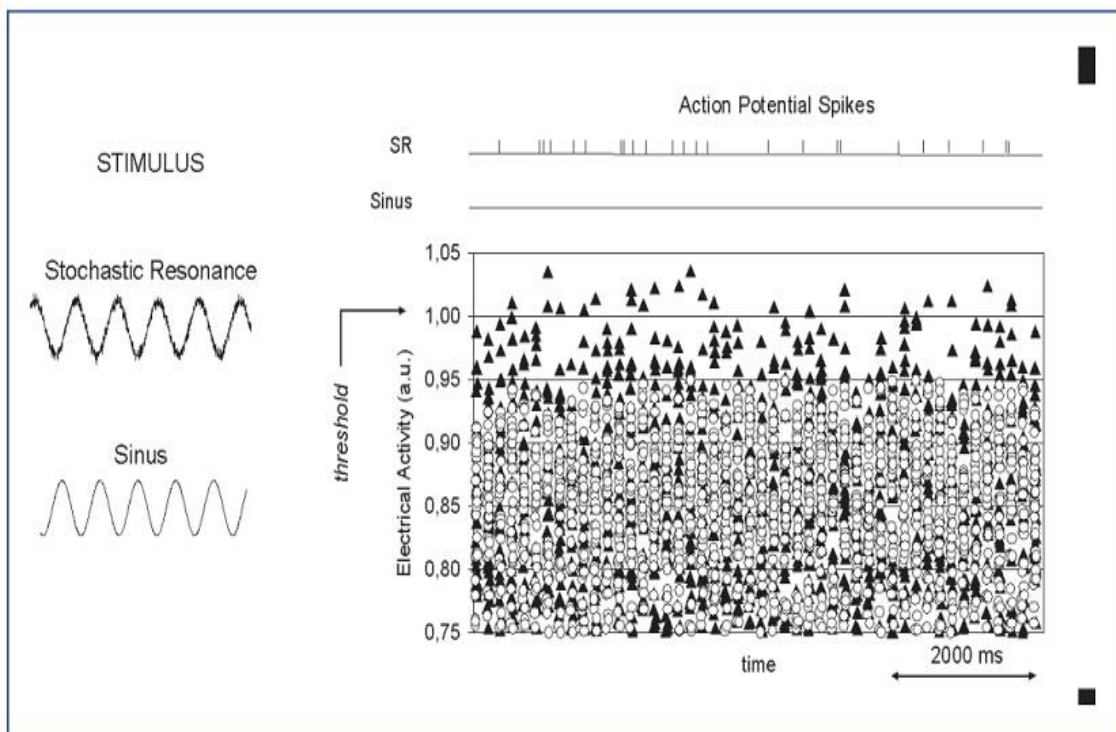


Abbildung 7: Modell der Schwellüberschreitung durch die stochastische Resonanz (HAAS et al., 2006).

Durch die reflektorische Verschaltung im Sinne eines Aktion-Reaktion-Gefüges ist es auch nicht mehr erforderlich, dass die dieser Therapieform zugeführten Personen dazu in der Lage sind, repetitive Muskelkontraktionen und damit Bewegungen selbstinitiiert ausführen zu können, was diese Therapieform vor allem für bereits in ihrer Motorik eingeschränkte Personen interessant macht (Theorie des *Bypassing*²⁸). Im Gegensatz zu weiteren extern initiierten Kontraktionsmechanismen (bspw. Elektrostimulation) besteht ein nicht unbedeutender positiver Effekt der SRT in der Einbeziehung der afferenten Signalverarbeitungen. Diesbezüglich ist davon auszugehen, dass, durch die wenn auch nur reflektorische Verarbeitung der applizierten Vibrationen, eine verbesserte afferente Integration und Verarbeitung von Reizimpulsen zu einer auch über längeren Zeitraum positive Anpassung des Organismus führt.

Dass biopositive Anpassungen durch stochastische Vibrationen nicht nur auf Reflexmechanismen sowie Anpassungen der peripheren Reizwahrnehmung und Weiterverarbeitung beruhen, zeigt eine Beobachtung von FREYTAG (2006). Hierbei wurde in einer Versuchsdurchführung die Erkenntnis gewonnen, dass nicht nur extern ausgelöste reflektorische Kontraktionen der distalen unteren Extremitäten Folge der Anwendung der SRT sein können, sondern auch intern initiierte Bewegungsabläufe harmonischer ausgeführt werden können. Dies zeigte sich in der Untersuchung durch die deutliche Harmonisierung des Schriftbildes, welches durch eine Verbesserung des Zeichnens einfacher Muster erkennbar war. Diese Entdeckungen lassen einen auch zentral wirksamen Anpassungsmechanismus des Organismus durch die SRT vermuten, welcher nach Meinung von HAAS et al. (2006a/b) u. a. auf der durch die SRT ausgelösten Freisetzung neurotropher Faktoren beruhen könnte²⁹.

²⁸ Die Umgehung selbst initiiertes Bewegungsabläufe durch eine Aktivierung höherer zerebraler Strukturen wird als *Bypassing* bezeichnet und stellt eine in der Neurorehabilitation wichtige Methode in der Aktivierung nicht willentlich ansteuerbarer Körperpartien dar.

²⁹ Dies ist ein häufig propagierter Erklärungsansatz, der jedoch erst mit dieser Arbeit einer wissenschaftlichen Untersuchung unterzogen wird.

2.3.2 SRT in der praktischen therapeutischen Anwendung

Bereits existierende Studien zur Anwendung und nachfolgenden Wirkungsüberprüfung der SRT zeigen ein breites Spektrum untersuchter Outcome-Parameter, was mitunter der multidisziplinären Betrachtung der stochastischen Resonanz geschuldet ist. Auch innerhalb einzelner Teildisziplinen – bspw. der Sportwissenschaft und Medizin – existieren unterschiedliche Betrachtungsebenen der SRT (Effekte auf das kardiovaskuläre-, respiratorische-, endokrine-, metabolische-, motorische- bzw. zentralnervöse System), welche durch zusätzlich heterogene Untersuchungspopulationen einen zunächst nur allgemeingültigen Überblick über den Outcome der Therapie geben. Eine kontextuell der bewegungstherapeutischen Betrachtung zuzuordnende Untersuchung bereits durchgeführter SRT-Interventionsstudien deutet jedoch auf eine tendenziell wirkungsvolle Anwendung dieser Therapiemethode hin, wobei die Effekte stark von der Probandenpopulation und dem zu messenden Outcome-Parameter abhängig sind. Zudem muss bei der Betrachtung von Interventionseffekten zwischen *ad-hoc* und *Langzeiteffekten* unterschieden werden.

Eine Untersuchung von DITTRICH, EICHNER, SCHMIDTBLEICHER und BEYER (2012) konnte bei Senioren eine gesteigerte Rumpfkraft in Flexion und Extension – einhergehend mit einer Verminderung der muskulären Dysbalancen beider Muskelgruppen – als auch eine verbesserte Gleichgewichts- und Reaktionsfähigkeit durch die SRT aufzeigen. ROGAN, HILIKER, SCHMID und RADLINGER (2012) konnten dagegen ebenfalls bei Senioren ähnlichen Alters keine signifikanten Veränderungen der Leistung im freien Aufstehen von einem Stuhl nachweisen. Positive, aber ebenfalls nicht signifikante Ergebnisse, ergaben sich auch in einer Folgeuntersuchung mit Betrachtung posturaler Gleichgewichtsparameter und dem erweiterten TUG-Test (ROGAN et al., 2015). ELFERING, ARNOLD, SCHADE, BURGER und RADLINGER (2013) untersuchten die Effekte der SRT hinsichtlich der Reduktion von Rückenschmerzen und der Balancefähigkeit. Nach einem 4-wöchigen Training konnte sowohl eine Reduktion der Rückenschmerzen als auch eine Verbesserung der Balancefähigkeit festgestellt werden. Limitierend ist innerhalb der durchgeführten Studie jedoch die Tatsache, dass der Parameter Rückenschmerzen in

Form eines Fragebogens erhoben wurde und nur dann von einer Reduktion der Rückenschmerzen berichtet werden konnte, wenn diese in den letzten vier Wochen vor der Intervention aufgetreten sind, so dass eine Verbesserung dieser Symptomatik auch unabhängig von der SRT hätte eintreten können³⁰. Hinsichtlich einer an Multipler Sklerose erkrankten Probandengruppe konnten SCHUHFRIED, MITTERMAIER, JOVANOVIC, PIEBER und PATERNOSTRO-SLUGA (2005) eine im Vergleich zu einer Placeboanwendung tendenziell bessere Wirksamkeit der SRT-Anwendung auf das dynamische Gleichgewicht und den TUG-Test feststellen, wobei auch diese Studie – bis auf den TUG-Test nach einer Woche – für die Parameter posturale Stabilität (Posturographie) und den Functional-Reach-Test keine signifikanten Gruppenunterschiede identifizieren konnte.

Eine spezifische Betrachtung von Parkinson-Patienten zeigt weiterführend wiederum tendenziell positive Effekte der SRT. HAAS et al. (2006b) untersuchten die Auswirkungen der SRT auf die motorischen Parameter im UPDRS III in einem Cross-over-Design, innerhalb welchem die Probanden entweder zunächst die Intervention mit nachfolgender Ruhephase (Kontrollgruppe) durchliefen, oder Gleiches in umgekehrter Reihenfolge absolvierten. Zum einen konnte durch dieses Studiendesign dargestellt werden, dass der verblindet gemessene UPDRS III durch die SRT-Intervention eine signifikante Verbesserung aufzeigen konnte, zum anderen war durch die – zumindest bei einer Gruppe – gegebenen Ruhephase nach der SRT-Intervention mit anschließender erneuter Messung des UPDRS III eine – wenn auch auf eine kurze Zeitdauer (ca. 60 min) begrenzte – follow-up-Messung möglich. Diese konnte aufzeigen, dass die Effekte der SRT-Intervention auch über diesen Zeitraum weiter anhalten. GAßNER, JANZEN, SCHWIRTZ und JANSEN (2014) identifizierten in einer Längsschnittstudie mit Parkinson-Patienten signifikante Effekte der SRT auf unterschiedliche Gang- und Gleichgewichtsparameter, welche jedoch – bis auf den Functional-Reach-Test und den TUG-Test – auch in der Sham-Gruppe eine signifikante Verbesserung gezeigt haben. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen KAUT, BRENIG, MAREK, ALLERT und WÜLLNER (2016), welche ebenfalls bei Parkinson-Patienten zwar allgemein positive Effekte

³⁰ Die Studie wurde zwar in einem randomisierten Cross-over-Design durchgeführt, jedoch finden sich keine Angaben über die Verteilung der Probanden, die vier Wochen vor der Experimental- bzw. Kontrollphase Rückenschmerzen aufwiesen.

hinsichtlich motorischer Parameter (u.a TUG, Posturographie) und dem UPDRS III durch die SRT aufzeigen konnten, diese jedoch bis auf die posturale Stabilität (Posturographie) keinen Effekt im Gruppenvergleich mit der Sham-Intervention zeigen konnten. Bezüglich des *ad-hoc*-Effekts konnte TURBANSKI (2005) nachweisen, dass die SRT zu einer Verbesserung der posturalen Stabilität führt und sich diese Effekte von der Kontrollgruppe signifikant unterscheiden. Anzumerken bleibt jedoch, dass der Gruppenunterschied lediglich unter erschwerten Bedingungen in Schrittstellung nachzuweisen war, eine parallele Fußstellung dagegen im Gruppenvergleich zu keinen signifikanten Verbesserungen geführt hat. Wiederum HAAS, SCHULZE-CLEVEN, TURBANSKI und SCHMIDTBLEICHER (2007) untersuchten die SRT auf die Reproduktion von Winkelstellungen im Kniegelenk als indirekten Parameter propriozeptiver und sensorischer Leistungsfähigkeit. Die im pre-post-Testdesign verglichenen Winkelreproduktionen durch ein digitales Goniometer konnten jedoch weder bei der Experimental- noch bei der Kontrollgruppe signifikante Veränderungen zeigen.

Eine limitierende Einschränkung der vorliegenden Studien zur Wirkungsüberprüfung der SRT besteht – bis auf wenige Ausnahmen – in den meist *ad-hoc* gemessenen Veränderungen unterschiedlicher motorischer Parameter. Hinsichtlich präventiver Effekte durch die SRT ist jedoch auch die Fragestellung nach überdauernden positiven Effekten elementar. Interessant ist demnach, ob nach einer Anwendung der SRT die positiven *ad-hoc* gemessenen Effekte auch über einen längeren Zeitraum manifest bleiben und somit zu einer auch im Alltag bemerkbaren Verbesserung führen. Festzuhalten bleibt, dass zur Wirkung der SRT divergierende Studienergebnisse vorliegen, welche sich neben grundlegend unterscheidenden Probandengruppen³¹ auch durch die in den Studien unterschiedlichen Reizapplikationen ergeben können.

³¹ Gesunde vs. erkrankte Probanden bzw. Vergleich von Probanden mit unterschiedlichen Erkrankungen und dementsprechend unterschiedlichen primären Symptomatiken.

2.4 Blutflussrestriktion

„*The adaption of skeletal muscles is specific to the type of exercise*“ (SUMIDE, SAKURABA, SAWAKI, OHMURAC & TAMURAD, 2009, S. 107). Trainingswirksame Reize mit dem Ziel der Muskelhypertrophie benötigen primär eine hohe mechanische Belastung, die eine wiederum hohe Spannung auf den Muskel generiert. Neben der mechanischen Belastung kann als sekundärer, die Muskelhypertrophie fördernder Mechanismus, eine hohe metabolische Auslastung gesehen werden (SCHOENFELD, 2013). In der Literatur finden sich als Belastungsnormativa für ein Muskelhypertrophietraining dementsprechend Intensitätsangaben von ca. 70-80% des Einer-Wiederholungs-Maximums (engl.: one-repetition maximum [1RM]) bei 6-12 Wiederholungen mit 2-3 Minuten Pause zwischen den einzelnen Sätzen (KRAEMER & RATAMESS, 2004). Neben den positiven Beeinflussungen des muskulären Systems ergeben sich durch die als submaximal beschriebenen Intensitäten jedoch auch hohe Beanspruchungen des passiven Bewegungsapparates, welche im Allgemeinen zu ebenfalls positiven Anpassungen – bspw. des knöchernen Systems – führen, bei gewissen Subpopulationen bzw. Indikationen jedoch kontraproduktiv sein können. So ist bspw. nach operativen Eingriffen trotz der Zielsetzung eines möglichst schnellen Muskelaufbaus ein Hypertrophietraining mit hohen Gewichten untersagt, um den nach der Operation noch geschwächten passiven Bewegungsapparat nicht zu überlasten. Auch bei älteren Personen kann ein als wünschenswert anzusehendes Hypertrophietraining zur Aufrechterhaltung der Vitalität aufgrund von im Alter auftretenden Begleiterkrankungen (bspw. Arthrose) nur bedingt durchgeführt werden. Demnach besteht in der Praxis vielfach die Problematik, dass Personen, welche von einem Hypertrophietraining profitieren würden, nicht einem solchen zugeführt werden können. Auch bezüglich an Morbus Parkinson erkrankter Personen lässt sich dieses Dilemma erkennen. Ein Training mit höheren Intensitäten (Hypertrophietraining) wird trotz der damit einhergehenden geringeren Wiederholungszahl bei diesen Patienten oft vermieden, was neben der teils unbegründeten Befürchtung einer Überlastung dieser Patienten durch das medizinische und therapeutische Fachpersonal auch durch die Zurückhaltung der Patienten selbst aufgrund häufig mangelnder Aufklärung resultiert. Im Umkehrschluss wird ein Krafttraining mit Parkinson-Patienten tendenziell mit

höheren Wiederholungszahlen bei dann geringeren Intensitäten durchgeführt, welche für eine Muskelhypertrophie jedoch als zu gering angesehen werden müssen. Wenn auch ein Krafttraining mit Parkinson-Patienten tendenziell im Hypertrophiebereich durchgeführt werden sollte, und dies von fachkundigen Trainern und Medizinern auch gemacht wird (ROEDER et al., 2015; SALTYCHEV et al., 2016), kann – im Vergleich zum Hypertrophietraining jedoch mit reduzierten Effekten – beim Vorliegen von Kontraindikationen auch ein im Kraftausdauerbereich durchgeführtes Training zum Erreichen positiver Anpassungen der Muskelmasse und Muskelkraft genutzt werden. Interessant sind diesbezüglich Studien der jüngeren Vergangenheit, die zeigen, dass ein Training mit niedrigen Intensitäten dann zu einem Hypertrophieeffekt führen kann, wenn die trainierten Extremitäten in ihrem Blutfluss gehemmt werden (Übersicht in POPE, WILLARDSON & SCHOENFELD, 2013).

Bekannt geworden ist die als Okklusionstraining bzw. Blutflussrestriktions-Training (engl.: *blood-flow-restriction training* [BFR-Training])³² beschriebene Trainingsmethode durch YOSHIAKI SATO, der als Zufallsbeobachtung die beim Meditieren – ähnlich wie beim Krafttraining – angeschwollene Wadenmuskulatur bemerkte und den Ursprung dieses Aufschwemmeffekts (*cell swelling*) in der durch die Meditationsstellung im Blutfluss gehemmten Muskulatur gesehen hat. Im Rahmen einer wissenschaftlichen Betrachtung dieses Effekts untersuchte SATO dieses Phänomen und entwickelte in der Folge eine Apparatur zur genauen Druckapplikation mit parallelem Monitoring. In westlichen Gefilden wird das in den letzten Jahren vermehrt der wissenschaftlichen Prüfung unterzogene Training unter Blutflussrestriktion durch das Anbringen von Binden oder Manschetten (Blutdruckmanschetten) herbeigeführt. Die durch die Manschetten applizierte Hemmung des Blutflusses wird dabei als Blutflussrestriktion bzw. Okklusion³³ bezeichnet und grenzt sich von der Ischämie³⁴ dahingehend ab, dass bei der Blutflussrestriktion bzw. Okklusion lediglich der venöse Rückfluss unterbunden/gehemmt ist, der arterielle Zufluss jedoch weiterhin

³² Im weiteren Verlauf sind Blutflussrestriktion und Okklusion bzw. Okklusionstraining und BFR-Training gleichbedeutend.

³³ Okklusion beschreibt im medizinischen Kontext den Verschluss von Organen, Gefäßen und anderen Körperpartien.

³⁴ Ischämie beschreibt eine verminderte oder gänzlich unterbundene Sauerstoffversorgung von Organen, Gefäßen und anderen Körperpartien durch eine verminderte oder gänzlich unterbundene arterielle Versorgung.

aufrechterhalten bleibt. Innerhalb der Beschreibungen des BFR-Trainings herrschen unterschiedliche Theorien über den Grad des Verschlusses des venösen Rückflusses, wobei einige Autoren dann von Blutflussrestriktion sprechen, wenn der venöse Blutfluss gänzlich unterbunden ist (u. a. LAURENTINO et al., 2012). Andere Autoren beschreiben die Blutflussrestriktion dagegen lediglich als Hemmung des venösen Rückflusses, so dass es zwar zu einem Blutstau in den Gefäßen kommt (engl.: *blood pooling*), ein kontinuierlicher Rückfluss jedoch weiterhin gegeben ist (ABE, KEARNS & SATO, 2006). Durch das Abbinden der Extremitäten mit gleichzeitigem Verschluss/Hemmung der venösen Gefäße wird durch das BFR-Training eine künstlich herbeigeführte Veränderung des biochemischen Milieus provoziert (genauere Erläuterung unter 2.4.1), welche das Training allgemein erschwert. Dass durch das BFR-Training verfolgte Ziel der Muskelhypertrophie kann dadurch mit einer deutlich geringeren prozentualen Auslastung des 1RM realisiert werden. So geben u. a. ELLEFSEN et al. (2015), FAHS et al. (2015), SUMIDE et al. (2009) und WERNBOM et al. (2013) Intensitätsbereiche von 20-30%, sowie TAKARADA, SATO und ISHII (2002) Werte von 50% des 1RM an. Das BFR-Training kann somit als niederintensive Trainingsmethode beschrieben werden.

2.4.1 Physiologische Grundlagen

„Blut ist ein ganz besonderer Saft“, dies ließ JOHANN WOLFGANG VON GOETHE durch Mephistopheles bereits 1808 kundtun (1808; zitiert nach SCHEITHAUBER, 1981, Vers 1740). Auch innerhalb des BFR-Trainings spielt das menschliche Blut eine besondere Rolle, sollen durch den verminderten Blutfluss doch die angestrebten positiven Effekte des BFR-Trainings erzielt werden. Grundlegend besteht Blut aus flüssigen und festen Bestandteilen und wird aufgrund seiner Bedeutung für den gesamten Organismus mitunter sogar als flüssiges Organ beschrieben (HOLLMANN & STRÜDER, 2009). Unter anderem durch die Fähigkeit Sauerstoff zu binden und diesen an nahezu jeden Bestimmungsort zu transportieren, ist das menschliche Blut das wichtigste Transportmedium im Stoffwechsel. Sauerstoffangereichertes Blut wird dabei

durch das arterielle System³⁵ zu den Zielorganen bzw. Zielzellen transportiert, gibt dort den Sauerstoff ab, nimmt Stoffwechselendprodukte auf und führt diese über das venöse System zurück zum Herzen, von welchem aus das Blut in den Lungenkreislauf überführt und das sauerstoffarme Blut wieder mit Sauerstoff angereichert wird. Insgesamt besitzt der Mensch ca. 4-6 Liter Blut³⁶ (HOLLMANN & STRÜDER, 2009), so dass bei einem Herzminutenvolumen in Ruhe von 5-6 Liter pro Minute (l/min) (APPELL et al.; zitiert nach ROST, 2001) das Blut in diesem Zeitraum ca. einmal durch den Körper- und Lungenkreislauf transportiert wird. Unter körperlicher Aktivität mit Werten des Herzminutenvolumens von ca. 20-45 l/min (APPELL et al.; zitiert nach ROST, 2001; HOLLMANN & STRÜDER, 2009) ist dagegen das ca. fünf- bis zehnfache Durchlaufen des Blutes durch den Körper notwendig, um weiter für eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu sorgen. Der dafür benötigte Druck (Blutdruck) wird vom Körper durch eine Erhöhung des Schlagvolumens des Herzens hervorgerufen. Der bei einem BFR-Training zusätzlich künstlich herbeigeführte Druck auf das Gewebe sorgt dabei jedoch dafür, dass der ungehinderte Rückfluss des venösen Blutes zum Herzen trotz des während körperlicher Aktivität ansteigenden Blutdrucks nicht bzw. nur eingeschränkt möglich ist und sich im venösen System somit ein Rückstau des sauerstoffarmen Blutes und dadurch eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung einstellt (*blood pooling*). Grundlegend basiert das BFR-Training auf physiologischen Eigenschaften, welche sich auch während eines herkömmlichen Krafttrainings einstellen. Hierbei wird unter hohen Lasten – welche wie beschrieben für ein Hypertrophietraining nötig sind – ein Eigendruck durch die involvierte und angespannte Muskulatur hervorgerufen, so dass sich auch unter diesen Umständen physiologische Okklusions- bzw. Ischämiebedingungen einstellen. Im Gegensatz zum BFR-Training, bei welchem der Druck dauerhaft appliziert wird, kommt es bei dynamischer Arbeitsweise der Muskulatur jedoch nur temporär zu einer physiologischen Blutflussrestriktion. Diese stellt sich während der konzentrischen Kontraktionsphase der Muskulatur ein, wohingegen während der exzentrischen Phase der Druck auf das Gewebe reduziert ist und ein Durchströmen des Gewebes mit Blut wieder möglich ist.

³⁵ Dies bezieht sich auf den großen Körperkreislauf, wohlwissend, dass im Lungenkreislauf das venöse System das sauerstoffreiche Blut zum Herzen führt.

³⁶ Frauen zwischen 4-4,5 Liter und Männer zwischen 5-6 Liter.

Grundlegend basiert die Theorie einer möglichen Massen- und Kraftzunahme bzw. generellen Leistungssteigerung der Muskulatur beim BFR-Training auf einer sich einstellenden partiellen Sauerstoffunterversorgung und daraus resultierend auf der eingangs beschriebenen metabolischen Auslastung, welche mit einer Anhäufung von Metaboliten wie Laktat und Wasserstoff (H^+)-Ionen einhergeht. Wurde lange Zeit angenommen, dass Laktat ein Stoffwechselprodukt mit lediglich negativen Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit ist, wird dieser Grundgedanke heute differenzierter betrachtet. So konnte nachgewiesen werden, dass Laktat auch während körperlicher Belastung eine funktionelle Bedeutung bei der Aufrechterhaltung der Leistungsfähigkeit besitzt sowie darüber hinaus bedeutende positive Effekte im Anpassungsprozess des Organismus nach einer sportlichen Aktivität einnimmt (WAHL, BLOCH & MESTER, 2009). Demnach wird Laktat die Rolle eines Signaltransduktors zugewiesen, welcher wiederum Kaskaden weiterer Reaktionsschritte initiiert sowie als Messenger-Protein zusammen mit H^+ - Ionen als einflussnehmender Faktor u. a. im hormonellen System eine vermehrte Hormonantwort bewirkt (G. A. BROOKS, T. G. BROOKS & S. BROOKS, 2008; WAHL et al., 2009). Hinsichtlich des hormonellen Systems konnten ELLEFSEN et al. (2015) und TAKARADA et al. (2000) unter Blutflussrestriktion einen signifikanten Anstieg des somatotropen Hormons (GH)³⁷ feststellen, welches einen wichtigen Faktor für die einem Krafttraining nachgeschalteten biopositiven Anpassungen darstellt (KRAEMER & RATAMESS, 2004). Bezüglich des IGF-I, der bekanntermaßen eine Schlüsselrolle innerhalb der biomolekularen Signalkaskade im Hypertrophieprozess der Muskelzelle einnimmt, herrscht Uneinigkeit. Nach TAKANO et al. (2005) kommt es zu einem Anstieg des IGF-I, der nach JENSEN, PALOMBO, NIEDERBERGER, TURCOTTE und KELLY et al. (2016) jedoch nicht nachgewiesen werden konnte. Dies könnte jedoch an der bei JENSEN et al. (2016) untersuchten Probandenpopulation (Militärkämpfer) liegen, für welche – im Gegensatz zu den bei TAKANO et al. (2005) untersuchten, als nicht regelmäßig sporttreibend beschriebene Probanden – die Trainingseinheit unter Blutflussrestriktion als zu niederintensiv anzusehen ist. Weiter konnten FRY et al. (2010) für den ebenfalls im Hypertrophieprozess als Prädiktor geltenden mammalian target of rapamycin complex

³⁷ Das somatotrope Hormon besitzt viele Synonyme, wird im internationalen Sprachgebrauch aber meist als growth hormon bzw. human growth hormon betitelt, so dass im weiteren Verlauf die internationale Abkürzung GH Verwendung findet.

(mTORC) eine positive Beeinflussung durch ein BFR-Training nachweisen. Forschungsarbeiten von LAURENTINO et al. (2012) deuten zudem darauf hin, dass ein unter Blutflussrestriktion durchgeführtes Training zu einer reduzierten Expression der Myostatin-mRNA sowie weiterer regulatorischer Wachstumsfaktoren führt. Dieses Erkenntnis ist dahingehend interessant, als Myostatin u. a. eine das Muskelwachstum blockierende Wirkung vermittelt. Ein reduzierter Myostatingehalt geht somit mit einer tendenziell erhöhten Muskelhypertrophie einher (Abb. 8).

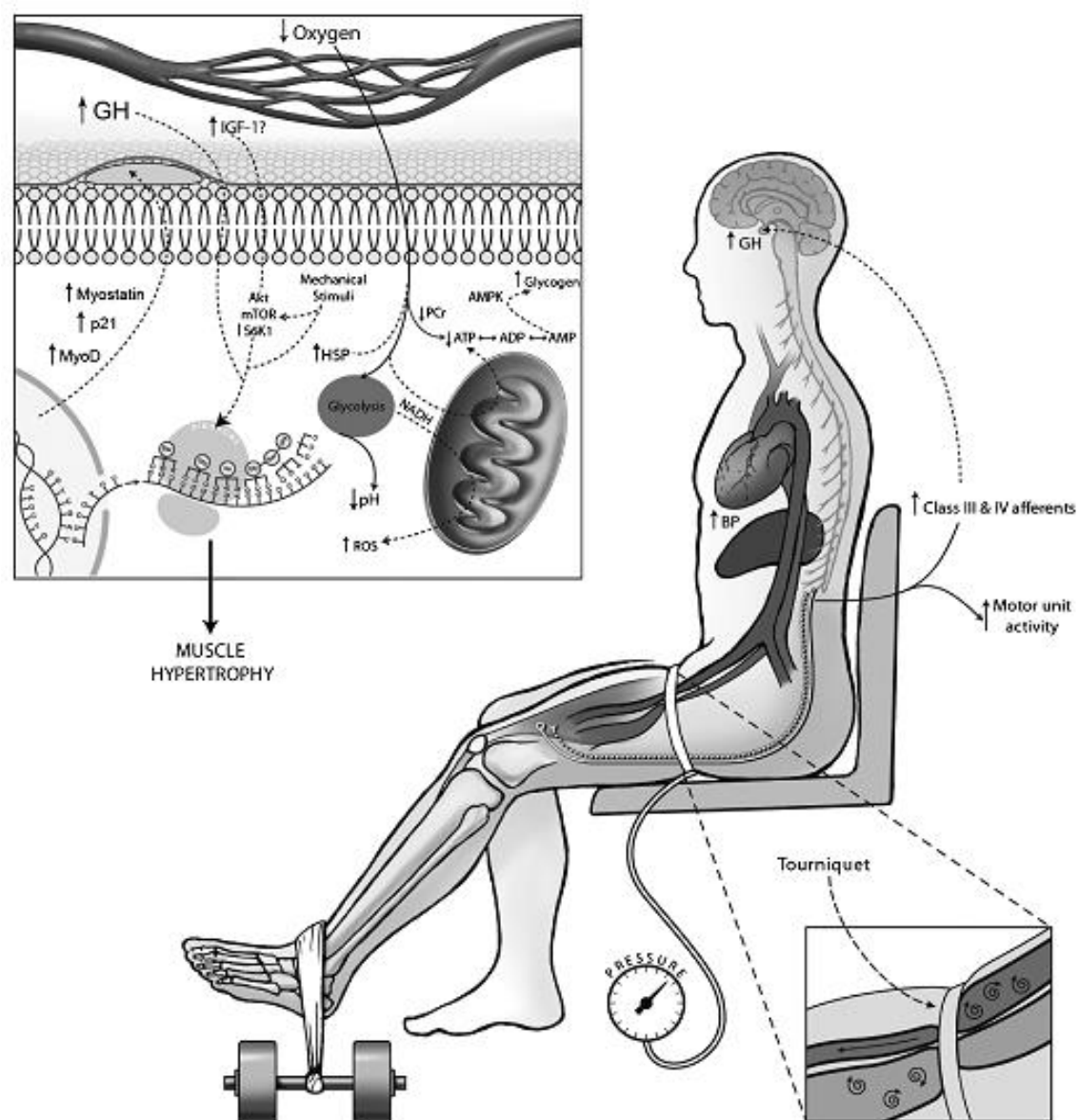


Abbildung 8: Übersicht über die physiologischen Reaktionen des Organismus auf eine Blutflussrestriktion (MANINI & CLARK, 2009)

Durch die hypoxischen Bedingungen im Zellgewebe kommt es zudem zu einer schnelleren Ermüdung der auf Sauerstoff angewiesenen und bei niedrigen Intensitäten vermehrt involvierten ST-Muskelfasern. Aufgrund der schnelleren Ermüdung der ST-Muskelfasern wird davon ausgegangen, dass innerhalb des BFR-Trainings die ohne das ausreichende Vorhandensein von Sauerstoff gut arbeitenden FT- Muskelfasern vermehrt aktiviert werden, so dass im Vergleich zu einer Belastung ohne Blutflussrestriktion beim BFR-Training ein höherer Prozentsatz von FT-Muskelfasern rekrutiert werden kann (LOENNEKE, FAHS, ROSSOW, ABE & BEMBEN, 2012a; PEARSON & HUSSAIN, 2015), die ein höheres Hypertrophie- und darüber hinaus ein höheres Kraftentfaltungspotential gegen höhere Lasten aufweisen.

Darüber hinaus führt eine Blutflussrestriktion ganz pragmatisch gesehen zu einer Ansammlung von angestautem Blut im Gewebe, durch welches es in Folge zu einer Dehnung der Zellwände und somit zu einer Spannung auf der Membran kommt. Nach Beendigung der Blutflussrestriktion reagiert der Körper mit einer Überkompensation, so dass sich eine Hyperämie³⁸ im Gewebe einstellt, welche wiederum eine intrazelluläre Schwellung (*cell swelling*) generiert. Diese auf das Gewebe und Zytoskelett wirkenden Kräfte werden mit einer gesteigerten Proteinbiosynthese, einem vermehrten Einwandern von Satellitenzellen, sowie wiederum einer erhöhten Expression von Wachstumsfaktoren in Verbindung gebracht (WERNBOM et al., 2013).

Bezüglich des BFR-Trainings fasst MEYER (2006) zusammen: „...*the enhance response to ischemic training suggests that intracellular metabolic changes may be an important signal for hypertrophy*“³⁹ (S. 1443). Somit basiert das BFR-Training – im Gegensatz zum klassischen Hypertrophietraining – primär auf der metabolischen Belastung und den sich aus dieser ergebenden biopositiven Anpassungen des Organismus. Als Regelmechanismen der Anpassungen an ein unter Blutflussrestriktion durchgeführtes Training können zusammengefasst endokrine, metabolische, neuronale und mechanische Erklärungsansätze beschrieben werden, welche sich durch die Akkumulation von Laktat und H⁺-Ionen, einer vermehrten Expression von Wachstumshormonen bzw. einer Reduktion von Myostatin, eine sich in Richtung der Inanspruchnahme von FT-Muskelfasern verschiebende Muskelfaserrekrutierung, einer

³⁸ Hyperämie beschreibt eine vermehrte Durchblutung eines Gewebes.

³⁹ Meyer verwendet die Begrifflichkeiten *occlusion* und *ischemic* gleichbedeutend.

sich einstellenden Hyperämie und der durch das Anschwellen des Gewebes (*cell swelling*) entstehenden Scherkräfte auszeichnet (Abb. 9).

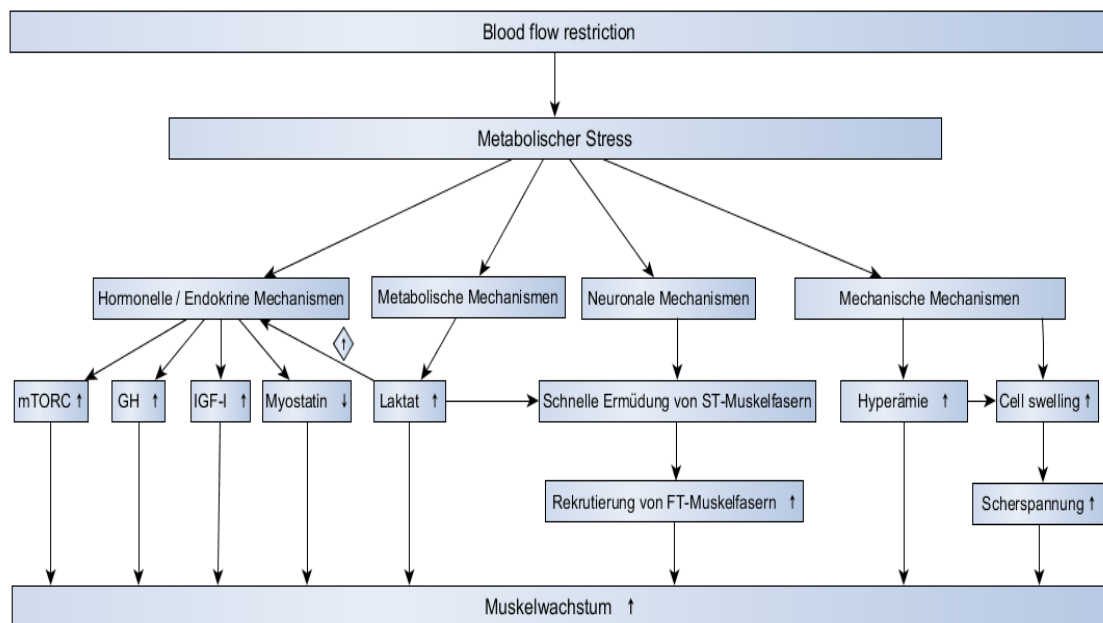


Abbildung 9: Beeinflussung der BFR durch metabolischen Stress bzw. hormonelle/endokrine, metabolische, neuronale und mechanische Mechanismen.

Hinsichtlich einer Gegenüberstellung eines klassischen Hypertrophietrainings und dem BFR-Training stellt wiederum Meyer (2006) zur Diskussion:

There is no doubt that resistance training with restricted flow would amplify high-energy phosphate depletion and lactic acid production compared with training at the same load with normal flow. In fact, insofar as there is a good correlation between high-energy phosphate depletion and acid production vs. load during resistance exercises (20), the recommendation that hypertrophy requires a load 70% of one repetition maximum might just as well be recast as a recommendation that the training must result in substantial anaerobic metabolism (S. 1443).

Diese Aussage beschreibt, dass neben dem primären Einflussfaktor einer durch hohe Gewichte applizierten hohen mechanischen Spannung auf der Muskelfaser eben auch die metabolische Belastung ihren Stellenwert innerhalb der auf muskelphysiologischen Ebene diskutierten positiven Anpassungen an ein Krafttraining innehat. Wenn auch im klassischen Krafttraining von Sportlern bzw. allgemein gesunden Personen weniger

bedeutend, stellt das BFR-Training eine Möglichkeit für jene Personengruppen dar, die aufgrund körperlicher Einschränkungen ein Training mit hohen Intensitäten nicht bewerkstelligen können bzw. dieses kontraproduktiv sein könnte.

2.4.2 Anwendung und Umsetzung des BFR-Trainings

Den angeführten Erläuterungen entsprechend stellt das BFR-Training vor allem für jene Personen eine interessante Trainingsmethode dar, die ein klassisches Hypertrophietraining nicht bzw. kaum umsetzen können. Hinsichtlich der Umsetzung eines BFR-Trainings ist jedoch auch bei diesen Personen keine uneingeschränkte Empfehlung für das BFR-Training auszusprechen. Vielmehr sind auch bei dieser niedrig intensiven Trainingsmethode Kontraindikationen auszuschließen, welche u. a. aus Bluthochdruck, Gerinnungsstörungen des Blutes, Erkrankungen des venösen und arteriellen Gefäßsystems und schweren Herzerkrankungen bestehen (NAKAJIMA et al., 2006). Zudem ist durch das Abbinden der Extremitäten die Applikation einer Blutflussrestriktion auf distale Extremitäten begrenzt, so dass die Methode meist für ein Training der Beine oder Arme Anwendung findet, der venöse Rückfluss des Blutes aus dem Rumpf jedoch nicht durch einen distalen Verschluss der Gefäße verhindert werden kann. Auch ist durch das am Körper anliegende Material zur Druckapplikation oftmals die Bewegungsfähigkeit eingeschränkt, so dass eingelenkige Übungen – bei welchen es zu keinen die Bewegung beeinflussenden Störungen durch das Material kommt – zu empfehlen sind, wobei aus Praxis und Wissenschaft im Hinblick auf einen langfristigen Anpassungsmechanismus eine eindeutige Tendenz zu einem größeren Benefit von mehrgelenkigen gegenüber eingelenkigen Übungen besteht (KRAEMER & RATAMESS, 2004). Einen großen Einfluss auf eine mögliche Irritation durch das zum Abbinden verwendete Material hat dieses selbst. Grundlegend können hierfür Blutdruckmanschetten, elastische Bänder (bspw. Kniebandagen) oder der vom eingangs erwähnten SATO entwickelte *KAATSU-Master* verwendet werden. Allen genannten Möglichkeiten gleich ist die Applikation eines hohen Drucks auf das Gewebe mit daraus resultierender Blutflussrestriktion. Der *KAATSU-Master* verwendet für diesen Zweck pneumatisch befüllbare Manschetten, die durch ein kontinuierliches Monitoring des Blutdrucks des Trainierenden einen den Gegebenheiten angepassten externen Druck

auf das Gewebe mit gleichbleibendem venösem Verschluss applizieren. Blutdruckmanschetten, als weitere Möglichkeit, bieten – dem *KAATSU-Master* ähnlich – eine visuell zu überwachende Druckeinstellung, wobei bei dieser Anwendung eine kontinuierliche Überwachung des aktuellen Blutdrucks des Trainierenden nicht gegeben werden kann. Der Grund, warum in nahezu allen Studien zum BFR-Training trotzdem auf Blutdruckmanschetten zurückgegriffen wird, ist wohl der doch deutliche Kostenunterschied von ca. 50 € für eine Blutdruckmanschette und 7.150 € für das *KAATSU-Master*-Paket. Das zudem mögliche Abbinden der Extremitäten mit elastischen Bändern (bspw. Kniebandagen) ist die wohl am einfachsten umzusetzende Alternative, ermöglicht jedoch weder die Realtime-Erfassung des Blutdrucks des Trainierenden, noch die des applizierten Drucks. Unabhängig des verwendeten Materials sollte bei der Anwendung des BFR-Trainings immer darauf geachtet werden, dass der arterielle Blutfluss während des Trainings – und demnach auch in den Pausen zwischen den Sätzen – stetig aufrechterhalten bleibt. Dies kann sehr einfach über das Ertasten des Pulses proximal der abgebundenen Körperpartie geschehen. Zudem ist es bei entsprechendem Vorhandensein des Equipments möglich, via Ultraschalluntersuchung den für den kompletten arteriellen Verschluss nötigen Druck auf das Gewebe zu identifizieren, um davon ausgehend einen prozentualen Anteil (ca. 50-80%) im Training zu applizieren (LAURENTINO et al., 2012). Dieses Vorgehen lässt dann auch die einfachen Kniebandagen zu einer adäquaten Möglichkeit werden, und zwar dann, wenn vorab unter sonographischer Kontrolle die für eine Blutflussrestriktion nötige Umwicklung der Extremität mit den Bandagen erfasst wird (persönliche Mitteilung: DR. DR. M. BEHRINGER, 05.09.2015). Hinsichtlich der Belastungsnormativa werden in den meisten Studien Wiederholungszahlen von 15-20 Wdh. mit einer Pausendauer von meist 0,5-1 Minute und Intensitäten zwischen 20-50% des 1RM angegeben (u. a. ELLEFSEN et al., 2015; LAURENTINO et al., 2012; LOENNEKE et al., 2016; TAKARADA et al., 2002), so dass diese Form des Trainings ähnliche Belastungsnormativa wie das als Kraftausdauertraining beschriebene Krafttraining aufweist (KRAEMER & RATAMESS, 2004; SCHOENFELD, 2013). Gerade die kurze Pausendauer kann als wichtige einzuhaltende Belastungsgröße angesehen werden, da das BFR-Training – wie unter 2.4.1 aufgeführt – vor allem über die hohe metabolische Auslastung eine positive Anpassung des Organismus erzielt (DE FREITAS, GEROSA-NETO, ZANCHI, LIRA & ROSSI, 2017). Die in einer ersten

Betrachtung des BFR-Trainings naheliegende Frage nach Nebenwirkungen bzw. Komplikationen durch das Unterbinden des venösen Blutflusses wurden von NAKAJIMA et al. (2006) in einer umfangreichen Datenerhebung mit 12.641 Personen untersucht. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Komplikationsrate wirklich gesundheitsgefährdender Nebenwirkungen im marginalen prozentualen Bereich liegt. Lediglich das Auftreten von Blutergüssen konnte mit ca. 13% als häufige Nebenwirkung aufgezeigt werden. Eine genauere Betrachtung, bei welcher Anwendung des BFR-Trainings es zu diesen Nebenwirkungen gekommen ist, zeigt, dass 67% der Fälle bei gesunden Personen im Fitnessstudio aufgetreten sind, so dass – im Gegensatz zu den auch der Betrachtung unterzogenen medizinischen Einrichtungen – zumindest die Vermutung naheliegt, dass das Training unter Blutflussrestriktion im Fitnessstudio unter verstärkten Blutflussrestriktion ausgeführt wurde und moderatere Druckapplikationen das Auftreten von Nebenwirkungen reduzieren könnten.

3 Fragestellungen und Hypothesen

Anhand der gesichteten wissenschaftlichen Arbeiten bzw. dem verschriftlichten theoretischen Grundlagenkonstrukt gehen folgende Feststellungen hervor: **a.)** Personen mit Morbus Parkinson weisen einen im Vergleich zu gleichaltrigen Normalpersonen reduzierten BDNF-Gehalt auf; **b.)** Personen mit Morbus Parkinson zeigen mit fortlaufendem Krankheitsverlauf nachlassende motorische Fähigkeiten auf; **c.)** Die SRT zeigt bei Personen mit Morbus Parkinson gute Ergebnisse hinsichtlich parkinsonspezifischer Symptome (bspw. Rigor, Tremor) und koordinativer Parameter; **d.)** Ein Training unter Blutflussrestriktion bei niedrig intensiver Belastung (20-50% des 1RM) kann unter bestimmten Umständen (beim Vorliegen von Kontraindikationen / geringer körperlicher Belastbarkeit bzw. allgemein eingeschränkter Vitalität) möglicherweise als temporäre Maßnahme zum Aufbau bzw. Erhalt muskulärer Ressourcen beitragen und könnte demnach bei Personen mit Morbus Parkinson den Benefit trainingstherapeutischer Maßnahmen erhöhen.

Die Zielsetzungen und damit Fragestellungen der vorliegenden Arbeit gliedern sich im Folgenden in zwei Kernfragen:

1. Führt die SRT (mit und ohne zusätzlicher Blutflussrestriktion)⁴⁰ *kurzfristig* zu einer Beeinflussung des BDNF (*Primärfragestellung*)?
2. Führt die SRT* bzw. SRT*+BFR nach einer achtwöchigen Trainingsintervention *langfristig* zu einer Beeinflussung motorischer Parameter (*Sekundärfragestellung*)?

Die beiden Fragestellungen unterscheiden sich demnach in der Untersuchung eines kurzfristigen *ad-hoc*-Effekts bzw. eines sich nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum womöglich einstellenden *Langzeiteffekts* durch die SRT* und SRT*+BFR. Dies ist dahingehend interessant, dass eine mögliche Beeinflussung des BDNF zunächst lediglich die Veränderung eines Parameters im Blutbild darstellt, dies jedoch – wenn auch der dargestellten theoretischen Betrachtung der Wirkmechanismen

⁴⁰ Im Folgenden wird die alleinige SRT-Intervention als SRT* und die SRT-Intervention mit zusätzlicher Blutflussrestriktion als SRT*+BFR bezeichnet.

des BDNF folgend damit einher eine positive Beeinflussung neuroanatomischer Strukturen und neurophysiologischer Prozesse initiiert werden könnte – nicht gleichbedeutend mit einer funktionellen Veränderung motorischer Parameter sein muss.

Die detaillierten Hypothesen zur Primärfragestellung (1) lauten wie folgt:

Intragruppenvergleich:

H_{1a}: Die SRT* führt zu einer Beeinflussung des BDNF.

H_{0a}: Die SRT* führt nicht zu einer Beeinflussung des BDNF.

H_{1b}: Die SRT*+BFR führt zu einer Beeinflussung des BDNF.

H_{0b}: Die Die SRT*+BFR führt nicht zu einer Beeinflussung des BDNF.

Intergruppenvergleich:

H_{1c}: Die Beeinflussung des BDNF durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich.

H_{0c}: Die Beeinflussung des BDNF durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich nicht.

Die detaillierten Hypothesen zur Sekundärfragestellung (2) lauten wie folgt:

Intragruppenvergleich (isometrische Maximalkraft):

H_{1d}: Die SRT* führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum zu einer Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.

H_{0d}: Die SRT* führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum nicht zu einer Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.

H_{1e}: Die SRT*+BFR führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum zu einer Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.

H_{0e}: Die SRT*+BFR führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum nicht zu einer Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.

Intergruppenvergleich (isometrische Maximalkraft):

- H_{1f}: Die Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum.
- H_{0f}: Die Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich nicht nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum.

Intragruppenvergleich (posturale Stabilität – in Parallelstellung):

- H_{1g}: Die SRT* führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum zu einer Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung.
- H_{0g}: Die SRT* führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum nicht zu einer Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung.
- H_{1h}: Die SRT*+BFR führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum zu einer Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung.
- H_{0h}: Die SRT*+BFR führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum nicht zu einer Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung.

Intergruppenvergleich (posturale Stabilität – in Parallelstellung):

- H_{1i}: Die Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum.
- H_{0i}: Die Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich nicht nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum.

Intragruppenvergleich (posturale Stabilität – in Schrittstellung):

- H_{1j}: Die SRT-Intervention führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum zu einer Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung.
- H_{0j}: Die SRT* führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum nicht zu einer Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung.

H_{1k}: Die SRT*+BFR führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum zu einer Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung.

H_{0k}: Die SRT*+BFR führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum nicht zu einer Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung.

Intergruppenvergleich (posturale Stabilität - in Schrittstellung):

H_{1l}: Die Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum.

H_{0l}: Die Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich nicht nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum.

Intragruppenvergleich (Gangtest - TUG):

H_{1m}: Die SRT* führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum zu einer Beeinflussung des TUG-Tests.

H_{0m}: Die SRT* führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum nicht zu einer Beeinflussung des TUG-Tests.

H_{1n}: Die SRT*+BFR führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum zu einer Beeinflussung des TUG-Tests.

H_{0n}: Die SRT*+BFR führt nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum nicht zu einer Beeinflussung des TUG-Tests.

Intergruppenvergleich (Gangtest - TUG):

H_{1o}: Die Beeinflussung des TUG-Tests durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum.

H_{0o}: Die Beeinflussung des TUG-Tests durch die Kontrollbedingung, die SRT* und die SRT*+BFR unterscheiden sich nicht nach einem achtwöchigen Trainingszeitraum.

4 Untersuchungsmethodik

Die Studie wurde vor Beginn der Datenaufnahme durch die Ethikkommission des Fachbereichs für Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität mit Schreiben vom 17.07.2014 unter der Geschäftsnummer 6/14 bewilligt, so dass keine rechtlichen oder ethischen Bedenken gegen die Durchführung der Studie bestanden.

4.1 Personenstichprobe

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch Aushänge in neurologischen Praxen und Vorträgen bei Selbsthilfegruppen. An der Studie nahmen insgesamt 30 Probanden mit der Diagnose idiopathisches Parkinson teil⁴¹. Den Einschlusskriterien entsprechend waren diese 60-80 Jahre alt und befanden sich in einem nach Hoehn & Yahr eingeteilten Stadium/Schweregrad der Erkrankung zwischen 2 und 4 (zur Einordnung der Probanden sei auf Tab. 1 verwiesen).

Tabelle 1: Einstufung der Erkrankung nach Hoehn & Yahr (modifiziert nach HOEHN & YAHR, 1967 und GOETZ et al., 2004).

<i>Einstufung der Erkrankung nach Hoehn & Yahr</i>	
<i>Stadium 0</i>	<i>Keine Anzeichen der Erkrankung</i>
<i>Stadium 1</i>	<i>Einseitige Erkrankung</i>
<i>Stadium 1,5</i>	<i>Einseitige Erkrankung und Beteiligung der Körperachse</i>
<i>Stadium 2</i>	<i>Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung</i>
<i>Stadium 2,5</i>	<i>Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest</i>
<i>Stadium 3</i>	<i>Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung - es besteht eine leichte Haltungsinstabilität, der Patient ist aber körperlich noch unabhängig</i>
<i>Stadium 4</i>	<i>Starke Behinderung - der Patient kann aber noch ohne Hilfe laufen oder stehen</i>
<i>Stadium 5</i>	<i>Der Patient ist ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig</i>

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren sowohl psychische Begleiterkrankungen (bspw. Demenz und Depressionen), physische Erkrankungen wie frische Frakturen, frisch implantierte künstliche Gelenke, Erkrankungen des Venensystems, akute Erkrankungen des Herzens (inkl. Herzschrittmacher), weitere

⁴¹ Die vor Studienbeginn konservativ errechnete Stichprobengröße von 54 Probanden konnte durch studienbegleitende Berechnungen revidiert und reduziert werden, so dass eine am 29.09.2016 auf aktuellen Daten beruhende Berechnung eine Stichprobengröße von 28 Probanden ergab (die Stichprobenberechnungen beziehen sich auf den Hauptparameter BDNF und die Veränderung innerhalb eines Treatments [Primärfragestellung]).

sekundäre neurologische Erkrankungen, atypische Symptomausprägungen bzw. ein sekundäres Parkinsonsyndrom, als auch allgemeine temporäre Vitalitätseinschränkungen (bspw. akute Infekte). Zudem durfte es in den letzten zwei Monaten vor Beginn der Studie zu keiner Medikamentenumstellung gekommen sein. Anhand dieser Ausschlusskriterien wurden 4 der insgesamt 36 interessierten Personen exkludiert. Alle an der Studie teilnehmenden Probanden wurden in einem Eingangsgespräch über die Untersuchungsinhalte aufgeklärt. Bei bekundetem Teilnahmeinteresse wurden von den Probanden Angaben über Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht, Dauer der Erkrankung (Zeitpunkt der Diagnose), Einteilung des Schweregrades nach Hoehn & Yahr sowie der durchschnittlichen wöchentlichen körperlichen Aktivität erhoben (Tab. 2 & 4). Zudem wurde das Eingangsgespräch als Gewöhnungseinheit genutzt, was neben der Gewöhnung und Inkenntnissetzung der Studieninteressierten über die später durchgeführten Tests auch Aufschluss über die für die Studieninteressierten gefahrenfreie Teilnahme an der Studie zum Sinn hatte. Zwei der insgesamt 32 inkludierten Probanden sind von ihrer freiwilligen Teilnahme zurückgetreten, so dass die Gesamtstichprobe aus n=30 Probanden besteht.

Tabelle 2: Probandenbeschreibung des Gesamtkollektivs (n=30).

	<i>Alter (Jahre)</i>	<i>Gewicht (kg)</i>	<i>Größe (cm)</i>	<i>Dauer der Erkrankung (Jahre)</i>	<i>Hoehn & Yahr</i>	<i>Ø wöchentliche Aktivität (min)</i>
<i>Mittelwert:</i>	70,3	73,0	169,4	6,0	2,7	141,3
<i>± SD:</i>	5,4	12,6	5,4	4,1	0,8	81,2
<i>Max:</i>	79	105	178	17	4	360
<i>Min:</i>	60	54	157	<1	2	0

4.2 Methoden der Datenerhebung

4.2.1 BDNF spezifische Testparameter (ELISA KIT)

Die Bestimmung des Hauptparameters BDNF erfolgte über die Abnahme einer venösen Blutprobe, deren Gerinnung und Zentrifugation, sowie deren Lagerung und schlussendliche Auswertung über einen BDNF-spezifischen *enzyme-linked immunosorbent assay Kit (ELISA-KIT)* (Quantikine® Human BDNF Immunoassay, Firma R&D Systems, Minneapolis [USA]). Die ELISA-Methode ist ein anerkanntes Verfahren zum Nachweis von Proteinen, das über die Bindung an einem auf der Mikrotiterplatte ansässigen spezifischen Antikörper und nach weiterem Zuführen eines Antikörpers (Antikörper-Antigen-Antikörper Komplex [Sandwich Verfahren]), sowie dem Ersetzen eines Antikörpers durch ein chromogenes Substrat über den durch ein Mikrotiterplatten-Lesegerät (Sunrise Reader, Firma Tecan, Männedorf [Schweiz]) bei einer optischen Dichte von 450nm gemessenen Farbumschlag eine quantitative Aussage über die Menge an spezifischen Proteinen (BDNF) treffen kann.

Folgende Gerätschaften/Materialien wurden für die Bearbeitung eingesetzt:

Tabelle 3: Verwendete Gerätschaften für die Blutentnahme, Probenbearbeitung und BDNF-Auswertung.

<i>ELISA Kit</i>	<i>SDB00 von R&D Systems (Minneapolis [USA])</i>
<i>Mikrotiterplatten-Lesegerät</i>	<i>Tecan SUNRISE READER (Männedorf [Schweiz])</i>
<i>Kühlzentrifuge</i>	<i>Hettich Universal 320 R (Tuttlingen)</i>
<i>Gefrierschrank</i>	<i>-32°C: Miele F 12011 S-1 (Gütersloh), -80°C: Sanyo Biomedical MDF-U5086W (Moriguchi [Japan])</i>
<i>Materialien zur Blutentnahme</i>	<i>S-Monovette Serum-Gel 9 ml (Sarstedt), Vasuflo Perfusionsbesteck 21 G (Dispomed Witt), Multiadapter für S-Monovetten (Sarstedt), Reaktionsgefäße 1,5 ml (Sarstedt)</i>
<i>Hygienematerialien & Entsorgungsmaterial</i>	<i>Sterillium Händedesinfektion (Bode), Kodan-Tinktur Forte (Schülke), Pur-Zellin (Hartmann), Vinyl 2000PF Handschuhe (Meditrade)</i>

Die Blutproben wurden von approbierten ärztlichen Mitarbeitern des Institutes für Sportwissenschaften durch eine venöse Blutentnahme an einer Unterarmvene⁴² in sitzender Position entnommen. Nach der Blutentnahme verweilten die Blutproben jeweils 45 Minuten senkrecht stehend bei Raumtemperatur⁴³. Danach wurden die Blutproben 12 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute (entspricht bei verwendeter Zentrifuge mit Adaptern 1400 x g) bei 4° zentrifugiert und nach Pipettieren von jeweils 500 µL (Mikroliter) des Serumüberstandes in 3 Reaktionsgefäße aufgeteilt und unverzüglich bei -32° eingefroren. Innerhalb von 3 Monaten nach der Abnahme wurden diese an das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universitätsklinik in Frankfurt am Main überführt, wo sie bis zur Auswertung bei -80° weiter gekühlt wurden.

Die BDNF-Bestimmung über den ELISA-Kit erfolgte in Doppelbestimmung. Der zur weiteren Verrechnung und abschließenden statistischen Auswertung verwendete BDNF-Wert setzt sich aus dem gemittelten Wert der Doppelbestimmung zusammen, wobei jeweils eine Probe aus einem Reaktionsgefäß zweifach gemessen wurde. Abweichungen von mehr als 10% zwischen den beiden Bestimmungen implizierten eine Nachbestimmung der Proben⁴⁴. Dies war bei vier Proben und damit in 2,02% der Fälle notwendig. Die Bestimmung der BDNF-Werte durch das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universitätsklinik in Frankfurt am Main erfolgte verblindet.

4.2.2 Motorische Testparameter

4.2.2.1 Isometrischer Maximalkrafttest

Der Parameter Kraft wurde durch eine Messung der isometrischen Beinkraft an einer Beinpresse (Firma ERGO-FIT® R6, Pirmasens) gemessen. Vor der Datenaufnahme wurden die Probanden nochmals über die Testspezifika aufgeklärt und einheitlich mit einem Kniegelenkwinkel von 110° bei horizontal verlaufendem Unterschenkel und

⁴² Bei einzelnen Probanden war die Entnahme an der Vena mediana cubiti nicht möglich. In diesem Fall wurde die Blutprobe an einer anderen Vene entnommen.

⁴³ Raumtemperatur im Studienzeitraum zwischen 23°- 30° Celsius.

⁴⁴ Dies erfolgte durch die Öffnung eines zweiten Reaktionsgefäßes der gleichen Probe des gleichen Probanden.

einem Hüftgelenkwinkel von ebenfalls 110° auf der Beinpresse platziert⁴⁵. Ebenfalls vor der Messung führten die Probanden mit moderatem, individuell angepasstem Gewicht (80 % des Körpergewichts) jeweils zwei Sätze mit 10 Wiederholungen, sowie bei höherem Gewicht (100 % des Körpergewichts) einen Satz mit 5 Wiederholungen durch. Für die Messung wurde das maximal mögliche Gewicht aufgelegt, so dass die Probanden trotz maximaler Willkürkontraktion keine Bewegung⁴⁶ erzielen konnten. Die Probanden wurden angehalten die Kraft schnell aber nicht explosiv zu erzeugen, so dass es in der Kraft-Zeit-Kurve zu keinem initialen Anstieg mit darauf folgender schneller Abschwächung des Kurvenverlaufs kommen sollte. Vielmehr sollte die Kraft-Zeit-Kurve eine kontinuierliche Steigerung aufweisen, welche in ihrem höchsten Punkt die Maximalkraft darstellte und ein Absinken der Kurve die jeweilige Testung beendete. Die Aufnahme der Daten geschah durch eine in den Seilzug integrierte Kraftaufnahmedose⁴⁷ (DigiMax Systems: Messbereich 0,5-5 kN, Abtastrate 100 Hz pro Kanal; Firma mechaTronic[®], Hamm). Mittels eines für diesen Zweck erstellten Schaltbildes mit dem Programm DASY Lab in der Version 11.0 (Firma measX[®], Mönchengladbach) wurden die erzeugten Werte durch eine A-D-Wandler-Box des Typs NI USB-6009 (Firma National Instruments[™], Austin [USA]) mit einer Frequenz von 1000 Hz computergestützt erhoben und als Newton (N) ausgegeben. Die jeweiligen Messungen erfolgten dabei mit einer Pause von jeweils zwei Minuten und wurden solange fortgeführt bis sich die Probanden in zwei aufeinanderfolgenden Messungen nicht mehr verbesserten. In die statistische Auswertung ging der jeweilige Bestwert der Eingangs- und Ausgangsmessung der einzelnen Probanden ein.

⁴⁵ Die Anhand der im Eingangstest unter der Winkelmessung bestimmten Positionierungen der Probanden wurden mittels der am Gerät objektivierbaren Einstellmöglichkeiten erfasst, so dass beim Ausgangstest keine erneute Winkelbestimmung nötig war und dadurch keine messmethodische Abweichung zum Eingangstest auftreten konnte.

⁴⁶ Bewegung beschreibt in Anlehnung an ZSCHORLICH (zitiert nach RÖTHIG & PROHL, 2003) eine Veränderung des Körpers in Raum und Zeit. Aufgrund der räumlichen Unveränderlichkeit im Testdesign wird trotz maximaler Willkürkontraktion der Muskulatur keine Bewegung erzielt.

⁴⁷ Dehnmessstreifen-Verfahren.

4.2.2.2 *Test der posturalen Stabilität*

Bezüglich der Messung der posturalen Stabilität ist zu erwähnen, dass hierbei sowohl zwischen statischem und dynamischem Gleichgewicht⁴⁸, als auch hinsichtlich eines posturalen Reflexes unterschieden werden kann⁴⁹, wobei die Messung des statischen Gleichgewichts auf festen bzw. stabilen Messinstrumentarien (Posturographie) trotz vorliegender posturaler Instabilität bei Morbus-Parkinson-Patienten zu keinen messbaren Unterschieden im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen führt (MARCHESE, BOVE & ABBRUZZESE, 2003).

Zur Erfassung der posturalen Stabilität wurde in dieser Studie auf den Testor (Firma Zeptoring Deutschland GmbH, Berlin) zurückgegriffen (Abb. 10). Diese 57 x 57 cm große, auf vier Federn gelagerte bewegliche Plattform, misst mittels Wegseil-Positionssensoren (Firma ASM Automation Sensorik, Moosinning) die in medial-lateral (med.-lat.) und anterior-posterior (ant.-post.) zurückgelegte Wegstrecke und stellt somit ein dynamisches Messverfahren dar.

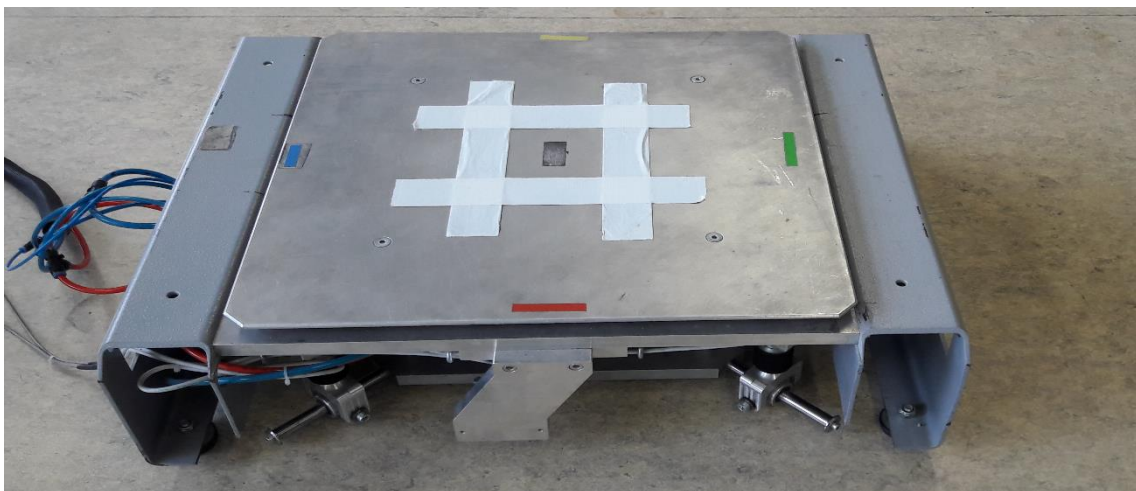


Abbildung 10: Testor zur Bestimmung der zurückgelegten Wegstrecke (med.-lat. / ant.-post.).

⁴⁸ Posturale Stabilität und die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts sollen hier und weiterführend synonym sowohl als Aufrechterhaltung als auch als Wiedererlangung einer sicheren aufrechten Körperpositionierung verstanden werden.

⁴⁹ Der posturale Reflex wird als reflektorische Antwort auf einen unvorhersehbaren Reiz beschrieben und wird nach TURBANSKI (2005) durch den Abklingkoeffizienten beschrieben und ermittelt. Dieser ist vor allem zur *ad-hoc*-Überprüfung möglicher direkter Verbesserungen durch die Stochastische Resonanztherapie interessant.

Die Messung der posturalen Stabilität wurde in zwei unterschiedlichen Ausgangspositionen gemessen. Zum einen bestand diese in einer als parallel zu beschreibenden Stellung der Füße auf der Plattform, zum anderen in einer Schrittstellung. Bei der parallelen Fußstellung befanden sich die Fußinnenseiten entsprechend den angebrachten Markierungen 20 cm weit auseinander (Abb. 10). Die Schrittstellung implizierte die gleiche Schrittbreite wie in der parallelen Messung, zudem wurden die Füße der Probanden so auf der Plattform positioniert, dass die Fußspitze des linken Fußes mit dem vorderen Ende der Plattform, sowie die Ferse des rechten Fußes mit dem hinteren Ende der Plattform abschloss. Die Probanden standen in 40° gebeugter Kniepositionierung ($\pm 2,5^\circ$) auf dem Testor, welche mittels eines elektrischen Goniometers kontrolliert wurde. Die Hände der Probanden waren an den Hüften platziert und der Blick richtete sich geradeaus auf einen in zwei Metern Entfernung auf Augenhöhe platzierten Fixpunkt. Die jeweilige Messung erfolgte über einen Zeitraum von 64 Sekunden. Innerhalb dieses Zeitraums wurden nach 4, 16, 28, 40 und 52 Sekunden insgesamt 5 Störreize gesetzt, welche die Plattform von lateral nach medial auslenkte und die Probanden zu einer Reaktion zwang, deren Ziel die Ruhigstellung der Plattform war. Die Störreize⁵⁰ wurden dabei mittels eines Luftdruckkompressors (DKP 1800/24/1 Pro, Firma ROWI, Ubstadt-Weiher) erzeugt und einheitlich mit 5 Bar appliziert. Zur Ermittlung der Daten diente neben der eigentlichen Messplattform (Testor) eine Anschlussbox mit integrierter A-D-Wandler-Box des Typs USB-4716 (Advantech Co., Ltd., Taipei [Taiwan]), eine A-D-Wandler-Box des Typs NI USB-6009 (Firma National InstrumentsTM, Austin [USA]) zur Messung der Winkelstellung und ein mittels der Software DASY Lab in der Version 11.0 (Firma measX[®], Mönchengladbach) erstelltes Schaltbild. Die Daten wurden mit 1000 Hz aufgenommen, was eine hohe Sensitivität und präzise Detektierbarkeit der Schwankungen der Plattform gewährleistete. Insgesamt wurden jeweils drei Messungen für die parallele Fußstellung und drei Messungen für die Schrittstellung mit einer Pause von jeweils zwei Minuten zwischen den jeweiligen Testungen erhoben. Als zwischen pre- und post-Test zu vergleichender Outcome-Parameter wurde in der vorliegenden Studie der jeweilige Mittelwert der drei in Parallel- und Schrittstellung erhobenen Messungen herangezogen. Die dynamische Messung mit integrierten Perturbationen

⁵⁰ Im weiteren Verlauf als Perturbation oder Perturbationen bezeichnet.

hatte zum Ziel, sowohl die dynamische als auch die reflexbasierte Komponente der posturalen Stabilität abzubilden. Eine geringere zurückgelegte Wegstrecke stand dabei für eine bessere posturale Stabilität als eine längere zurückgelegte Wegstrecke.

4.2.2.3 Timed-up-and-go-Test (TUG-Test)

Zur Evaluation der Gangleistung wurde der TUG-Test durchgeführt. Entsprechend der Testdurchführungsmodalitäten (PODSIADLO & RICHARDSON, 1991) wurde eine drei Meter lange Bahn durch Bodenmarkierungen abgesteckt. Die Probanden wurden auf einem Stuhl (46 cm Sitzhöhe) mit Armlehne so platziert, dass diese sich sowohl mit dem Rücken an der Rückenlehne befanden, als auch die Fußspitzen bei einem Kniewinkel von 90° an der Startmarkierung abschlossen. Auf ein akustisches Signal hin standen die Probanden auf⁵¹, gingen in „normaler Geschwindigkeit“ drei Meter, umkreisten das dort platzierte Hütchen, gingen drei Meter zurück und setzten sich wieder auf den Stuhl, wobei die Zeit gestoppt wurde, wenn sich die Probanden wieder mit dem Rücken an der Lehne befanden. Es wurden nach einem zuvor ausgeführten Probeversuch insgesamt drei Messungen durchgeführt. Zur späteren Verrechnung der Ergebnisse im Eingangs- und Ausgangstest wurde der Mittelwert der drei Durchgänge berechnet. Die Erfassung der Zeit erfolgte dabei mittels Stoppuhr (Casio Illuminator; Firma Casio, Tokio [Japan]).

4.3 Untersuchungsaufbau/Untersuchungsablauf

Die vorliegende Studie gliedert sich in einer strukturellen Betrachtung in eine Quer- und Längsschnittstudie, wobei die Querschnittstudie die Frage einer Beeinflussung des BDNF durch die SRT* und SRT*+BFR (*Primärfragestellung*) und die Längsschnittstudie die Frage einer Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft, der posturalen Stabilität und des TUG-Tests nach einem über acht Wochen durchgeführten Training auf dem Zeptor[®] beantworten sollte (*Sekundärfragestellung*). An der Studie interessierte Personen wurden nach Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien zu einem Eingangsgespräch eingeladen und nach persönlicher Besprechung bei weiterem

⁵¹ Es wurden keine Angaben über das Nutzen der Hände zum Aufstehen gemacht. Wurden sie genutzt, wurde dies jedoch notiert und beim Ausgangstest vorgegeben.

Interesse sowie gefahrenfreier Durchführung der Testmodalitäten als Probanden in die Studie integriert. Die Probanden erklärten vor Beginn der Studie durch ihr schriftliches Einverständnis ihre freiwillige Studienteilnahme. Nach Absolvieren des Eingangstests (siehe folgende Ausführungen) durchliefen die Probanden zunächst alle die Querschnittstudie. Diese bestand zunächst aus einer Kontrollmessung (siehe folgende Ausführung) sowie an den folgenden zwei Terminen in einer der beiden Interventionsmessungen (siehe folgende Ausführungen), wobei diese in einem Cross-over-Design in randomisierter Reihenfolge durchgeführt wurden, um Gewöhnungseffekte zu vermeiden bzw. zu egalisieren (Abb. 11).

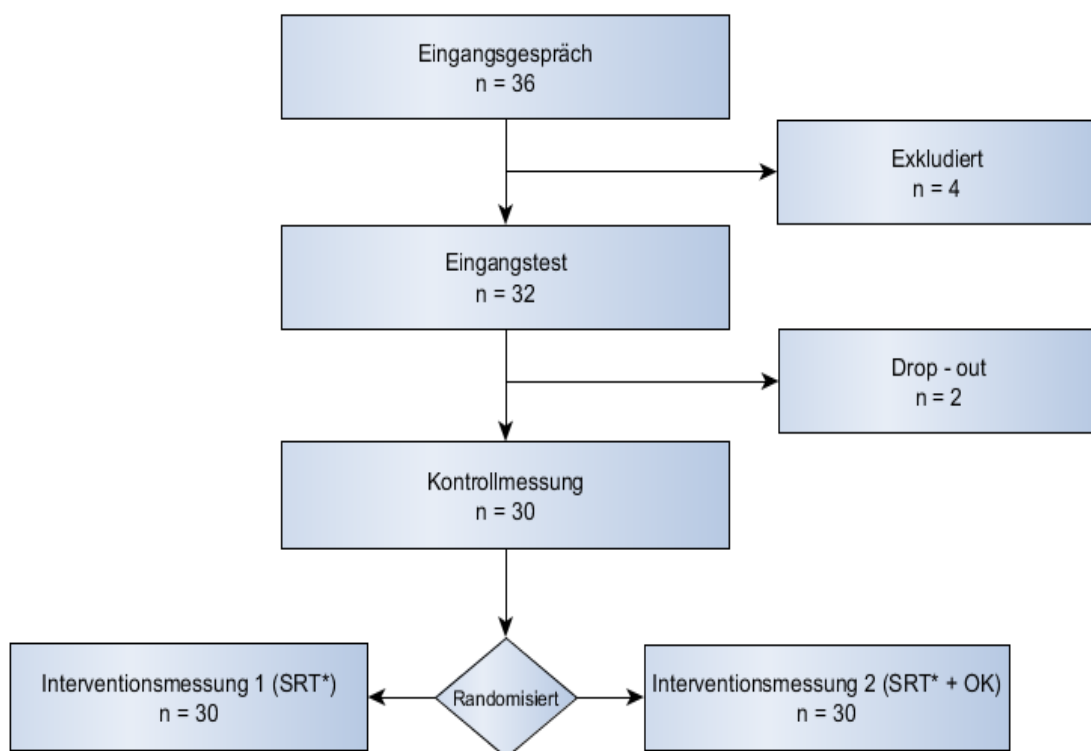


Abbildung 11: Untersuchungsablauf vom Eingangsgespräch bis zur Beendigung der Querschnittstudie.

Die Probanden wurden darüber informiert, dass sie 24 Stunden vor der jeweiligen Blutentnahme keine sportliche Aktivität ausführen durften. Darüber hinaus wurden alle Messungen in der On-Phase, also der Phase des aktuellen Ansprechens auf die eingenommenen Medikamente und einer dadurch besseren Grundvitalität, aber vor allem auch sichereren Testdurchführung absolviert.

Im Anschluss an die Querschnittstudie wurden die Probanden einer der drei Gruppen (Kontrollgruppe [KG], Interventionsgruppe 1 [SRT*] oder Interventionsgruppe 2 [SRT*+BFR]) zugeordnet. Die Einteilung erfolgte dabei nach dem Prinzip der Parallelisierung, wobei die Probanden durch die erzielten Ergebnisse innerhalb der drei Tests im Eingangstest einen jeweils für den einzelnen Test geltenden Rang zugewiesen bekamen. Die Rangplatzierungen der drei einzelnen Tests wurden zu einem Summenscore gemittelt, welcher Aufschluss über das generelle Abschneiden der Probanden in den motorischen Tests gab. Anhand dieses Summenscores wurde schlussendlich die Parallelisierung zur Erzeugung homogener Gruppen vorgenommen. (siehe Tab.4).

Tabelle 4: Probandenbeschreibung der KG (n=8), der SRT* (n=11) und der SRT*+BFR (n=11). Zu Studienbeginn zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Gewicht, Größe, Dauer der Erkrankung, Einstufung nach Hoehn & Yahr und der durchschnittlichen wöchentlichen Aktivität (siehe *).

KG n=8	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Hoehn & Yahr	Ø wöchentliche Aktivität (min)
Mittelwert:	70,8	74,5	169,1	5,6	2,8	161,3
± SD:	5,4	13,1	5,8	4,4	0,7	96,0
Max:	79	105	178	15	4	360
Min:	60	62	159	<1	2	0
SRT* n=11	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Hoehn & Yahr	Ø wöchentliche Aktivität (min)
Mittelwert:	68,4	71,3	168,5	8,0	2,5	118,2
± SD:	5,7	8,0	5,2	4,1	0,9	90,0
Max:	77	88	175	17	4	360
Min:	60	60	157	2	2	0
SRT*+BFR n=11	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Hoehn & Yahr	Ø wöchentliche Aktivität (min)
Mittelwert:	72,0	73,6	170,4	4,3	2,7	150,0
± SD:	4,6	15,4	5,2	3,0	0,9	47,9
Max:	77	103	177	11	4	240
Min:	61	54	159	<1	2	90
*	0,307	0,854	0,748	0,110	0,844	0,500

Die Probanden der Interventionsgruppen (n=22) durchliefen folgend einen achtwöchigen Trainingszeitraum mit jeweils zwei Trainingseinheiten pro Woche (Abb. 12). Die KG führte kein Training durch und wurde, wie die beiden Interventionsgruppen auch, darüber in Kenntnis gesetzt, innerhalb der acht Wochen keine Umstellung zu ihrem bisherigen Aktivitätsniveau vorzunehmen. Von den insgesamt 16 Trainingseinheiten mussten zum erfolgreichen Abschließen der Studie mindestens 14 absolviert werden. Bei weniger als 14 Trainingseinheiten innerhalb der achtwöchigen Trainingszeiträume wären die Probanden aus der Studie ausgeschlossen worden. Dies war jedoch bei keinem der 22 Probanden gegeben. Insgesamt wurden 343 der 352 möglichen Trainingseinheiten durch die 22 Probanden wahrgenommen, was eine Teilnahme von 97,44% an den Trainingseinheiten bedeutete.

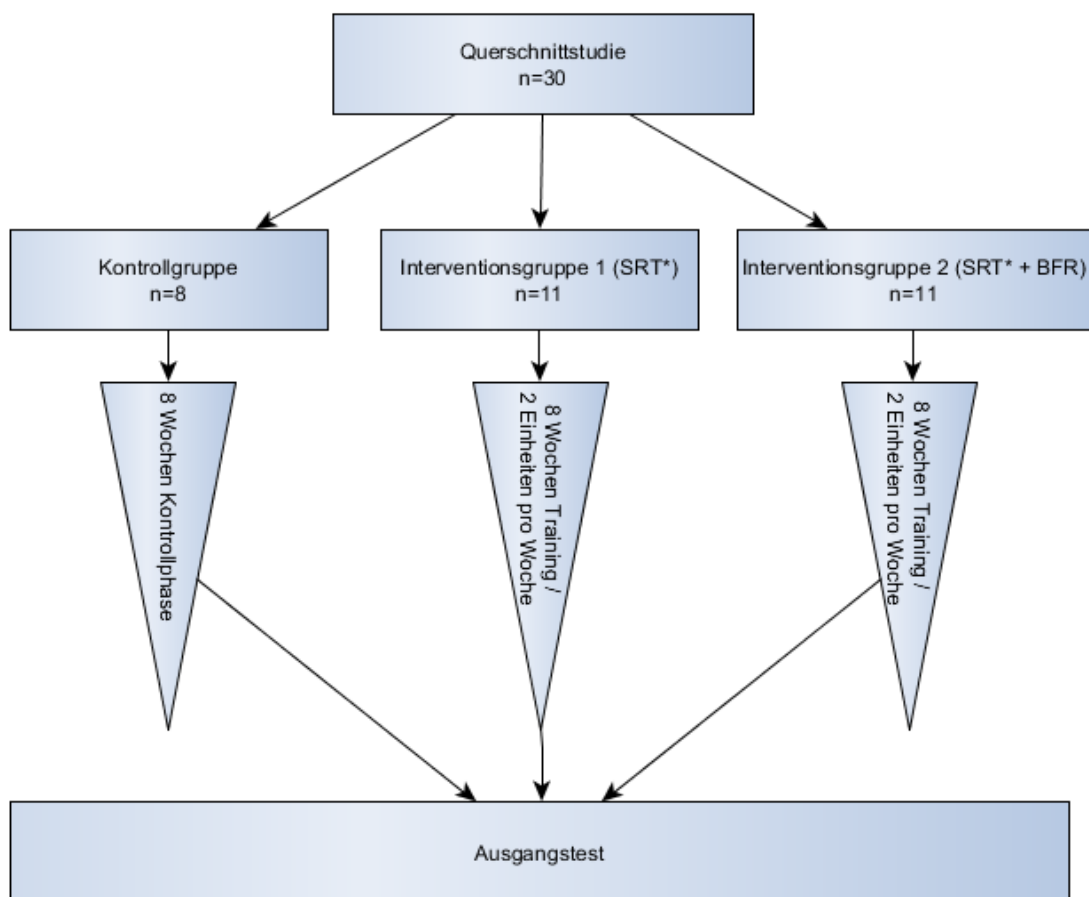


Abbildung 12: Schematische Darstellung der nach der Querschnittstudie über acht Wochen durchgeführten Längsschnittstudie.

Eingangsgespräch:

Das Eingangsgespräch hatte das Ziel die Probanden über die Inhalte, den Ablauf und mögliche Risiken einer Studienteilnahme aufzuklären. Bekundeten die Probanden innerhalb des Eingangsgesprächs ihr Interesse an der Studienteilnahme, wurde zudem im direkten Anschluss eine Gewöhnungseinheit durchgeführt. Innerhalb dieser Gewöhnungseinheit wurden den Probanden neben dem Zeptor[®] vor allem die drei Testmodalitäten nahegebracht sowie jeder der motorischen Tests mehrfach (mindestens 2 Mal) durchgeführt. Dies diente neben der Gewöhnung an die Testmodalitäten auch der Begutachtung, ob die Probanden ohne Gefahr für die eigene Gesundheit an der Studie teilnehmen konnten und somit einer schlussendlichen Aufnahme der Probanden in die Studie.

Eingangstest:

Der Eingangstest diente der Erfassung des aktuellen Leistungsstandes innerhalb der drei motorischen Tests (vgl. Kap. 4.2.2) und stellte den Ausgangspunkt für den späteren pre-post-Vergleich dar. Zudem wurden die Probanden anhand der erzielten Ergebnisse einer der drei Gruppen zugeteilt (siehe vorherige Ausführung).

Querschnittuntersuchung zur Bestimmung des BDNF:

Allgemeine Hinweise zur Blutentnahmemessung zur Bestimmung des BDNF:

Für eine konstante Ausgangssituation der BDNF-Bestimmung im venösen Blut gestaltete sich das Prozedere vor der Blutabnahme für die Messung der KG als auch der beiden Interventionsgruppen (SRT* und SRT*+BFR) standardisiert für alle Gruppen gleich. Dies beinhaltete, dass die Probanden vor der ersten Blutentnahme zehn Minuten ruhig sitzend auf einem Stuhl verbrachten. Diese Zeit wurde genutzt, um die Probanden für die folgende Messung zu präparieren und von ihnen das schriftliche Einverständnis für die Blutentnahme und die spätere Verwendung der daraus gewonnenen Daten einzuholen.

Zudem wurde jede der drei Messungen des BDNF über die venöse Blutentnahme zeitlich so gelegt, dass diese immer zur gleichen Tageszeit und am gleichen Wochentag

stattfinden⁵². Dies sollte mögliche Beeinflussungen wie den zeitlichen Abstand zur letzten Medikamentenaufnahme (ON-OFF Phase), als auch Unterschiede im Tagesablauf vor den Tests möglichst ausschließen.

Kontrollmessung:

Zur Absicherung möglicher Effekte der späteren Intervention auf den BDNF wurde eine Kontrollmessung/KG in das Studiendesign implementiert. Die Testung innerhalb der KG beschränkte sich dabei auf eine Blutentnahme in Ruhe, ohne dass die Probanden sowohl vor, als auch zwischen den beiden Blutentnahmen eine Aktivität durchführten. Der Zeitabstand zwischen den beiden Blutentnahmen war dabei so gewählt, dass dieser mit den Zeitabständen zwischen den Blutentnahmen der beiden Interventionsmessungen übereinstimmte.

Interventionsmessungen:

Die Interventionsmessungen wurden auf dem *SRT Zeptor® Medical plus noise* (Firma SR Therapiesysteme GmbH & Co. Lifescience KG, Wien) durchgeführt. Die erste Interventionsmessung erfolgte nach randomisierter Einteilung, so dass die Probanden entweder mit SRT* oder SRT*+BFR als Interventionsmessung starteten. Die zweite Interventionsmessung implizierte dann die Messungen der noch fehlenden Intervention.

Interventionsbeschreibung zu SRT*:

Nach Präparierung der Probanden, Einholen der Einverständniserklärung und der Blutentnahme vor der Intervention wurden die Probanden auf dem Zeptor® platziert. Die vorgegebene und für alle Probanden identische Positionierung auf dem Zeptor® war durch leicht gebeugte Knie (Beugewinkel $140^\circ \pm 2,5^\circ$) bei möglichst aufrechtem Oberkörper vorgegeben. Die Kniegelenkstellung sollte durch ein nach hinten-unten führen des Gesäßes eingenommen werden. Die Überwachung der Beugeposition erfolgte durch eine bewegliche Kniegelenkorthese, an welcher ein elektronischer Winkelmesser angebracht war (Abb. 13). Dieser maß die Winkelstellung und gab dem

⁵² Die Messung an jeweils gleichem Wochentag war teilweise organisatorisch nicht möglich. In Absprache mit den Probanden war eine Messung an einem anderen Wochentag – unter Aufklärung und Versicherung seitens der Probanden, dass trotzdem gleiche Tagesabläufe vorzufinden waren – möglich.

Probanden ein direktes visuelles Feedback auf einem im Blickfeld stehenden Bildschirm (Abb. 13). Innerhalb der Intervention wurden 7 Serien mit 90 Sekunden Belastungszeit, unterbrochen von jeweils 30 Sekunden Pause, durchgeführt, so dass die Gesamtdauer auf dem Zeptor® 13,5 Minuten betrug. Die Belastungsnormativa bezüglich Frequenz und Noise⁵³ betragen 6 Hz und 2 Noise.

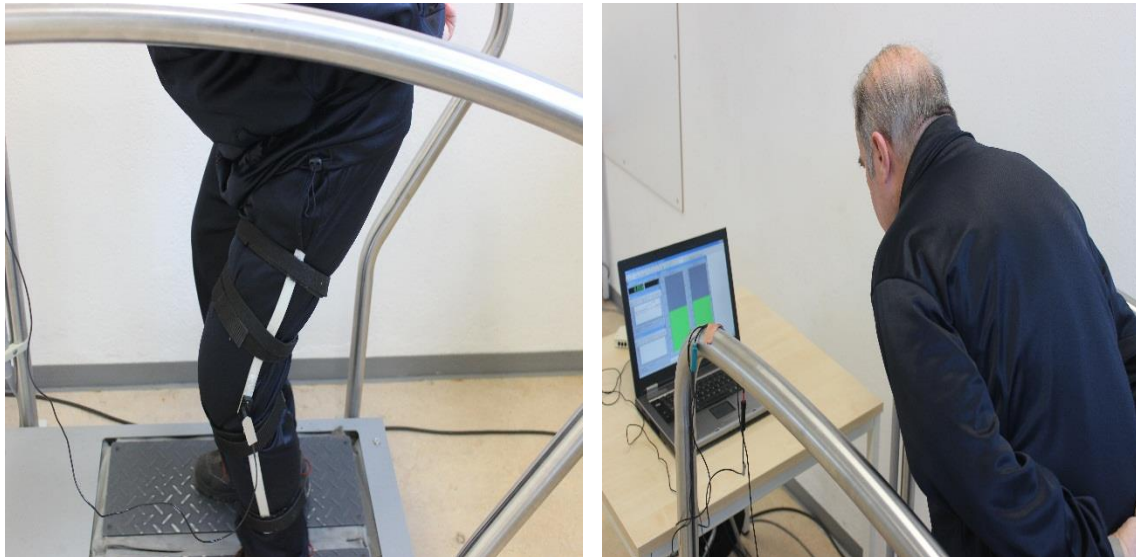


Abbildung 13: Positionierung der Probanden auf dem Zeptor® (li) und Darstellung des Feedbacks via Schaltbild auf dem im Sichtfeld positionierten Laptop (re).

Interventionsbeschreibung zu SRT* + BFR:

Die Durchführung der Interventionsmessung SRT*+BFR unterschied sich in lediglich einem Punkt zur Interventionsmessung von SRT*. Dieser bestand in dem Anlegen zweier Blutdruckmanschetten⁵⁴ (BOSO Clinicus 2, Firma Bosch & Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen) mit einer Breite von 14 cm, die möglichst proximal am Oberschenkel angebracht wurden (Abb. 14). Nach Platzierung der Probanden auf dem Zeptor® wurden die beiden Manschetten mit einem Druck von 80-90mmHg aufgeblasen. Diese konservative Druckapplikation wurde von ELLEFSEN et al. (2015) und SUMIDE et al. (2009) bei gewählter Manschettenbreite für eine Erzeugung einer wirksamen Blutflussrestriktion als ausreichend beschrieben. Es wurde darauf geachtet, dass distal der abgebandenen Extremitäten der Puls tastbar war. Dies sollte gewährleisten, dass der

⁵³ Der Begriff Noise beschreibt einen „rauschenden“ zusätzlichen Störeinfluss (vgl. Kap. 2.4.1).

⁵⁴ Jeweils eine Manschette für das linke und rechte Bein.

venöse Blutfluss zwar gehemmt, der arterielle Blutfluss aber uneingeschränkt aufrechterhalten wurde. Alle weiteren Belastungsnormativa und Durchführungsspezifika gestalteten sich wie bei Interventionsmessung SRT* (7 Serien mit 90 Sekunden Belastungszeit, unterbrochen von jeweils 30 Sekunden Pause bei einer Frequenz von 6 Hz und Noise von 2).



Abbildung 14: Darstellung der angelegten Blutdruckmanschetten.

Ausgangsmessung:

Die Ausgangsmessung erfolgte im Abstand von höchstens einer Woche zur letzten Trainingseinheit und zur gleichen Tageszeit wie die Eingangsmessung, um medikamentös geschuldete Fluktuationen (ON/OFF-Phasen) und zirkadiane Beeinflussungen zu vermeiden. Erfolgte die Messung nicht am gleichen Tag wie die Eingangsmessung, so wurde in Absprache mit den Probanden Rechnung dafür getragen, dass trotzdem gleiche Tagesabläufe vorzufinden waren, um eine vergleichbare Messung zu gewährleisten. Hinsichtlich der Tests der isometrischen Maximalkraft, der posturalen Stabilität und des TUG-Tests wurden alle Einstellungen bzw. Abläufe der Testungen identisch zum Eingangstest gewählt. Auch wurde darauf geachtet, dass die Probanden für die Messungen gleiches Schuhwerk trugen.

4.4 Fehlerbetrachtung

BDNF-Bestimmung über ELISA-Kit:

Der Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizient wird vom Hersteller mit 5,0% bzw. 9,0% angegeben (R&D SYSTEMS).

Messungen der motorischen Parameter:

Isometrische Maximalkraft:

Die Reliabilität von isometrischen Maximalkraftmessungen wird allgemein als sehr hoch eingestuft (IVANOVIĆA & DOPSAJ, 2013; SCHLUMBERGER & SCHMIDTBLEICHER, 2000). Spezifische Untersuchungen der Reliabilität des genutzten Messinstrumentariums (DigiMax, Firma mechaTronic®, Hamm) von GOEBEL (2002) mit $r > .90$ bzw. WYDRA (2002) mit $r = .91$ bestätigen die allgemeinen Aussagen. Der Messfehler wird von GOEBEL mit $< 5\%$ angegeben. Der Messfehler der zur Digitalisierung der Daten genutzten A-D-Wandler-Box (Typ NI USB-6009; Firma National Instruments™, Austin [USA]) kann $< 1\%$ angenommen werden. Somit ergibt sich ein möglicher Gesamtfehler von $< 6\%$.

Posturale Stabilität:

Für die zur Messung der posturalen Messung verwendeten Gerätschaften, bestehend aus Testor (Messung über integrierte Wegseil-Positionssensoren [Firma ASM Automation Sensorik, Moosinning]), einer A-D-Wandler-Box des Typs USB-4716 (Advantech Co., Ltd., Taipei [Taiwan]) und einer A-D-Wandler-Box des Typs NI USB-6009 (Firma National Instruments™, Austin [USA]) werden von Herstellerseite jeweils Angaben zum Messfehler von $< 1\%$ angegeben, so dass aufsummiert ein Gesamtfehler $< 3\%$ angenommen werden kann.

Messung des TUG (Gang-Test):

Die Messung des TUG-Tests zeigt sowohl allgemein ($r = 0,99$) (PODSIADLO & RICHARDSON, 1991) als auch spezifisch bei Parkinson-Patienten ($r = 0,80$ [HUANG et al., 2011] bzw. $r = 80-98\%$ in der OFF-Phase und $r = 73-99\%$ in der ON-Phase [S. MORRIS, M. E. MORRIS & IANSEK, 2001]) hohe bis sehr hohe Reliabilitätskoeffizienten. Die Genauigkeit der Messung hängt dabei sowohl von dem

Messfehler des Equipments (Stoppuhr), als auch von der unterschiedlichen Beurteilung des zu messenden Intervalls (Start-/Endzeitpunkt) ab, so dass zusätzlich zum Equipment eine personenspezifische Abhängigkeit des Messergebnisses vorliegen kann. Die Interrater-Reliabilität wird jedoch mit $r=.87-.99$ als sehr hoch angegeben (MORRIS et al., 2001; PODSIADLO & RICHARDSON, 1991) und ist zudem aufgrund aller Messungen durch die gleiche Person hier unerheblich. Der Messfehler der Stoppuhr wird durch den Hersteller mit $< 1\%$ angegeben.

4.5 Statistische Auswertung

Zur Berechnung der Stichprobengröße, deskriptiven Darstellung der Ergebnisse sowie der inferenzstatistischen Überprüfung der aufgestellten Hypothesen wurden die Programme Gpower 3.1⁵⁵, Excel 2010 (Firma Microsoft Corporation, Redmond [USA]) und SPSS 24 (Firma IBM, Armonk [USA]) verwendet.

Zur Bestimmung der Voraussetzungen für die später verwendeten statistischen Verfahren wurde der Shapiro-Wilk-Test (S-W-Test) auf Normalverteilung, der Levene-Test auf Varianzhomogenität sowie der Mauchly-Test auf Sphärizität angewendet. Für die *Intragruppenvergleiche* wurde bei Vorliegen einer Normalverteilung der t-Test für abhängige Stichproben sowie bei nicht normalverteilten Daten das parameterfreie Äquivalent – der Wilcoxon-Test – angewandt. Die *Intergruppenvergleiche* erfolgten zunächst durch eine zweifaktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholung (ANCOVA) unter Einbeziehung der Eingangswerte als Kovariate. Diese wurde aufgrund der Robustheit der Varianzanalyse bei Verletzung der Normalverteilung (BORTZ, 2005; WILCOX, 2012) auch bei partieller Verletzung selbiger durchgeführt. Ergaben sich signifikante Interaktionseffekte wurden die Gruppenunterschiede auf Basis der Differenzbildung (Ausgangstest - Eingangstest) analysiert und die Ergebnisse nach Bonferroni korrigiert. Im Falle zusätzlich signifikanter Effekte der Kovariate wurden für die weiteren Berechnungen die um die Kovariate bereinigten Differenzenwerte (geschätzte Randmittel) als Berechnungsgrundlage herangezogen.

⁵⁵ Freie Software, daher keine Angabe von Firma und Firmensitz.

Das Signifikanzniveau wurde a priori auf $p < 0,05$ festgelegt. Die Berechnung der Effektstärken wurde für Einzelvergleiche nach Cohen's d und für den Vergleich von mehr als zwei Mittelwerten (ANCOVA) durch eta-Quadrat (η^2) berechnet (Einordnung und Interpretation der Effektstärken von d und η^2 siehe Tab. 6)

5 Ergebnisse

Die weiterführend dargestellten Ergebnisse gliedern sich entsprechend der *Primär- und Sekundärfragestellung* zunächst in eine Betrachtung der Beeinflussung des BDNF durch die SRT (vgl. Kap. 5.1). Hierbei werden zunächst immer die *Intragruppenvergleiche*, sowie im Folgenden die *Intergruppenvergleiche* dargestellt. Daran anschließend folgt die Betrachtung der Beeinflussung der motorischen Parameter (vgl. Kap. 5.2), welche wieder zunächst im *Intragruppenvergleich* sowie daran anschließend im *Intergruppenvergleich* dargestellt werden.

Für die Darstellung der Ergebnisse soll gelten:

Tabelle 5: Abkürzungen der Ergebnisdarstellung.

n.s.	Nicht signifikant ($p > 0,05$)
*	Signifikant ($p < 0,05$)
**	Hochsignifikant ($p < 0,01$)

Zwecks einer möglichst übersichtlichen Ergebnisdarstellung werden innerhalb der *Intergruppenvergleiche* die bei signifikantem Interaktionseffekt erforderlichen separaten post-hoc-Tests nach Bonferroni korrigiert, indem nicht das Signifikanzniveau im Sinne einer Division ($0,05/\text{Anzahl der Tests}$) angepasst wird, sondern die sich ergebenden p-Werte mit der Anzahl der Tests multipliziert werden ($p\text{-Wert} \cdot \text{Anzahl der Tests}$), so dass das Signifikanzniveau von 0,05 für alle Tests aufrechterhalten bleibt.

Für die Darstellung der Effektstärken soll gelten:

Tabelle 6: Kennwerte zur Einordnung und Interpretation der Effektstärken von d und n^2 nach COHEN (1988).

d	Interpretation von d nach Cohen (1988)	n^2	Interpretation von n^2 nach Cohen (1998)
>0,2	Kleiner Effekt	>0,010	Kleiner Effekt
>0,5	Mittlerer Effekt	>0,060	Mittlerer Effekt
>0,8	Großer Effekt	>0,140	Großer Effekt

5.1 Ergebnisse zur Primärfragestellung

Tabelle 7 sind die zunächst deskriptiv dargestellten Daten bzw. BDNF-Werte der jeweiligen Testbedingung zu entnehmen. Aufgrund fehlender Daten bei zwei einzelnen Messungen⁵⁶ der Intervention SRT*+BFR wurden diese zwei Fälle des Treatments exkludiert, so dass sich in diesem Kollektiv ein n = 28 ergibt.

Tabelle 7: Absolute BDNF Werte der Testbedingungen (pg/ml).

BDNF(pg/ml)	N	MW	±SD	Min	Max	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
<i>KGpre:</i>	30	28047	7280	16352	48852	25329	30765
<i>KGpost:</i>	30	26618	6574	14610	46591	24163	29073
<i>SRT*pre:</i>	30	27725	7233	41559	53274	25024	30426
<i>SRT*post:</i>	30	30537	8044	16318	41559	27533	33541
<i>SRT*+BFRpre:</i>	28	27411	6659	18971	53274	24859	30023
<i>SRT*+BFRpost:</i>	28	30962	7808	16270	44907	27934	33989

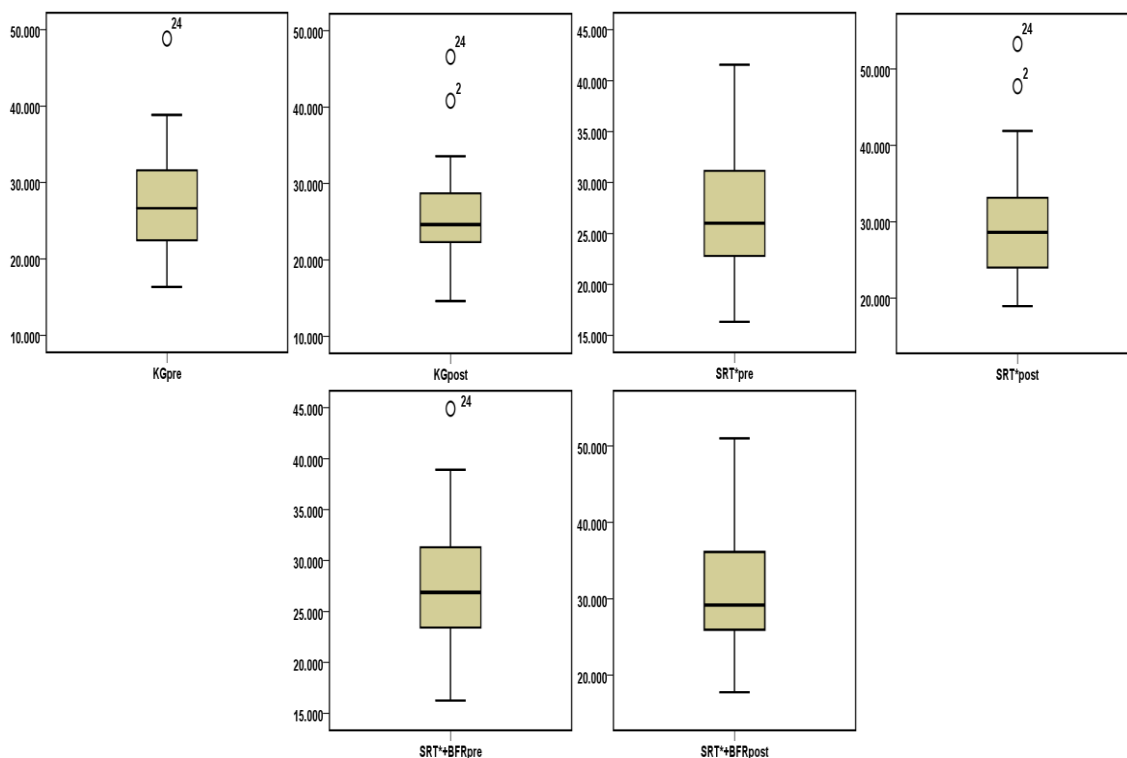


Abbildung 15: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen BDNF-Werte innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.

⁵⁶ Die jeweilige post-Blutentnahme erbrachte keine verwertbare Blutprobe bzw. konnte diese erst nach mehr als 15 Minuten abgenommen werden, so dass von einer nicht vergleichbaren Probe ausgegangen werden musste.

Eine Betrachtung der Eingangswerte (pre-Werte) zeigte für die Kontrollmessung und die beiden Interventionsmessungen gleiche Ausgangsbedingungen (Tab. 8). 13 Probanden (43,33%) haben mit der Interventionsmessung SRT* und 17 Probanden (56,67%) mit der Interventionsmessung SRT*+BFR begonnen, so dass von keiner sich unterscheidenden gegenseitigen Beeinflussung ausgegangen werden kann.

Tabelle 8: Ausgangswerte des BDNF der Kontrollmessung und der beiden Interventionsmessungen.

	<i>KGpre</i> MW ±SD		<i>SRT*pre</i> MW ±SD		<i>SRT*+BFRpre</i> MW ±SD		*
<i>pre</i>	28047	7280	27725	7233	27411	6659	<i>n.s. (p=0,948)</i>

Tabelle 9 enthält des Weiteren die absoluten Veränderungen der jeweiligen Testbedingungen.

Tabelle 9: Absolute (pg/ml) Veränderungen der KG und der beiden Interventionsgruppen für den Parameter BDNF.

Absolute Veränderungen [pg/ml]	<i>N</i>	<i>MW</i>	<i>±SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>95% KI untere Grenze</i>	<i>95% KI obere Grenze</i>
<i>KG:</i>	30	-1429	3282	-7780	4904	-2654	-203
<i>SRT*:</i>	30	2812	3587	-2283	11715	1473	4152
<i>SRT*+BFR:</i>	28	3521	2953	-1846	8739	2375	4666

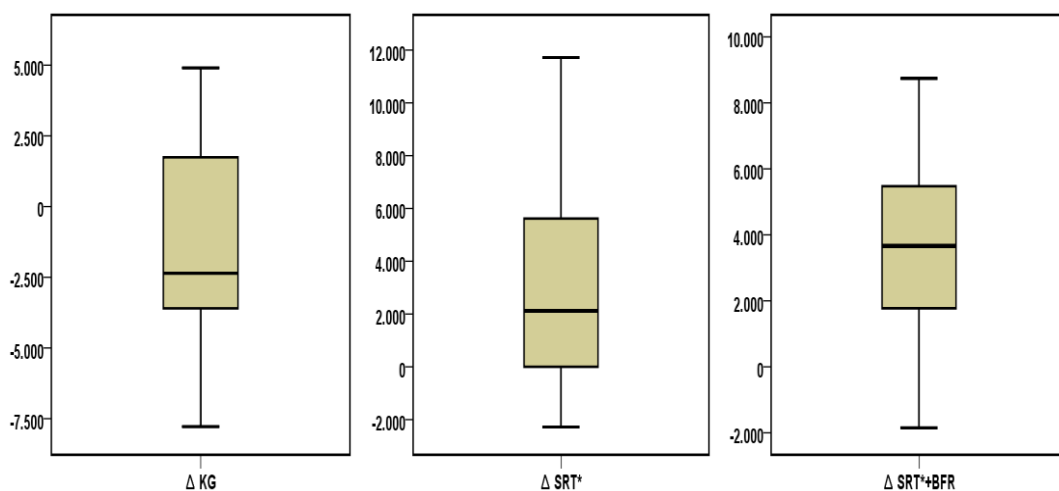


Abbildung 16: Boxplots zur Darstellung der Veränderungen der BDNF-Werte innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe.

Die durchgeführten *Intragruppenvergleiche* zeigen für die KG ($p=0,021$) signifikante, sowie für die beiden Interventionsgruppen SRT* ($p<0,001$) und SRT*+BFR ($p<0,001$) jeweils hoch signifikante Veränderungen (Tab. 10). Während sich die beiden Interventionsgruppen hoch signifikant verbesserten, haben sich die Werte der KG signifikant verschlechtert. Anhand dieser Ergebnisse können die H_{0a} - und H_{0b} -Hypothese verworfen werden und von einer (positiven) Beeinflussung des BDNF durch die SRT* und SRT*+BFR ausgegangen werden (Abb. 17).

Tabelle 10: Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur BDNF-Beeinflussung.

Intragruppenvergleich	S-W-Test (p)		T-Wert	Z-Wert	p-Wert	Effektstärke d	% Δ
	pre	post					
KG (post-pre)	0,131	0,009	-	-2,314	0,021	-0,435	-5,09
SRT* (post-pre)	0,239	0,005	-	-3,575	<0,001	0,784	10,14
SRT*+BFR (post-pre)	0,695	0,226	6,308	-	<0,001	1,192	12,83

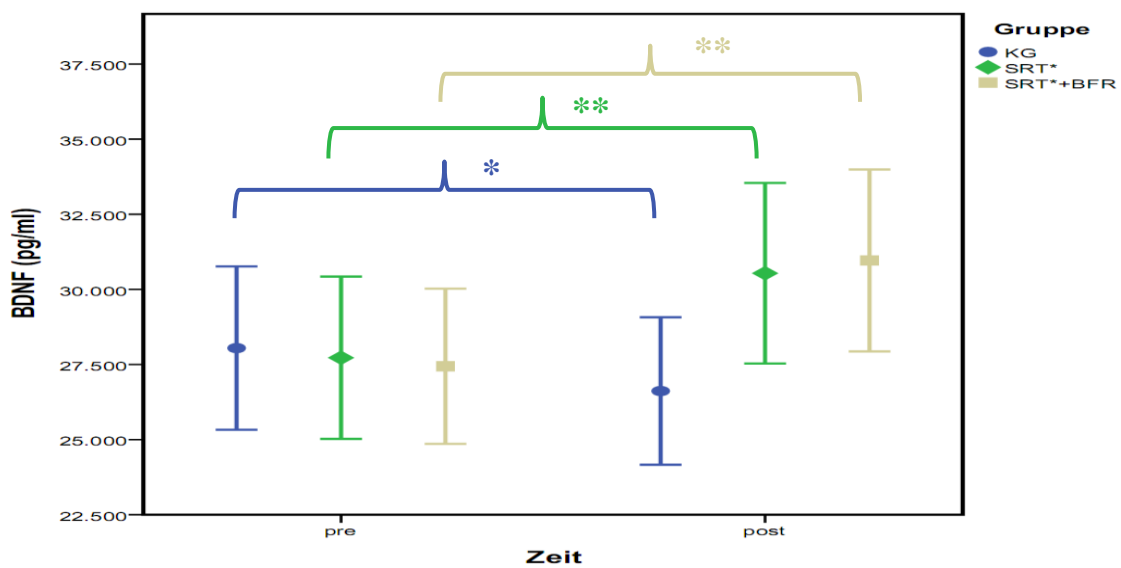


Abbildung 17: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur BDNF-Beeinflussung.

Die weiterführend untersuchte Fragestellung einer Unterscheidung der drei Testbedingungen untereinander über die Zeit zeigte in der ANCOVA mit Messwiederholung einen hoch signifikanten Interaktionseffekt ($p<0,001$), so dass von einer Unterscheidung der Gruppen über die Zeit ausgegangen werden konnte. Dieser Unterschied konnte als unabhängig der jeweiligen Eingangswerte (Kovariate) dargestellt werden, so dass die Berechnung der Differenzwerte und die auf Basis dieser

gerechneten Gruppenvergleiche auf den dargestellten Absolutwerten basieren (Tab. 9). Die jeweiligen Bonferroni-korrigierten post-hoc-Paarvergleiche zeigten für den Vergleich der KG und der Intervention SRT* ($p < 0,001$) und dem Vergleich der KG und der Intervention SRT*+BFR ($p < 0,001$) jeweils hoch signifikante Unterschiede. Der Vergleich der beiden Interventionsgruppen SRT* und SRT*+BFR lässt darauf schließen, dass kein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen besteht ($p = 1,000$) (Tab. 11). Auf Basis dieser Ergebnisse kann die H_{0c} -Hypothese abgelehnt und die H_{1c} -Hypothese im Gegenzug angenommen werden.

Tabelle 11: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur BDNF-Beeinflussung.

Intergruppenvergleich (ANCOVA)		F-Wert	p-Wert	n^2	
Interaktionseffekt		19,258	<0,001	0,314	
Kovariate		0,851	0,359	0,010	
Intergruppenvergleich	MW ^x	±SD	KI unter Grenze / obere Grenze	p-Wert	d
Δ					
Δ KG vs. Δ SRT*	-4241	6583	-6317 / -2166	<0,001	1,234
Δ KG vs. Δ SRT*+BFR	-4950	6587	-7062 / -2837	<0,001	1,586
Δ SRT* vs. Δ SRT*+BFR	709	6587	-2820 / -7062	1,000	0,216

^x Mittelwerte der Differenzen. Bei nicht signifikanter Kovariate sind diese identisch mit den Differenzen der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen in Tab. 9. Bei signifikanter Kovariate beruht die veränderte mittlere Differenz auf den um die Kovariate bereinigten geschätzten Randmitteln.

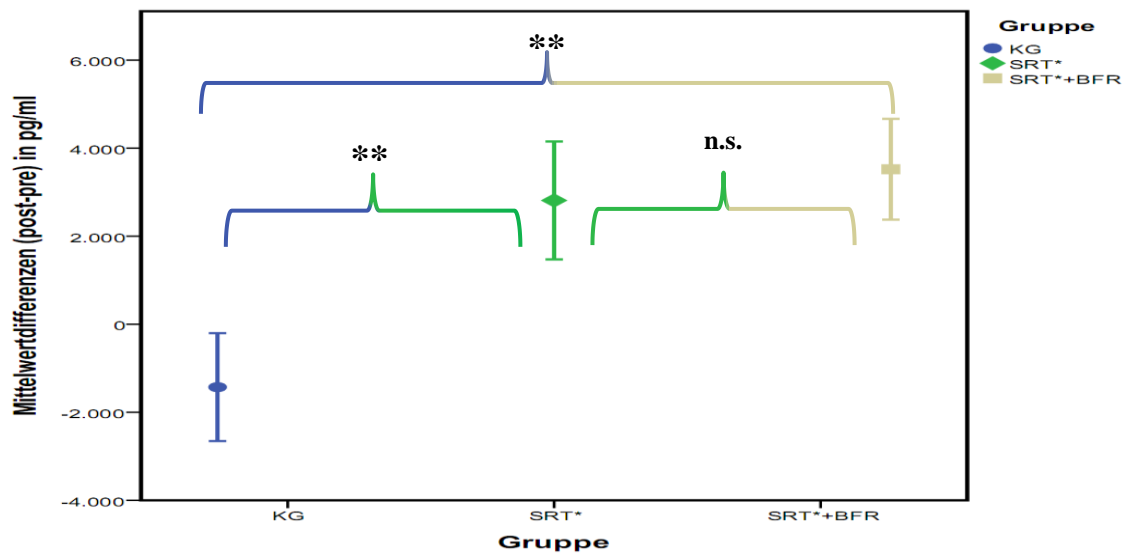


Abbildung 18: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur BDNF-Beeinflussung.

5.2 Ergebnisse zur Sekundärfragestellung

Die Ergebnisse der motorischen Tests werden nacheinander für die Parameter Kraft (1), posturale Stabilität (2) und Gang [TUG] (3) angegeben⁵⁷. Innerhalb der einzelnen Betrachtung der Ergebnisse werden zunächst wiederum die Daten deskriptiv dargestellt, sowie im Weiteren die inferenzstatistischen Ergebnisse beschrieben. Auch hierbei werden zunächst die *Intra-* sowie im Weiteren die *Intergruppenvergleiche* dargestellt.

Über die beiden Trainingsgruppen hinweg wurden insgesamt 343 der 352 Trainingseinheiten absolviert (97,44 %), so dass von einer hohen Compliance der Probanden ausgegangen werden kann. In der Einzelbetrachtung der Gruppen SRT* und SRT*+BFR wurden innerhalb der SRT* 171 von 176 Trainingseinheiten (97,16 %) bzw. innerhalb der SRT*+BFR 172 von 176 Trainingseinheiten (97,73 %) absolviert, so dass auch zwischen den Gruppen keine unterschiedliche Motivation ersichtlich war.

Die jeweiligen Eingangswerte der motorischen Tests zeigen zudem keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zu Studienbeginn (Tab. 12). Somit kann ebenfalls hinsichtlich der motorischen Parameter von einem gleichen Ausgangsniveau ausgegangen werden.

*Tabelle 12: Eingangswerte der KG und der beiden Trainingsgruppen für alle getesteten motorischen Parameter. Zu Studienbeginn zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der motorischen Parameter (siehe *).*

	<i>KGpre</i>		<i>SRT*pre</i>		<i>SRT*+BFRpre</i>		*
	<i>MW</i>	\pm <i>SD</i>	<i>MW</i>	\pm <i>SD</i>	<i>MW</i>	\pm <i>SD</i>	
<i>iK (N):</i>	1544	916	1599	788	1572	835	<i>n.s. (p=0,990)</i>
<i>pS_{par} (mm):</i>	1948	263	1692	312	1695	778	<i>n.s. (p=0,513)</i>
<i>pS_{schr} (mm):</i>	1830	261	1817	293	1666	460	<i>n.s. (p=0,521)</i>
<i>TUG(s):</i>	10,93	0,84	10,83	2,94	10,89	2,13	<i>n.s. (p=0,996)</i>

⁵⁷ Dies entspricht der den einzelnen Parametern zugesprochenen Bedeutung für vorliegende Arbeit.

5.2.1 Ergebnisse des Parameters Kraft

In Tabelle 13 sind zunächst die absoluten Kraftwerte der KG und der beiden Trainingsgruppen dargestellt.

Tabelle 13: Erzielte Kraftwerte (N) für die KG und die beiden Trainingsgruppen (pre & post).

Newton(N)	N	MW	±SD	Min	Max	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
KGpre:	8	1544	916	436	3373	778	2310
KGpost:	8	1285	623	451	2184	765	1806
SRT*pre:	11	1599	788	581	3149	1070	2129
SRT*post:	11	1759	876	753	3294	1170	2348
SRT*+BFRpre:	11	1572	835	341	3313	1011	2133
SRT*+BFRpost:	11	1998	727	1158	3270	1510	2486

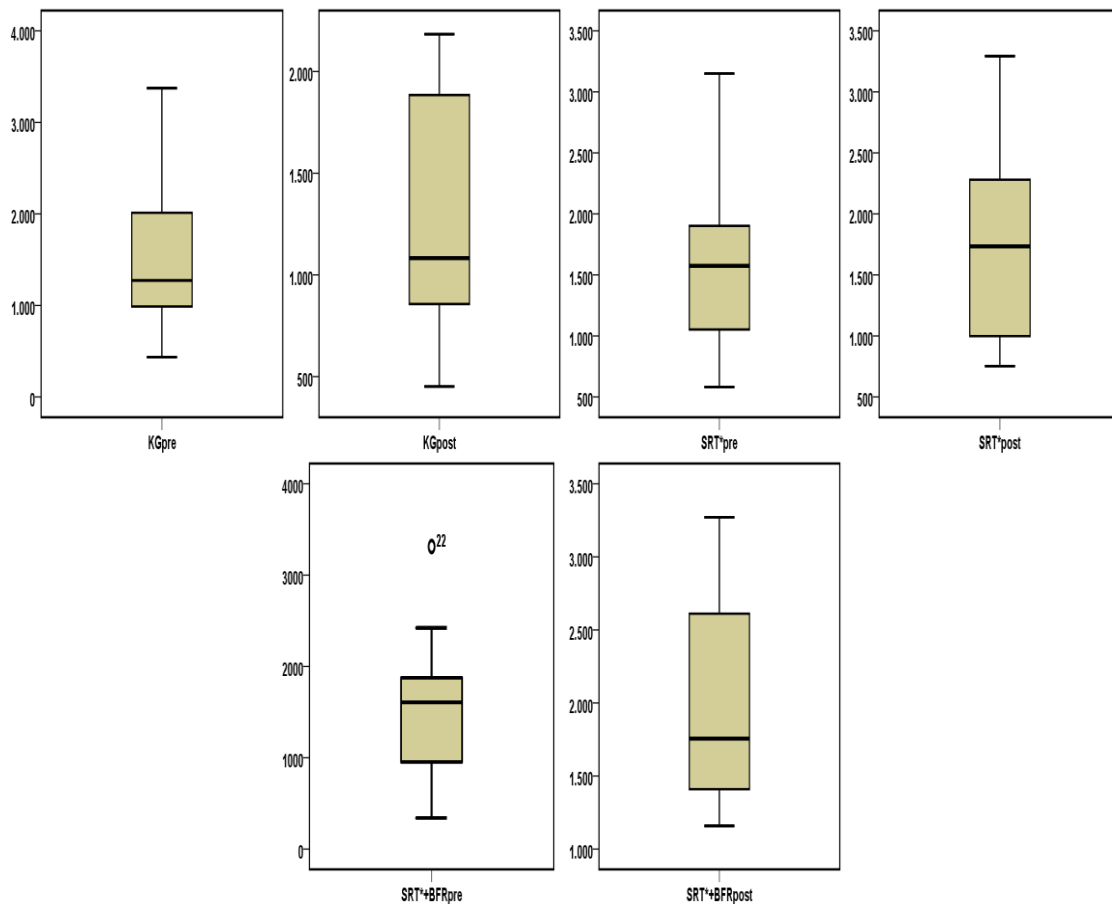


Abbildung 19: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen Kraft-Werte innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.

Tabelle 14 enthält wiederum die absoluten Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen.

Tabelle 14: Absolute Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen für die erzielten Kraftwerte (N).

Absolute Veränderungen [N]	N	MW	±SD	Min	Max	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
KG:	8	-259	507	-1418	18	-683	165
SRT*:	11	160	325	-386	723	-59	378
SRT*+BFR:	11	426	398	-43	1172	159	694

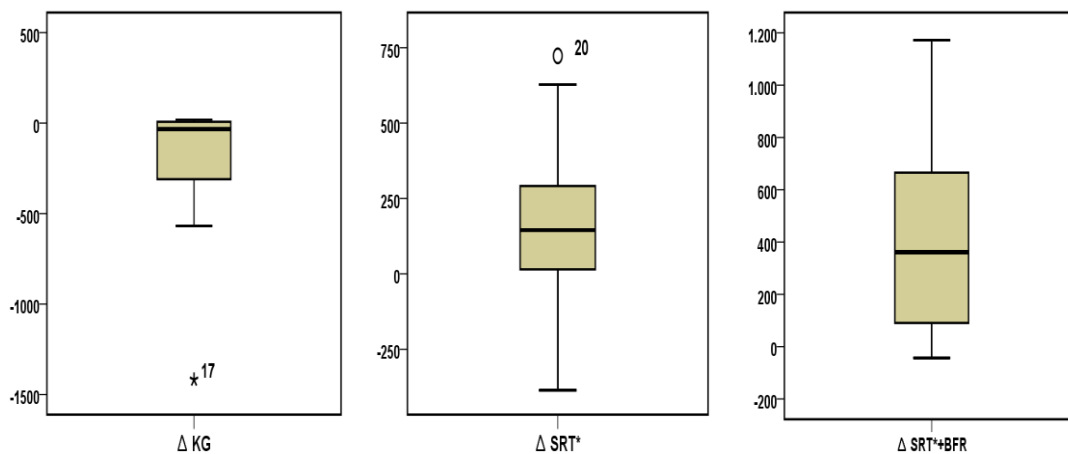


Abbildung 20: Boxplots zur Darstellung der Veränderungen der Kraft-Werte innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe.

Die durchgeführten *Intragruppenvergleiche* zeigten für die KG ($p=0,192$) sowie für die Trainingsgruppe SRT* ($p=0,135$) keine signifikanten Ergebnisse. Die Trainingsgruppe SRT*+BFR ließ dagegen eine hochsignifikante Steigerung der isometrischen Maximalkraft erkennen ($p=0,005$) (Tab. 15). Innerhalb der KG kam es dabei zu einer Reduktion der gemessenen isometrischen Maximalkraft, wohingegen die beiden Interventionsgruppen eine Steigerung der isometrischen Maximalkraft erzielen konnten. Anhand dieser Ergebnisse muss die H_{0d} -Hypothese beibehalten, die H_{0e} -Hypothese dagegen abgelehnt werden, so dass lediglich von einer Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft durch die SRT*+BFR-Intervention ausgegangen werden kann und somit die Blutflussrestriktion einen zur SRT zusätzlichen Benefit hinsichtlich der Entwicklung der isometrischen Maximalkraft zu haben scheint (Abb. 21).

Tabelle 15: Ergebnisse der Intergruppenvergleiche zur Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.

Intragruppenvergleich	S-W-Test (p)		T-Wert	p-Wert	Effektstärke d	% Δ
	pre	post				
KG (post-pre)	0,419	0,475	1,443	0,192	- 0,511	-16,76
SRT* (post-pre)	0,624	0,341	-1,626	0,135	0,492	9,97
SRT*+BFR (post-pre)	0,825	0,222	-3,548	0,005	1,070	27,11

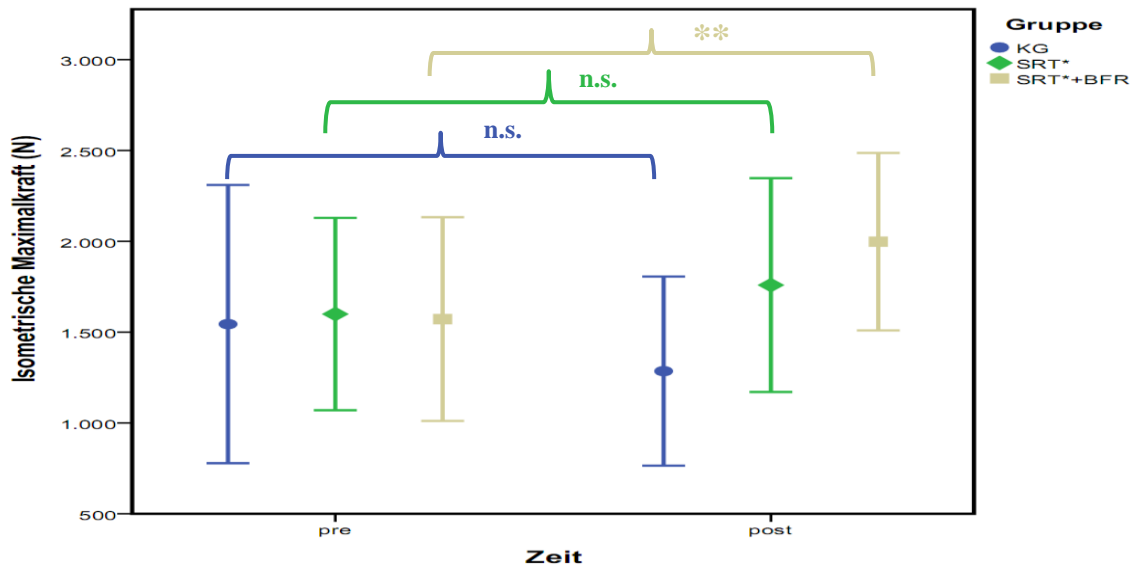


Abbildung 21: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intergruppenvergleiche zur Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.

Die weiterführend untersuchte Fragestellung einer Unterscheidung der drei Testbedingungen untereinander über die Zeit (*Intergruppenvergleich*) zeigte in der ANCOVA mit Messwiederholung einen hoch signifikanten Interaktionseffekt ($p=0,002$), so dass von einer Unterscheidung der Gruppen über die Zeit ausgegangen werden konnte. Dieser Unterschied konnte als unabhängig der jeweiligen Eingangswerte (Kovariate) dargestellt werden ($p=0,204$), so dass die Berechnung der Differenzwerte und die auf Basis dieser gerechneten Gruppenvergleiche auf den dargestellten Absolutwerten basieren (Tab. 14). Der Bonferroni-korrigierte post-hoc-Paarvergleich zeigte für den Vergleich der KG und der Intervention SRT* einen nicht signifikanten Unterschied ($p=0,105$). Der Vergleich der KG und der Intervention SRT*+BFR konnte dagegen einen hochsignifikanten Unterschied identifizieren ($p=0,003$). Die beiden Interventionsgruppen SRT* und SRT*+BFR ($p=0,405$) zeigten im Vergleich wiederum keinen signifikanten Unterschied (Tab. 16). Anhand der Ergebnisse muss die H_{0f} -Hypothese falsifiziert und im Gegenzug die H_{1f} -Hypothese verifiziert werden.

Tabelle 16: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.

Intergruppenvergleich (ANCOVA)		F-Wert	p-Wert	n ²	
Interaktionseffekt		7,901	0,002	0,378	
Kovariate		5,732	0,204	0,181	
Intergruppenvergleich Δ	MW ^x	±SD	KI untere Grenze / obere Grenze	p-Wert	d
Δ KG vs. Δ SRT*	-419	1461	-899 / 63	0,105	0,984
Δ KG vs. Δ SRT*+BFR	-685	1436	-1166 / -204	0,003	1,503
Δ SRT* vs. Δ SRT*+BFR	-266	1318	-175 / 708	0,405	0,732

^x Mittelwerte der Differenzen. Bei nicht signifikanter Kovariate sind diese identisch mit den Differenzen der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen in Tab. 14. Bei signifikanter Kovariate beruht die veränderte mittlere Differenz auf den um die Kovariate bereinigten geschätzten Randmitteln.

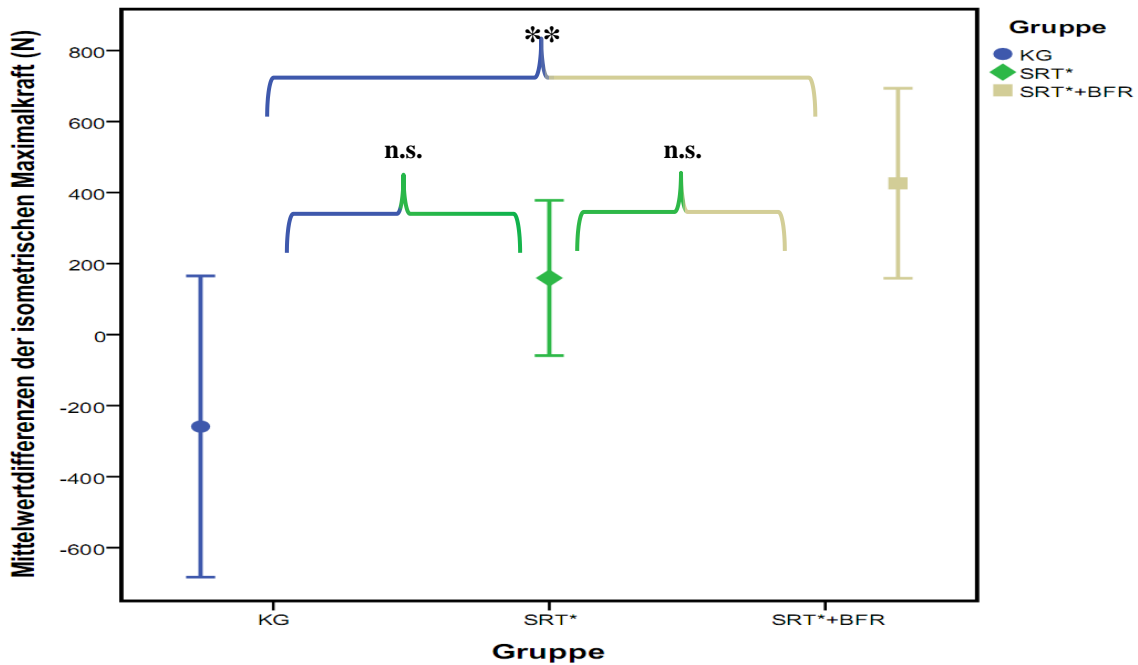


Abbildung 22: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.

5.2.2 Ergebnisse des Parameters posturale Stabilität

In Tabelle 17 sind zunächst die absolut zurückgelegten Wegstrecken (ant.-post. & med.-lat.) der KG und der beiden Trainingsgruppen dargestellt, wobei sich die Daten zunächst auf die *Parallelstellung* der Füße beziehen.

Tabelle 17: Zurückgelegte Wegstrecke (mm) in die Richtungen ant.-post. & med.-lat. in Parallelstellung der Füße.

Millimeter (mm)	N	MW	±SD	Min	Max	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
KGpre:	8	1948	263	1656	2260	1728	2168
KGpost:	8	1883	282	1595	2365	1647	2118
SRT*pre:	11	1692	312	1307	2281	1482	1902
SRT*post:	11	1836	511	1111	2923	1493	2179
SRT*+BFRpre:	11	1695	778	1037	3901	1172	2217
SRT*+BFRpost:	11	1574	321	1041	2206	1358	1789

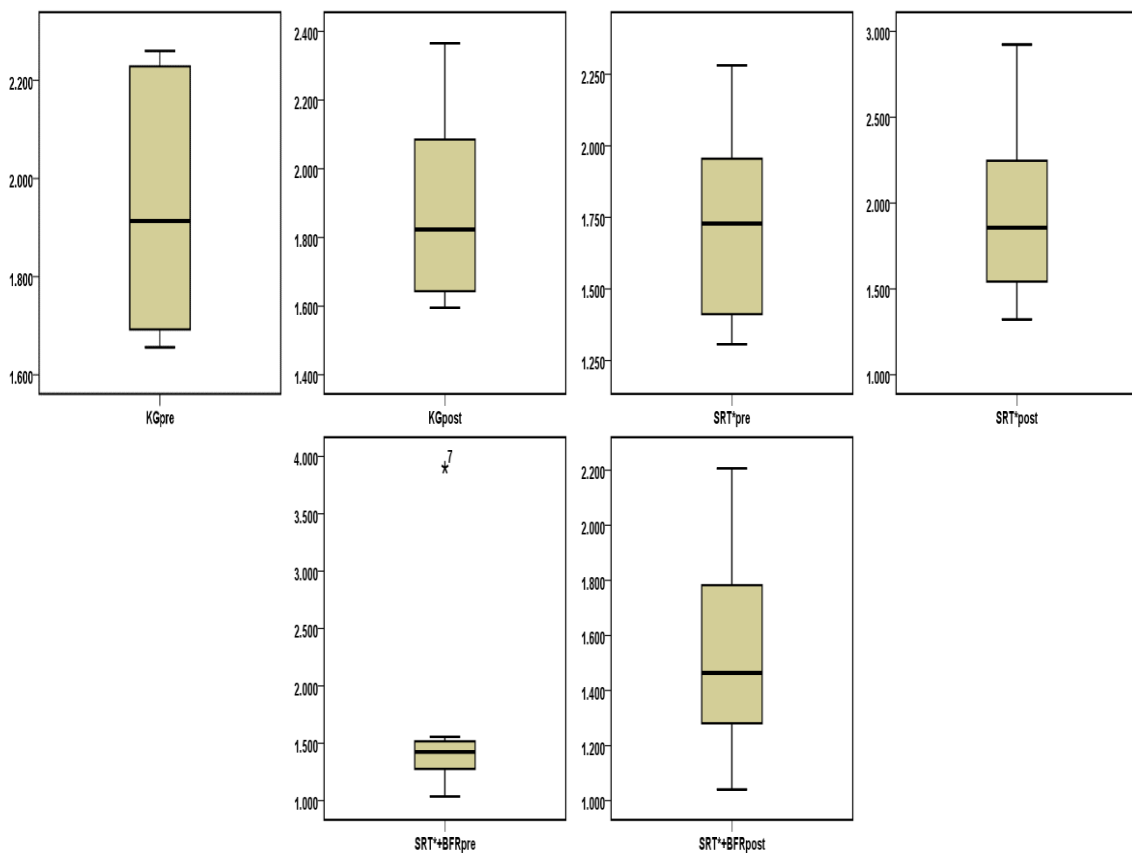


Abbildung 23: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen Werte der posturalen Stabilität in Parallelstellung innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.

Tabelle 18 enthält wiederum die absoluten Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen. Zu beachten ist, dass negative Werte eine Verbesserung darstellen, positive Werte dagegen eine Verschlechterung widerspiegeln.

Tabelle 18: Absolute Veränderung der KG und der beiden Trainingsgruppen für die zurückgelegte Wegstrecke (mm) in die Richtungen ant.-post. & med.-lat. in Parallelstellung der Füße.

Absolut [mm]	N	MW	±SD	Min	Max	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
KG:	8	-65	119	-249	105	-165	34
SRT*:	11	144	295	-299	694	-55	343
SRT*+BFR:	11	-121	554	-1695	399	-493	251

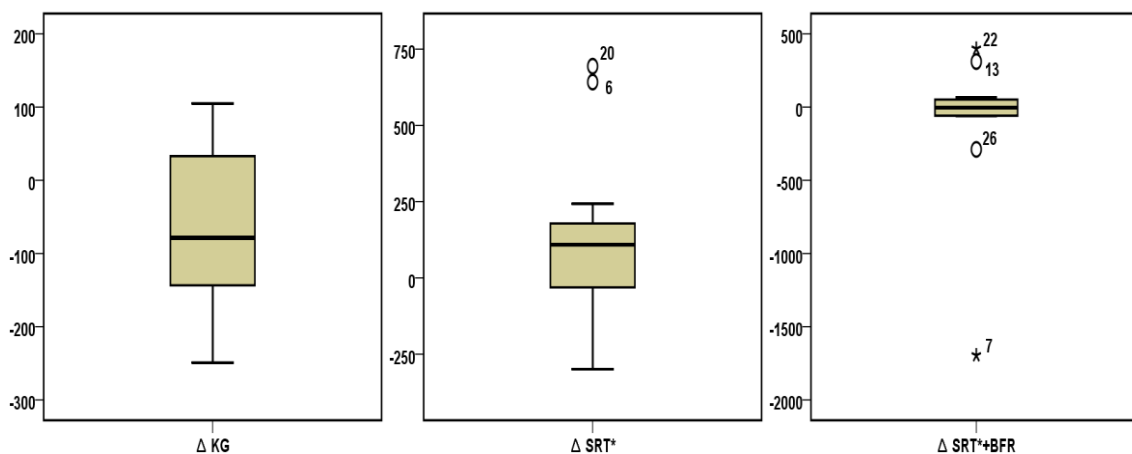


Abbildung 24: Boxplots zur Darstellung der Veränderungen der Werte der posturalen Stabilität in Parallelstellung innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe.

Die durchgeführten *Intragruppenvergleiche* zeigten für die KG ($p=0,165$), die Trainingsgruppe SRT* ($p=0,138$) sowie die Trainingsgruppe SRT*+BFR ($p=0,824$) keine signifikanten Ergebnisse (Tab. 19). Innerhalb der KG und der Trainingsgruppe SRT*+BFR kam es dabei zu einer Reduktion der zurückgelegten Wegstrecke, wohingegen die Trainingsgruppe SRT* eine Zunahme der zurückgelegten Wegstrecke im post-Test zu verzeichnen hatte. Anhand dieser Ergebnisse müssen die H_{0g} - und H_{0h} -Hypothese beibehalten werden, so dass weder die SRT* noch die SRT*+BFR zu einer signifikanten Beeinflussung der posturalen Stabilität in paralleler Fußstellung geführt hat (Abb. 25).

Tabelle 19: Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung der Füße.

Intragruppenvergleich	S-W-Test (p)		T-Wert	Z-Wert	p-Wert	Effektstärke d	% Δ
	pre	post					
KG (post-pre)	0,104	0,322	1,549	-	0,165	-0,546	-3,34
SRT* (post-pre)	0,733	0,608	-1,612	-	0,138	0,386	8,51
SRT*+BFR (post-pre)	0,000	0,787	-	-0,222	0,824	-0,218	-7,14

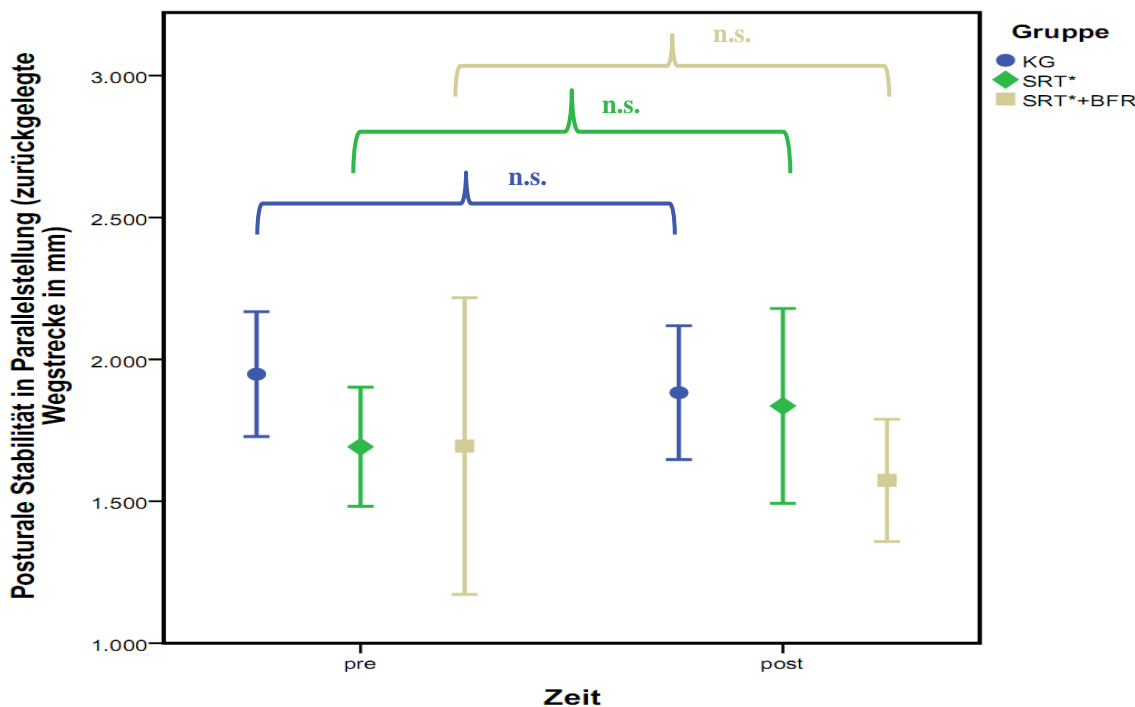


Abbildung 25: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung der Füße.

Die weiterführend untersuchte Fragestellung einer Unterscheidung der drei Testbedingungen untereinander über die Zeit (*Intergruppenvergleich*) zeigte in der ANCOVA mit Messwiederholung keinen signifikanten Interaktionseffekt ($p=0,121$). Das Ergebnis beruht dabei auf einer um die Kovariate ($p<0,001$) bereinigten Berechnung anhand der geschätzten Randmittel (Tab. 20). Anhand der Ergebnisse muss die H_{0i} -Hypothese beibehalten werden, so dass kein Unterschied in der Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung durch die unterschiedlichen Bedingungen besteht (Abb. 26).

Tabelle 20: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung der Füße.

Intergruppenvergleich (ANCOVA)		F-Wert	p-Wert	n ²	
Interaktionseffekt		2,293	0,121	0,150	
Kovariate		20,937	<0,001	0,446	
Intergruppenvergleich Δ	MW ^x	±SD	KI untere Grenze / obere Grenze	p-Wert	d
Δ KG vs. Δ SRT*	-84	1077	-440 / 272		
Δ KG vs. Δ SRT*+BFR	180	1059	-176 / 536		
Δ SRT* vs. Δ SRT*+BFR	-264	953	-57 / 584		

^x Mittelwerte der Differenzen. Bei nicht signifikanter Kovariate sind diese identisch mit den Differenzen der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen in Tab. 18. Bei signifikanter Kovariate beruht die veränderte mittlere Differenz auf den um die Kovariate bereinigten geschätzten Randmitteln.

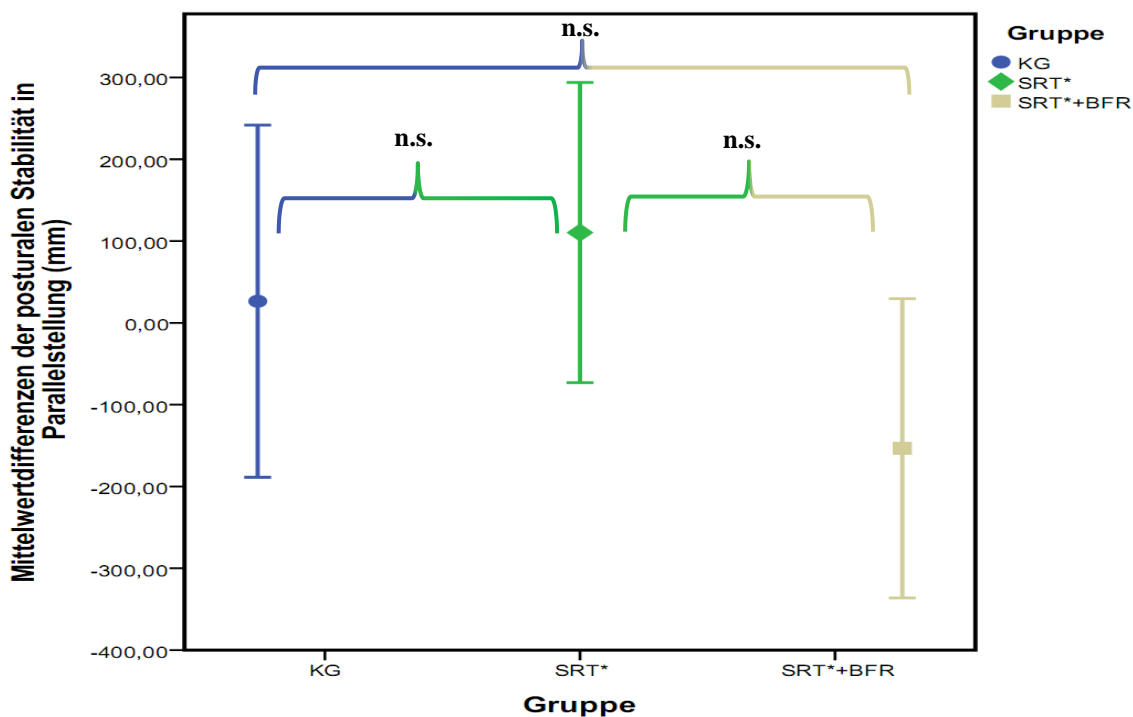


Abbildung 26: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung der Füße.

Weiterführend werden die Ergebnisse der Messung der posturalen Stabilität in *Schrittstellung* dargestellt. In Tabelle 21 sind zunächst wiederum die absolut zurückgelegten Wegstrecken (ant.-post. & med.-lat.) der KG und der beiden Trainingsgruppen dargestellt.

Tabelle 21: Zurückgelegte Wegstrecke (mm) in die Richtungen ant.-post. & med.-lat. in Schrittstellung der Füße.

Millimeter(mm)	N	MW	±SD	Min	Max	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
KGpre:	8	1830	261	1530	2251	1612	2049
KGpost:	8	1806	246	1534	2281	1601	2011
SRT*pre:	11	1817	293	1225	2356	1620	2014
SRT*post:	11	1978	338	1614	2598	1751	2205
SRT*+BFRpre:	11	1666	460	1215	2585	1357	1976
SRT*+BFRpost:	11	1595	338	1277	2213	1368	1822

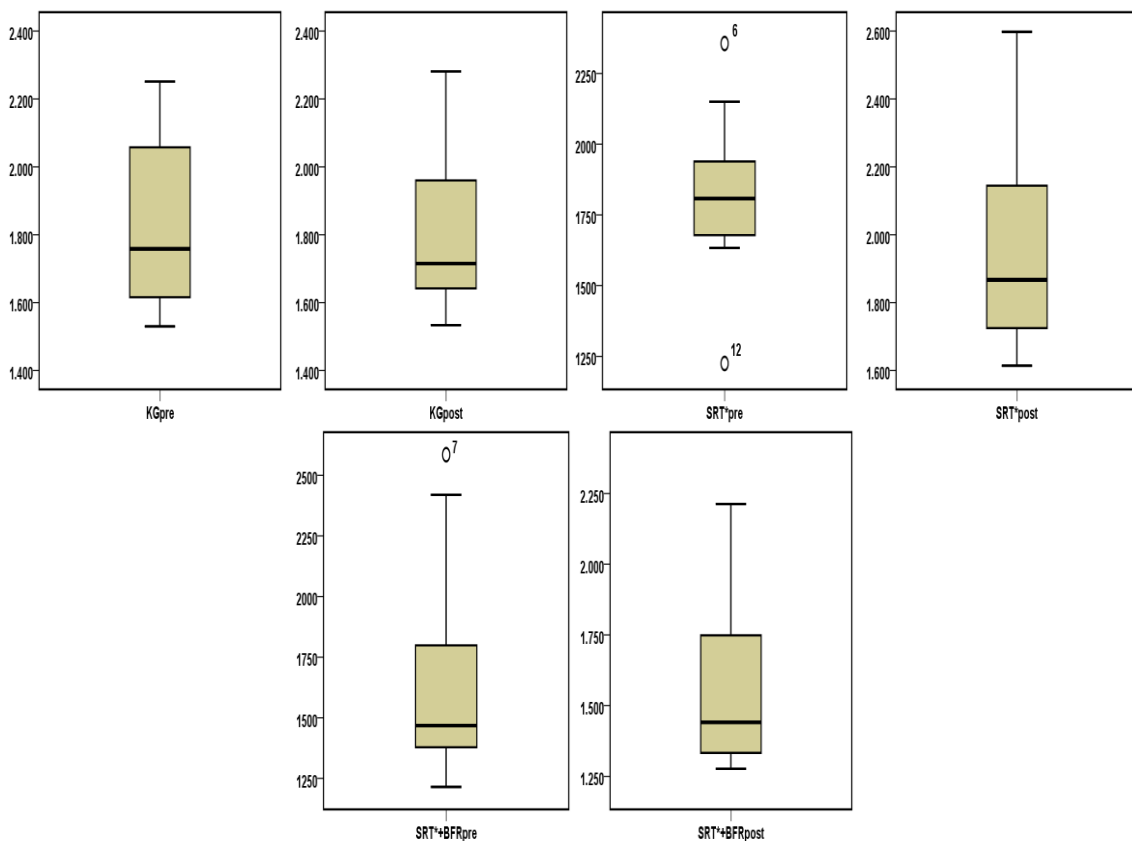


Abbildung 27: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen Werte der posturalen Stabilität in Schrittstellung innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.

Tabelle 22 enthält wiederum die absoluten Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen. Zu beachten ist auch hier, dass negative Werte eine Verbesserung darstellen, positive Werte dagegen eine Verschlechterung widerspiegeln.

Tabelle 22: Absolute Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen für die zurückgelegte Wegstrecke (mm) in die Richtungen ant.-post. & med.-lat. in Schrittstellung der Füße.

Absolut [mm]	N	MW	±SD	Min	Max	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze
KG:	8	-25	151	-334	160	-151	102
SRT*:	11	161	229	-120	674	6	314
SRT*+BFR:	11	-72	173	-372	204	-188	44

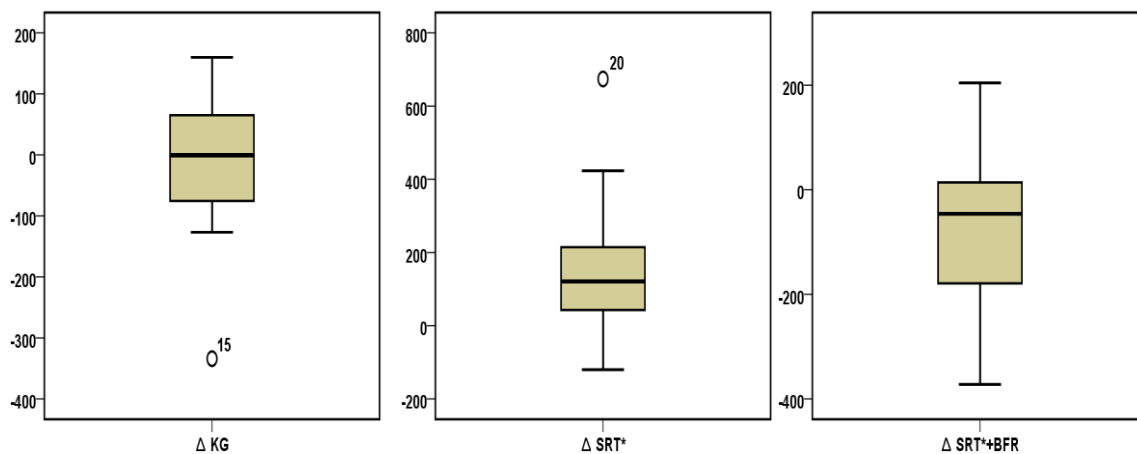


Abbildung 28: Bloxplots zur Darstellung der Veränderungen der Werte der posturalen Stabilität in Schrittstellung innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR-Gruppe.

Die durchgeführten *Intragruppenvergleiche* zeigten für die KG ($p=0,661$) sowie für die Trainingsgruppe SRT*+BFR ($p=0,213$) keine signifikanten Ergebnisse. Innerhalb von Trainingsgruppe SRT* konnte ein signifikanter Unterschied identifiziert werden ($p=0,043$) (Tab. 23), welcher sich bei genauerer Betrachtung jedoch durch eine Erhöhung der zurückgelegten Wegstrecke auszeichnete (Tab. 22) und somit eine signifikante Verschlechterung der posturalen Stabilität in *Schrittstellung* darstellte. Dahingegen haben sowohl die Kontroll- als auch die Trainingsgruppe SRT*+BFR Verbesserungen (geringere zurückgelegte Wegstrecke) erzielen können, die jedoch nur marginal und nicht signifikant ausfielen. Anhand dieser Ergebnisse muss die H_{0j} -Hypothese verworfen und die Alternativhypothese H_{1j} angenommen werden. Die H_{0k} -Hypothese muss dagegen beibehalten werden, so dass lediglich die Trainingsgruppe

SRT* einen – wenn auch negativen – signifikanten Effekt auf die posturale Stabilität in *Schrittstellung* zu verzeichnen hat. (Tab. 23 & Abb. 29).

Tabelle 23: Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung der Füße.

Intragruppenvergleich	S-W-Test (p)		T-Wert	Z-Wert	p-Wert	Effektstärke d	% Δ
	pre	post					
KG (post-pre)	0,412	0,274	0,458	-	0,661	-0,167	-1,31
SRT* (post-pre)	0,807	0,115	-2,320	-	0,043	0,703	8,86
SRT*+BFR (post-pre)	0,024	0,027	-	-0,1245	0,213	-0,412	-5,96

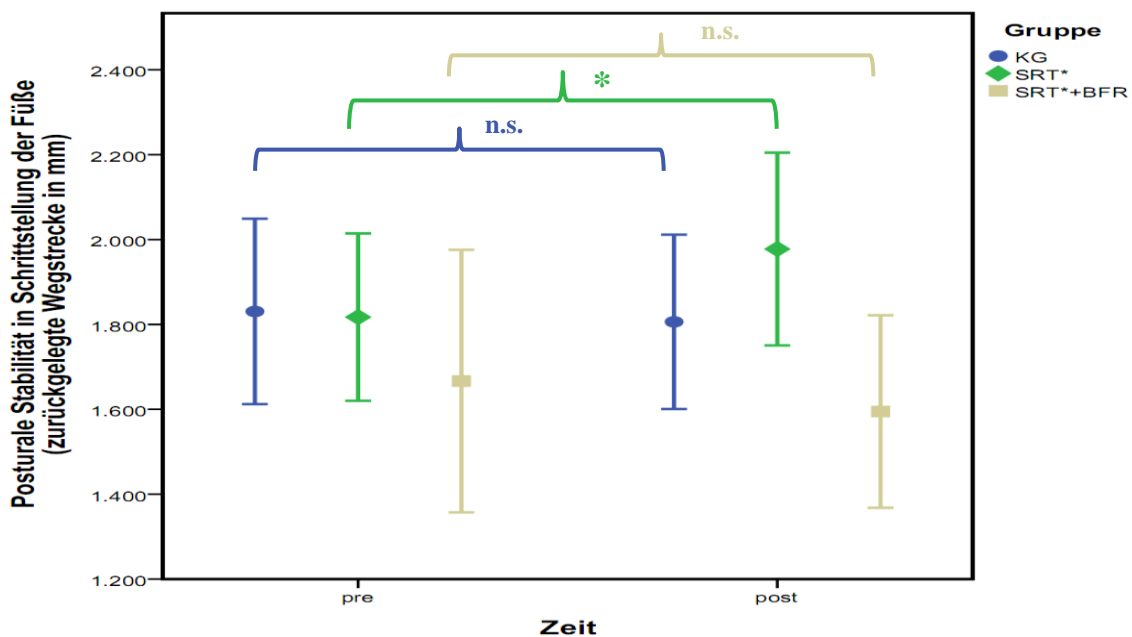


Abbildung 29: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung der Füße.

Die weiterführend untersuchte Fragestellung einer Unterscheidung der drei Testbedingungen untereinander über die Zeit (*Intergruppenvergleich*) zeigte in der ANCOVA mit Messwiederholung einen signifikanten Interaktionseffekt ($p=0,011$), welcher von der Kovariate signifikant ($p<0,001$) beeinflusst war. Für die weiteren vergleichenden Berechnungen der Gruppenunterschiede wurden daher die in Tabelle 24 zusätzlich angegebenen geschätzten Randmittel als um die Kovariate bereinigten Werte genutzt. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied ($p=0,004$) zwischen der Trainingsgruppe SRT* und der Trainingsgruppe SRT*+BFR, so dass von einer Unterscheidung der beiden Gruppen untereinander ausgegangen werden kann und damit

die H₀₁-Hypothese abgelehnt und die H₁₁-Hypothese angenommen wird. Zwischen KG und SRT* (p=0,094) bzw. KG und SRT*+BFR (p=0,858) konnte dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt werden (Tab. 24; Abb. 30).

Tabelle 24: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung der Füße.

Intergruppenvergleich (ANCOVA)		F-Wert	p-Wert	n ²	
Interaktionseffekt		6,834	0,004	0,345	
Kovariate		7,416	0,011	0,222	
Intergruppenvergleich Δ	MW ^x	SE	KI untere G / obere G	p-Wert	d
Δ KG vs. Δ SRT	-182	172,415	-386 / 23	0,094	0,585
Δ KG vs. Δ SRT*+BFR	-88	172,415	-119 / 296	0,858	0,288
Δ SRT* vs. Δ SRT*+BFR	270	172,305	79 / 460	0,004	0,960

^x Mittelwerte der Differenzen. Bei nicht signifikanter Kovariate sind diese identisch mit den Differenzen der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen in Tab. 22. Bei signifikanter Kovariate beruht die veränderte mittlere Differenz auf den um die Kovariate bereinigten geschätzten Randmitteln.

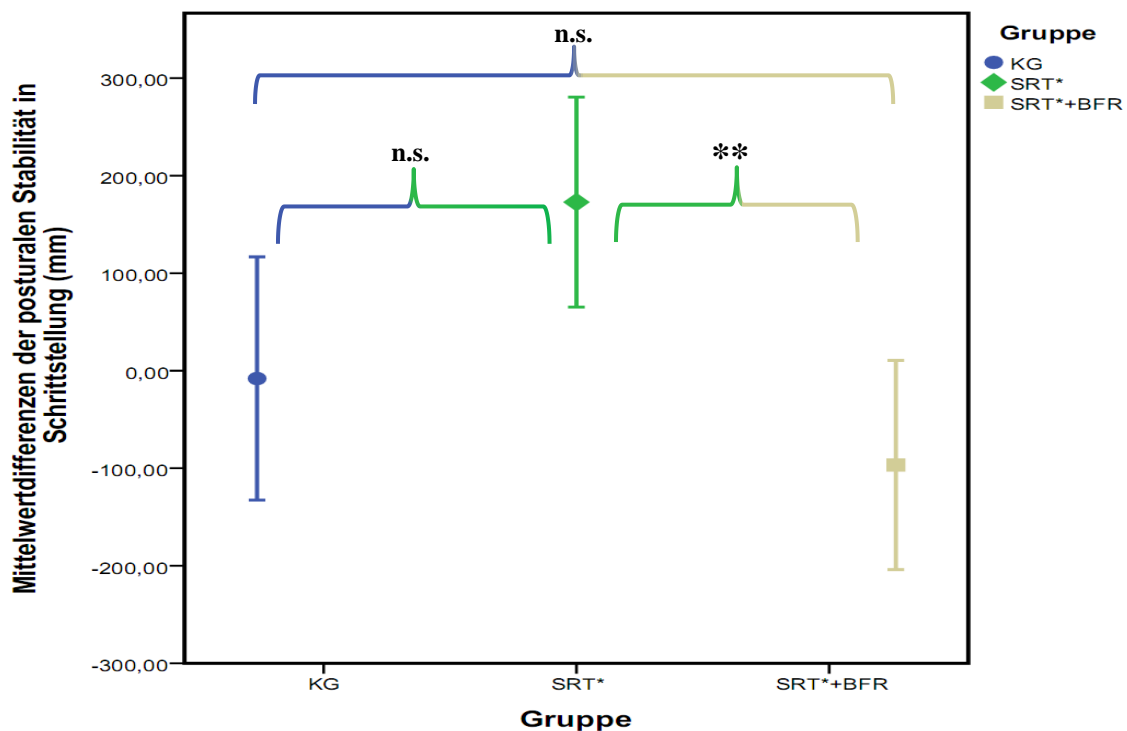


Abbildung 30: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung der Füße.

5.2.3 Ergebnisse des Parameters Gang (TUG)

In Tabelle 25 sind zunächst die absolut benötigten Zeiten (s) der KG und der beiden Trainingsgruppen dargestellt.

Tabelle 25: Erzielte Zeitwerte (s) für die KG und die beiden Trainingsgruppen (pre & post).

Sekunden(s)	N	MW	±SD	Min	Max	95% KI untere Grenze	95% KI Obere Grenze
KGpre:	8	10,93	0,84	9,21	11,95	10,23	11,63
KGpost:	8	9,94	1,16	8,49	11,77	8,97	10,91
SRT*pre:	11	10,83	2,94	7,44	17,88	8,86	12,81
SRT*post:	11	10,48	2,61	7,29	16,14	8,72	12,23
SRT*+BFRpre:	11	10,89	2,13	6,96	14,37	9,46	12,32
SRT*+BFRpost:	11	10,60	2,27	6,52	14,33	9,08	12,13

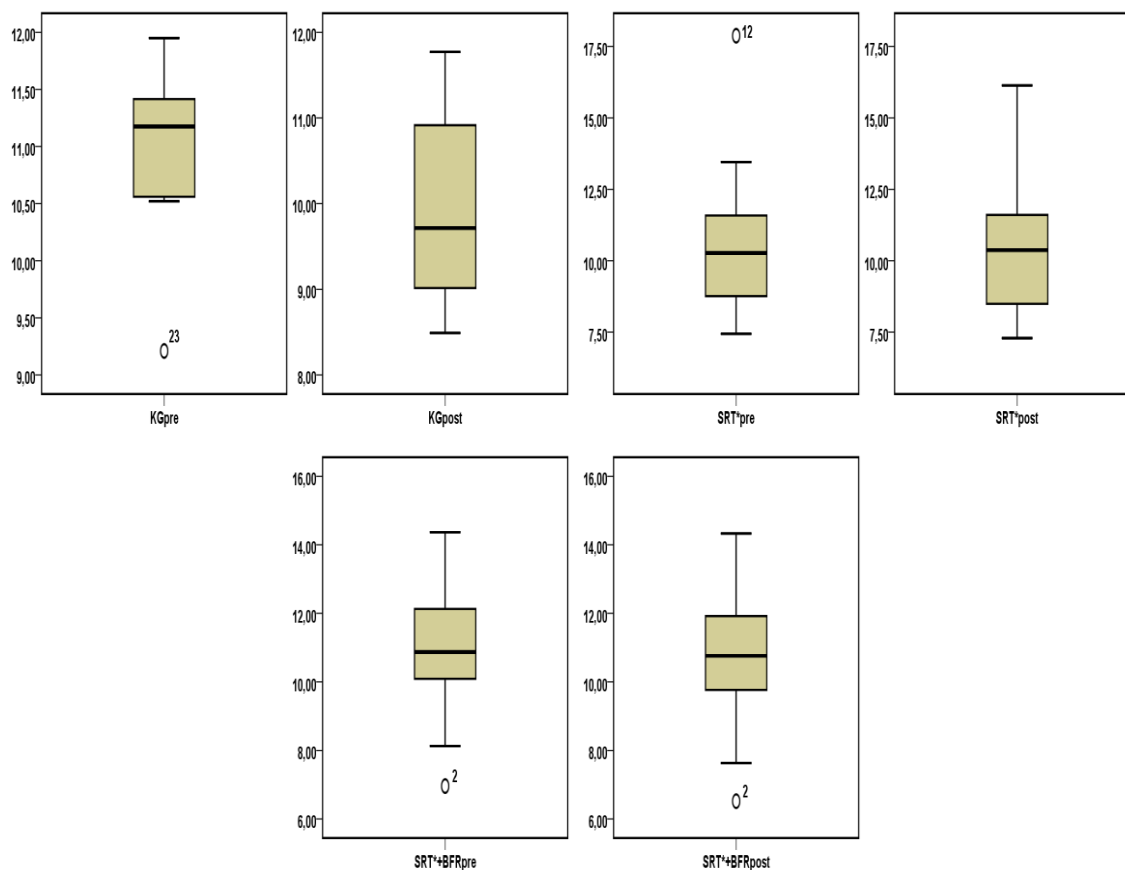


Abbildung 31: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen Werte des TUG-Tests innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.

Tabelle 26 enthält wiederum die absoluten Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen. Auch hierbei ist zu beachten, dass negative Werte eine Verbesserung darstellen, positive Werte dagegen eine Verschlechterung widerspiegeln.

Tabelle 26: Absolute Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen für die erzielten Zeitwerte (s) im TUG.

Absolut [mm]	N	MW	±SD	Min	Max	95% KI	
						untere Grenze	obere Grenze
KG:	8	-0,99	0,90	-2,11	0,22	-1,75	-0,25
SRT*:	11	-0,36	0,76	-1,74	0,65	-0,87	0,15
SRT*+BFR:	11	-0,28	0,64	-4,47	0,55	-0,71	0,15

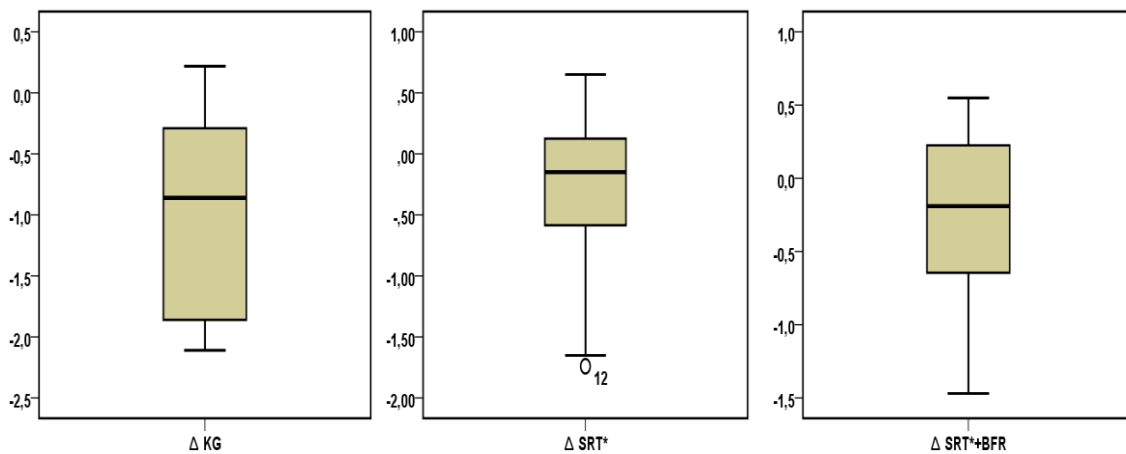


Abbildung 32: Bloxplots zur Darstellung der Veränderungen der Werte des TUG-Tests innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe.

Die durchgeführten *Intragruppenvergleiche* zeigten zwar für die KG ($p=0,017$) signifikante, jedoch für die Trainingsgruppe SRT* ($p=0,148$) und die Trainingsgruppe SRT*+BFR ($p=0,175$) nicht signifikanten Ergebnisse (Tab. 27). Anhand dieser Ergebnisse muss sowohl die H_{0m} als auch die H_{0n} beibehalten werden.

Tabelle 27: Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung des TUG-Tests.

Intragruppenvergleich	S-W-Test (p)		T-Wert	Z-Wert	p-Wert	Effektstärke d	% Δ
	pre	post					
KG (post-pre)	0,904	0,953	3,104	-	0,017	1,558	-9,06
SRT* (post-pre)	0,891	0,902	0,867	-	0,148	0,474	-3,23
SRT*+BFR (post-pre)	0,949	0,706	0,707	-	0,175	0,438	-2,66

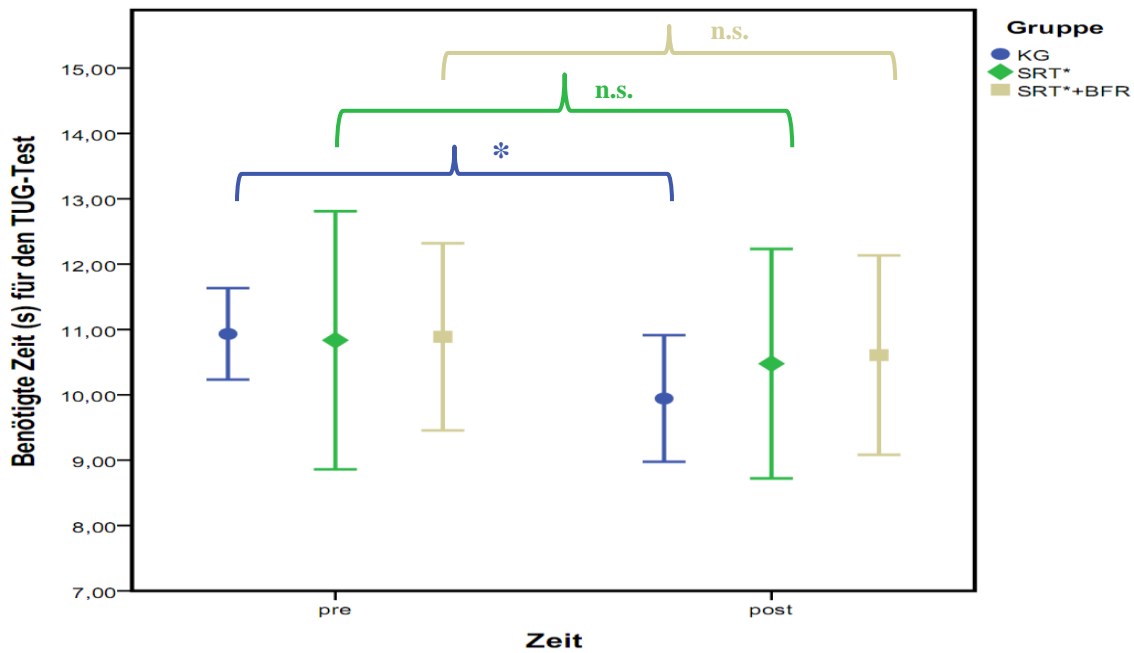


Abbildung 33: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung des TUG-Tests.

Die weiterführend untersuchte Fragestellung einer Unterscheidung der drei Testbedingungen untereinander über die Zeit (*Intergruppenvergleich*) zeigte in der ANCOVA mit Messwiederholung keinen signifikanten Interaktionseffekt ($p=0,115$). Auch für die Kovariate konnte keine signifikante Einflussnahme identifiziert werden ($p=0,200$) (Tab. 28). Anhand dieser Ergebnisse muss die H_{00} beibehalten und von keiner Unterscheidung der Gruppen ausgegangen werden (Tab. 28 & Abb. 34).

Tabelle 28: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung des TUG-Tests.

Intergruppenvergleich (ANCOVA)		F-Wert	p-Wert	n^2	
Interaktionseffekt		2,349	0,115	0,153	
Kovariate		1,733	0,200	0,062	
Intergruppenvergleich Δ	MW ^x	$\pm SD$	KI untere Grenze – obere Grenze	p-Wert	d
ΔKG vs. ΔSRT^*	-0,63	2,73	-1,528 / 0,267		
ΔKG vs. ΔSRT^*+BFR	-0,71	1,68	-1,606 / 0,189		
ΔSRT^* vs. ΔSRT^*+BFR	-0,08	2,46	-0,746 / 0,902		

^x Mittelwerte der Differenzen. Bei nicht signifikanter Kovariate sind diese identisch mit den Differenzen der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen in Tab. 26. Bei signifikanter Kovariate beruht die veränderte mittlere Differenz auf den um die Kovariate bereinigten geschätzten Randmitteln.

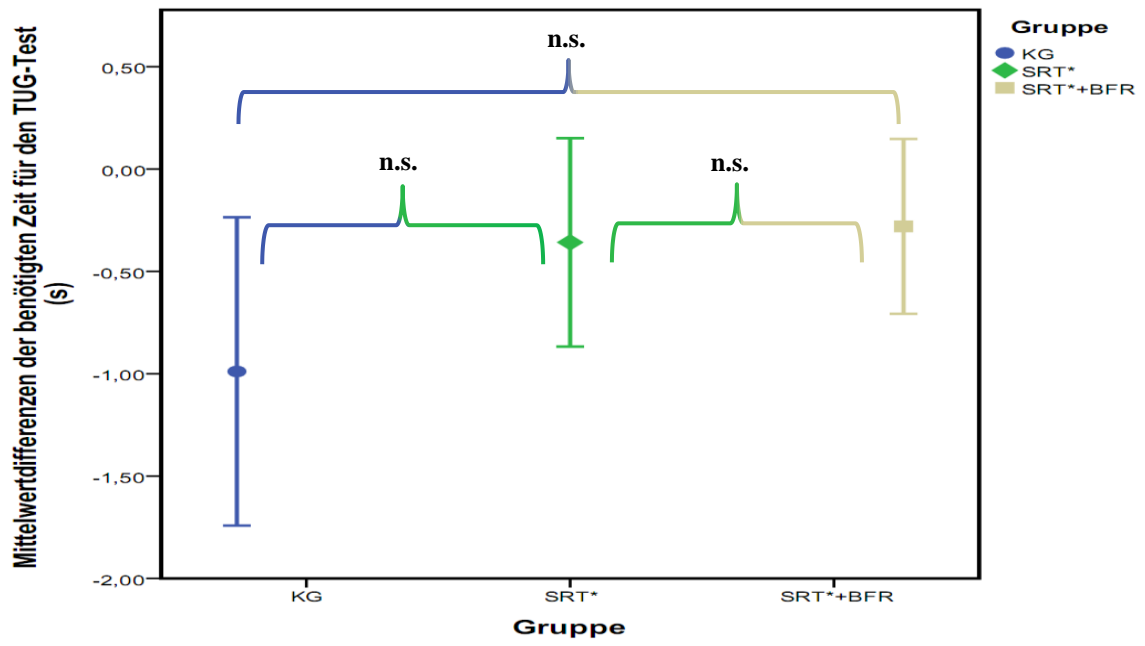


Abbildung 34: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung des TUG-Tests.

5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammengefasst führte bezogen auf die *Primärfragestellung* jede der Testbedingungen für sich zu einer Beeinflussung des BDNF, wobei für die Kontrollbedingung eine signifikante BDNF-Verringerung, für die beiden Interventionsbedingungen jeweils eine hoch signifikante BDNF-Erhöhung identifiziert werden konnte. Dies führte im *Intergruppenvergleich* zu einer hochsignifikanten Unterscheidung der Wirkung der Testbedingungen auf den BDNF, wobei sich die beiden Interventionsbedingungen jeweils zur Kontrollbedingung hochsignifikant unterschieden, die beiden Interventionsbedingungen untereinander jedoch keinen signifikanten Unterschied aufzeigten. Innerhalb der Betrachtung der *Sekundärfragestellung* konnte für die Kraftfähigkeit lediglich eine signifikante Beeinflussung innerhalb der SRT*+BFR-Trainingsgruppe nachgewiesen werden, welche sich aufgrund der bidirektionalen Entwicklung im *Intergruppenvergleich* von der KG signifikant unterschieden hat. Während die posturale Stabilität in

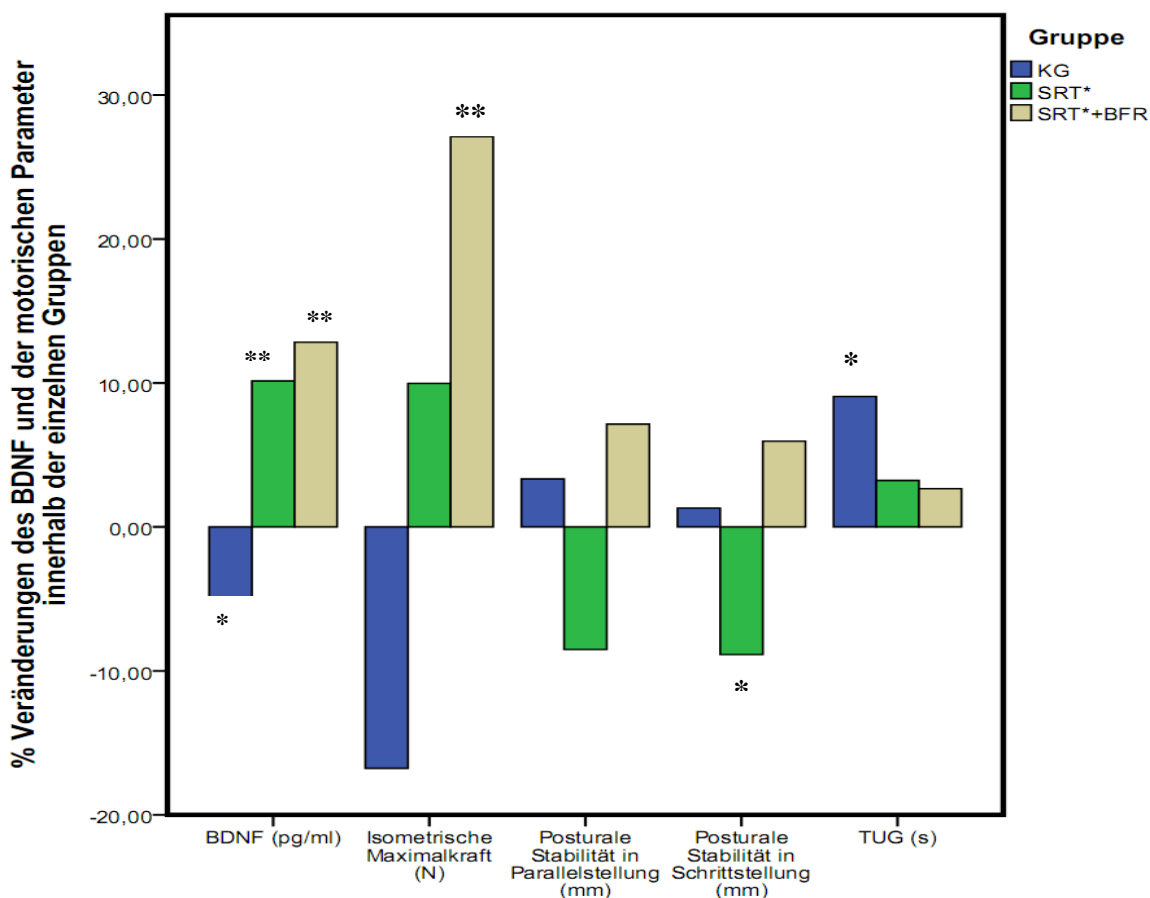


Abbildung 35: Übersicht der Intragruppenvergleiche aller gemessenen Parameter (prozentuale Darstellung). Zwecks einer möglichst übersichtlichen Darstellung stellen positive Werte immer eine Verbesserung, negative Werte dagegen eine Verschlechterung dar.

Parallelstellung der Füße weder im *Intra-* noch im *Intergruppenvergleich* eine signifikante Veränderung/einen signifikanten Unterschied ergab, konnte eine signifikante Veränderung der posturalen Stabilität in *Schrittstellung* der Füße innerhalb der SRT*-Trainingsgruppe identifiziert werden, welche sich wiederum im *Intergruppenvergleich* signifikant von der SRT*+BFR-Trainingsgruppe unterschied. Anzumerken ist hierbei jedoch, dass es sich innerhalb der SRT*-Trainingsgruppe um eine signifikante Verschlechterung handelt. Für die benötigte Zeit für den TUG-Test konnten für alle drei Gruppen Verbesserungen dargestellt werden, welche jedoch nur für die KG als signifikant dargestellt werden konnte und sich im *Intergruppenvergleich* kein signifikanter Unterschied ergab.

Festzuhalten bleibt, dass die KG als auch die SRT*-Trainingsgruppe hinsichtlich des BDNF und der gemessenen motorischen Parameter im *Intragruppenvergleich* divergierende Anpassungen aufgezeigt haben, welche sowohl positiver als auch negativer Natur waren. Die Interventionsgruppe SRT*+BFR konnte als einzige Gruppe in allen gemessenen motorischen Tests eine Verbesserung erzielen, welche bis auf den TUG-Test auch die Steigerungsraten der Kontroll- und Interventionsgruppe SRT* übertraf.

6 Diskussion

Die Diskussion gliedert sich identisch zur Ergebnisdarstellung zunächst in eine Betrachtung der im Querschnittsdesign untersuchten *Primärfragestellung* einer Beeinflussung des BDNF durch die SRT* und SRT*+BFR sowie im Folgenden in die Betrachtung der im Längsschnittsdesign untersuchten *Sekundärfragestellung* einer Beeinflussung der motorischen Parameter durch ein 8-wöchiges Training mit den Trainingsinhalten der a.) SRT* und b.) der SRT*+BFR.

6.1 Diskussion zur Primärfragestellung

Der BDNF ist ein in der wissenschaftlichen Betrachtung in den letzten Jahren stark fokussierter Forschungsgegenstand. Neben der, im Vergleich zu früheren Jahrzehnten, einfachen Messung sind auch seine multifunktionalen Wirkmechanismen – u. a. Sicherstellung des Zellüberlebens sensorischer Neurone (COTMAN & BERCHTOLD, 2002; CZERWINSKI, 2007; HOLLMANN & STRÜDER, 2003), Regeneration von Nervenzellen (REUTER & ENGELHARDT, 2007), Konnektivität und Effektivität von Synapsen bzw. der allgemeinen Synaptogenese und neuronalen Plastizität (COTMAN & BERCHTOLD, 2002; THOENEN, 1995), Modulation der Langzeitpotenzierung (LTP) (XU et al., 2000) und die Förderung der Neurogenese (MATTSON et al., 2004) (vgl. Kap. 2.2) – Grund für das Heranziehen des BDNF als Erklärungsansatz für die Wirkung unterschiedlicher wissenschaftlicher Manipulationen auf sowohl motorische als auch kognitive Parameter. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen – u. a. auch Morbus Parkinson (SCALZO et al., 2010) – mit einem reduziert detektierbaren BDNF-Gehalt einhergehen. Durch die Entdeckung einer nach körperlicher Aktivität ansteigenden BDNF-Konzentration in den bei Morbus Parkinson progressiv degenerierenden Nervenzellen des Striatums, vermuten HAAS et al. (2006b) eine mögliche enge funktionelle Wirkung von BDNF auf die entsprechenden Nervenzellen. Diese Vermutung konnten ZIEBELL et al. (2012) untermauern, indem sie eine positive Korrelation von BDNF und der striatal dopamine transporter Verfügbarkeit nachweisen konnten. Auch konnte eine durch BDNF indizierte Reifung dopaminergischer Neurone beschrieben werden (MACIACZYK et al., 2008). Rein intuitiv könnte daher eine BDNF-Beeinflussung ein

opportunes Mittel einer die Erkrankung in ihren Grundzügen positiv modulierenden Behandlung sein. In dem Bewusstsein, dass solche Kausalitäten stets theoretischer Natur sind, ist dennoch erkennbar, dass bewegungstherapeutische Interventionen, welche positive motorische und/oder kognitive Prozesse hervorrufen, auch tendenziell mit einer positiven BDNF-Beeinflussung einhergehen. Diesbezüglich konnte nachgewiesen werden, dass durch Laufen (WINTER et al., 2007), Radfahren (GOLD et al., 2003; ZOLDAZ et al., 2008), Rudern (RASMUSSEN et al., 2009) und zu Teilen durch Krafttraining (MARSTON et al., 2017; YARROW, WHITEC, MCCOYA & BORSTA, 2010) nicht nur sportartspezifische bzw. allgemein motorische Anpassungen erzielt werden können, sondern auch hinsichtlich des BDNF spezifische Anpassungen an die einzelnen Trainingsinhalte resultieren. Im Fokus der vorliegenden Forschungsarbeit steht nun die *Primärfrage* einer ebenso positiven BDNF-Beeinflussung durch die Applikation stochastischer Vibrationen, als auch einer zu diesen zusätzlich herbeigeführten Blutflussrestriktion der unteren Extremitäten.

Grundlegend führte die alleinige Applikation stochastischer Reize (SRT*) zu einem hoch signifikanten Anstieg des BDNF ($p < 0,001$), so dass die Alternativhypothese H_{1a} angenommen und von einer Beeinflussung des BDNF durch die SRT ausgegangen werden kann. Der Anstieg (10,14%) zeigte sich mit einer Effektstärke von $d = 0,784$ zudem als mittlerer bis tendenziell großer Effekt. Eine Betrachtung der zusätzlich zur reinen SRT-Anwendung (SRT*) mittels Blutdruckmanschetten herbeigeführten Blutflussrestriktion der unteren Extremitäten (SRT*+BFR) führte zu einer ähnlichen, im Vergleich zur SRT* leicht stärkeren BDNF-Erhöhung (12,83%), welche sich ebenfalls als hoch signifikant ($p < 0,001$) nachweisen ließ. Es kann somit bereits festgehalten werden, dass auch für die SRT* mit zusätzlicher Blutflussrestriktion (SRT*+BFR) die Alternativhypothese H_{1b} angenommen und von einer Beeinflussung des BDNF durch die SRT*+BFR-Intervention ausgegangen werden kann. Aufgrund der neben einer höheren Steigerungsrate zusätzlich reduzierten Standardabweichung konnte für die SRT*+BFR-Intervention eine Effektstärke von $d = 1,192$ nachgewiesen werden, was einen großen Effekt darstellt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass – wenn auch der Vergleich der beiden Interventionen keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab ($p = 1,000$) – die Blutflussrestriktion einen wenn auch geringfügigen additiven Nutzen zur SRT* zu haben scheint (Tab. 10). Diese Darstellung wird auch durch die

homogenen Veränderungsraten durch die SRT*+BFR unterstützt (Abb. 16), welche nicht durch Ausreißer in der post-Messung – wie dies bei SRT* der Fall war (Abb. 15) – beeinflusst wurden. Die KG zeigte konträr zu beiden Interventionsmessungen einen signifikanten Abfall der detektierbaren BDNF-Verfügbarkeit ($p=0,021$; $d=0,435$; $\Delta -5,09\%$), was im *Intergruppenvergleich* zu einem signifikanten Unterschied der Beeinflussung zu SRT* und SRT*+BFR geführt hat (p jeweils $<0,001$) (Tab. 10). Damit kann auch die H_{1c} -Hypothese angenommen werden, was die positive Beeinflussung des BDNF durch beide Interventionen zusätzlich unterstreicht. Bezüglich des Messfehlers (Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizient 5,0% bzw. 9,0% [vgl. Kap. 4.4]) sei jedoch erwähnt, dass trotz der absoluten und prozentualen Steigerungsraten des BDNF durch beide Interventionen, die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da diese – auch abhängig davon, ob die Proben auf ein und derselben Mikrotiterplatte gemessen wurden – im Bereich des Messfehlers angesiedelt werden können.

Betrachtet man diese Ergebnisse im Kontext anderer bewegungstherapeutischer Studien, so zeigt sich eine im Vergleich zu FERRIS et al. (2007) (10% bzw. 13%) und ROJAS VEGA et al. (2006) (5-7%) bei moderaten Intensitäten⁵⁸ ähnliche Steigerungsrate durch die SRT* (10,14%) und SRT*+BFR (12,83%). Hingegen zeigen Studien mit neurologischen Patienten bei ebenfalls moderaten Belastungsintensitäten von 60% der maximalen Sauerstoffaufnahme (GOLD et al., 2003) und 54% der HF_{max} (ROJAS VEGA et al., 2008) tendenziell höhere BDNF-Steigerungsraten (ca. 30% bzw. 150%) als jene, die durch die SRT hervorgerufen wurden. FRAZZITTA et al. (2014) konnten wiederum bei Parkinson-Patienten in einer über mehrere Wochen durchgeführten Baseline-Bestimmung eine 15%-ige BDNF-Erhöhung feststellen. Die Daten der Autorengruppe sind als interessant anzusehen, da Baseline-Bestimmungen tendenziell messbare BDNF-Veränderungen verfehlen, was in der spezifischen BDNF-Kinetik begründet ist (SCHMIDT-KASSOW et al., 2012). Die Untersuchung um FRAZZITTA et al. (2014) zeigt des Weiteren mit einer Effektstärke von $d=1,1$ einen ähnlich großen Effekt wie die Interventionen der vorliegenden Arbeit. Die Untersuchungen von FERRIS et al. (2007) und ROJAS VEGA et al. (2006) zeigen zudem, dass bei gesunden Probanden Intensitätssteigerungen mit Steigerungen des

⁵⁸ Die Belastungsintensität betrug bei FERRIS et al. (2007) -20% bzw. +10% der ventilatorischen Schwelle und $\text{Ø}128,4\pm 7,0$ Herzschläge bei ROJAS VEGA et al. (2006).

BDNF einhergehen, was bei einem Ausbelastungstest mit einem 30%-igen BDNF-Anstieg (FERRIS et al., 2007) und einem Rampentest ebenfalls bis zur Ausbelastung (ROJAS VEGA et al., 2006) mit einem ca. 40%-igen Anstieg verbunden ist. Grundlegend deuten die bis dato vorliegenden Ergebnisse BDNF-spezifischer Untersuchungen darauf hin, dass mit einer höheren Intensität auch eine im ähnlichen Maße höhere BDNF-Beeinflussung möglich ist. Hinsichtlich der zusätzlichen Blutflussrestriktion könnte die höhere Steigerungsrate des BDNF durch die SRT*+BFR somit durch die mittels der Blutdruckmanschetten hervorgerufenen partiellen Durchblutungsminderung und einer sich dadurch einstellenden Erhöhung des Schwierigkeitsgrades/der Intensität erklärt werden⁵⁹. Trotz der Intensitätssteigerung konnte die Intervention jedoch von allen Probanden ohne vorzeitigen Abbruch durchgeführt werden, so dass die für die reine SRT-Anwendung (SRT*) bei Parkinson-Patienten nachgewiesene und immens wichtige gute Anwendbarkeit auch für die zusätzliche Blutflussrestriktion (SRT*+BFR) als gegeben angesehen werden kann.

Hinsichtlich des Einflusses der Belastungsintensität auf den BDNF konnte gezeigt werden, dass mit einem Anstieg des Laktatspiegels – als Sinnbild einer gesteigerten Intensität – auch der BDNF-Gehalt im Blut einer Erhöhung unterliegt (FERRIS et al., 2007). Diese von den Autoren publizierte Verbindung zwischen Laktat und BDNF unterliegt jedoch nicht in allen Intensitätsbereichen der von ihnen postulierten proportionalen Steigerung beider Parameter. Vielmehr scheint diese positive Korrelation von Laktat und BDNF überwiegend in moderaten bis submaximalen Intensitätsbereichen identifizierbar zu sein (GOLD et al., 2003). Innerhalb sehr geringer Intensitätsbereiche (FRANKO, 2013) und höherer Intensitätsbereiche (ROJAS VEGA et al., 2008) kann diese *dose-response-Wirkung* nicht mehr eindeutig nachgewiesen werden. Dass jedoch Laktat unabhängig von der auf dem Organismus wirkenden Intensität eine den BDNF beeinflussende Wirkung haben kann, zeigt eine Untersuchung von SCHIFFER et al. (2011). Die Forschergruppe untersuchte dabei die Wirkung einer über eine externe Injektion dem Organismus zugeführten insgesamt 4,2 Millimol umfassenden Laktatlösung. Diese künstlich herbeigeführte Laktaterhöhung ohne jegliche körperliche Aktivität und damit ohne wirkliche Intensität einer Belastung führte

⁵⁹ Die Probanden gaben individuell auch eine höhere Beanspruchung durch die SRT*+BFR-Intervention an.

dennoch zu einer signifikanten BDNF-Konzentrationserhöhung. Das Resultat einer durch Laktat induzierten körperlichen Reaktion steht im Einklang mit den in den letzten Jahren vermehrt publizierten Erkenntnissen, dass Laktat neben seiner funktionellen Aufgabe im Metabolismus eine ebenso bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung einer allgemeinen Homöostase innehat. So wird Laktat auch mit einer positiven Beeinflussung der Angiogenese und Vaskulogenese in Verbindung gebracht, wobei Laktat die Expression von an der Regeneration und Reorganisation von Geweben beteiligten Stammzellen hochreguliert, während apoptotisch wirkende Prozesse runterreguliert werden (ZIEKER et al., 2008). Auch wird Laktat mit der nach traumatischen Ereignissen immens wichtigen Wegfindung von Stammzellen an den Ort der geschädigten Strukturen in Verbindung gebracht wird (MILOVANOVA et al., 2008). GLADDEN et al. (2008) und WAHL et al. (2009) beschreiben diesbezüglich Laktat als quasi-Hormon bzw. Laktathormon und stellen damit die Bedeutung dieses – früher nur als Stoffwechselendprodukt gesehenen – Moleküls innerhalb transkriptioneller und translationaler Prozesse in den Vordergrund. Die nicht eindeutig vorliegende positive Korrelation von Laktat und BDNF kann in einer genaueren Betrachtung auch durch die heterogenen Probandenkollektive der einzelnen Untersuchungen erklärt werden. Dabei lässt sich erkennen, dass weniger belastbare Probanden (häufig die Patientengruppe) bereits durch geringgradig intensive Belastungen profitieren und somit im Kontext der BDNF-Beeinflussung bereits niedrig intensive Belastungen zu einer BDNF-Erhöhung führen (ROJAS VEGA et al., 2008). Die Autoren konnten diesbezüglich sogar nachweisen, dass bei Querschnittspatienten eine Handbike-Intervention von 10 Minuten (warm-up) bei 54% der HF_{max} zu einem signifikanten und 1,5-fachen BDNF-Anstieg, ein sich diesem anschließendes Marathonrennen (42km bei 89% HF_{max}) jedoch zu keiner signifikanten BDNF-Erhöhung im Vergleich zum Ruhewert geführt hat. Vielmehr ließ sich sogar eine im Vergleich zur 10-minütigen warm-up Phase signifikant reduzierte BDNF-Verfügbarkeit nach dem Marathonrennen nachweisen. Rückführend auf die Einflussnahme von Laktat auf den BDNF kann dieser Studie entnommen werden, dass in der Subpopulation der Querschnittspatienten geringere Laktatwerte ($2,1 \pm 1,0$ nach dem warm-up) gegenüber höheren Laktatwerten ($7,5 \pm 3,7$ nach dem Marathonrennen) zu höheren BDNF-Steigerungsraten geführt haben. Dies steht wie angedeutet konträr zu den Ergebnissen

von FERRIS et al. (2007) und ist durch die unterschiedlichen Probandenkollektive zu erklären.

Dass eine gleiche absolute Belastung gesunder Kontrollprobanden und Patienten nicht zu einer identisch ausfallenden BDNF-Erhöhung führt, ist somit durch die unterschiedliche Belastbarkeit und die demnach bei gleicher Belastung divergierende individuelle Beanspruchung zu erklären. Dies konnte auch in einer im Hause durchgeführten und auf die SRT bezogene Vorstudie dargestellt werden, wobei gesunde Probanden (Sportstudenten) bei gleicher Belastung wie in der SRT*+BFR -Intervention eine lediglich geringe Erhöhung des BDNF (2,54%) erkennen ließen, welche sich als nicht signifikant und nicht bedeutsam herausstellte ($p=0,433$; $r=0,095$) (FRANKO, 2013). DUCHESNE et al. (2016) konnten diesbezüglich zeigen, dass auch positive zerebrale Veränderungen – welche in einer engen Beziehung zu einer BDNF-Veränderung gesehen werden – bei submaximalen Belastungen überwiegend in der Probandengruppe (Parkinson-Patienten), nicht jedoch in der KG nachgewiesen werden konnten. Es bestehen sogar Hinweise darauf, dass zu intensive Belastungen eine BDNF-Erhöhung teilweise mindern bzw. zumindest den stringenten und proportional zur Intensität propagierten Anstieg abschwächen können, was wiederum im Einklang mit der bei maximalen Intensitäten nicht ebenso maximalen BDNF-Reaktion einhergeht. NOFUJI et al. (2008) konnten diesbezüglich nachweisen, dass die Expression neurotropher Faktoren bei hoch intensiven Trainingseinheiten durch die entstehende metabolische Stresssituation – samt der damit einhergehenden Anhäufung von Stoffwechselrestprodukten – einer Reduktion unterliegen kann. Als Grund für diese mitunter inverse Beziehung von Belastung und BDNF in hohen Intensitätsbereichen nennen sowohl GOEKINT et al. (2011), ROJAS VEGA et al. (2008) als auch SEIFERT et al. (2010) den mit steigender Intensität ebenso steigenden Cortisolspiegel. Dieser Erklärungsansatz schlägt wiederum die Brücke zu der in Kap. 2.2.2 aufgezeigten negativen BDNF-Beeinflussung durch Stress. Betrachtet man diese Erkenntnisse im Kontext der in der Trainingswissenschaft bekannten positiveren motorisch-neuronalen Lernprozesse in ausgeruhtem Zustand, so lässt sich zusammenfassen, dass für eine primär proklamierte biopositive Anpassung der SRT auf neuronaler bzw. neuronal-motorischer Wirkebene ein Training im möglichst alaktaziden Bereich stattfinden sollte.

Dies konnte in einer Vorstudie für die SRT als gegeben identifiziert werden (FRANKO, 2013).

Neben der Intensität scheint zudem auch die Art der Muskelkontraktion und Bewegungsausführung eine entscheidende Rolle bei der BDNF-Beeinflussung einzunehmen. Tendenziell gehen isometrische Kontraktionsweisen der Muskulatur mit annähernd unveränderten BDNF-Konzentrationen einher. Auch durch Schwimmen konnten keine BDNF-Beeinflussungen gemessen werden, was auf die Schwerkraft mindernde Wirkung des Mediums Wasser zurückgeführt wird. Zyklische Lokomotionsbewegungen dagegen konnten mit einer deutlichen BDNF-Erhöhung in Verbindung gebracht werden (HUTCHINSON et al., 2004). Auch eine generelle Reizvielfalt⁶⁰ konnte als auf den BDNF positiv wirksam herausgestellt werden (KEMPERMANN et al., 1997), so dass allgemein komplexe, vielfältig variierende Bewegungsmuster positive Effekte auf den BDNF zu haben scheinen. Die von HUTCHINSON et al. (2004) postulierten BDNF-spezifischen Reaktionen auf unterschiedliche Bewegungen bzw. Bewegungsausführungen müssen jedoch dahingehend mit Vorsicht betrachtet und interpretiert werden, dass die Ergebnisse aus Tierversuchen resultieren und deren Übertragbarkeit auf den Menschen eingeschränkt ist. Gleichwohl existieren auch in Humanstudien Hinweise darauf, dass zyklische und kontinuierliche Bewegungen (Joggen bzw. Radfahren) einen höheren Effekt haben als azyklische und durch Pausen unterbrochene Bewegungen (Übersicht in KNAEPEN et al., 2010).

Bezüglich der innerhalb des vorliegenden Studiendesigns durchgeführten Intervention auf dem Zeptor[®] ergibt sich eine Mischbelastung aus isometrischer Kontraktion der unteren Extremitäten (vorgeschriebene 40° Beugstellung im Kniegelenk) und einem durch den Zeptor[®] applizierten variierenden Anteil einer unvorhersehbaren reflektorischen Aktivierung der involvierten Muskulatur. Diese reflektorische Aktivierung basiert dabei wie unter Kap. 2.3.1 beschrieben auf der Reizung der Muskelspindeln, welche als proportional-differential Fühler sowohl die Länge als auch

⁶⁰ In tierexperimentellen Untersuchungen wird diese als *enriched environment* bezeichnet und beschreibt die Haltung von Mäusen in großräumigen Käfigen mit variierenden Tunnelsystemen und vielfältigen Bewegungsmöglichkeiten (KEMPERMANN et al., 1997).

die Geschwindigkeit der Muskeldehnung messen und über Verschaltungen auf Rückenmarksebene zu entsprechenden Kontraktionen der Muskulatur als Antwort auf die Reizsetzung führen. In Anbetracht tendenziell geringer Effekte isometrischer Muskelkontraktionen scheint innerhalb der SRT*-Intervention der die Muskelspindeln reizende variierende Anteil der durch die Fußplatten übertragenen Vibrationen als Hauptursache für eine BDNF-Reaktion verantwortlich gemacht werden zu können. Vor allem die zeitlich schnelle Reizung wird dabei als entscheidender Auslöser angesehen (GÓMEZ-PINILLA, YING, ROY, MOLTENI & EDGERTON, 2002). Die Bedeutung der über die Muskelspindeln induzierten afferenten Reize und deren Beeinflussung supraspinaler Zentren stellen CHEN, TOURTELLOTTE und FRANK (2002) zudem dadurch in die Diskussion einer protektiven Wirkung auf Nervenzellverbände, dass durch ein Ausbleiben der Muskelspindelafferenzen im Tiermodell⁶¹ im Gegenzug Parkinson-ähnliche Symptome ausgelöst werden konnten. COHEN, TILLERSON, SMITH, SCHALLERT und ZIGMOND (2003) sowie TILLERSON et al. (2002) beschreiben wiederum die Umkehrbarkeit der durch das Ausbleiben von Muskelspindelafferenzen induzierten Degeneration der Nervenzellen und dem daraus resultierenden klinischen Bild. In ihren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass sich manipulativ herbeigeführte halbseitig manifestierende Parkinson-ähnliche Symptome durch eine vermehrte Nutzung der erkrankten Körperpartie – einhergehend mit einer vermehrten Reizung der Muskelspindeln – reduzieren ließen und zu einer Abnahme der krankheitsbedingten Symptome führten. Die Autoren führten diese positiven Mechanismen wiederum auch auf die durch die vermehrte körperliche Aktivität und Inanspruchnahme der entsprechenden Körperpartie ansteigende Verfügbarkeit neurotropher Faktoren zurück.

Forschungsergebnisse aus der neurowissenschaftlichen Betrachtung der degenerativen Alzheimererkrankung deuten – beziehend auf die Spezifität von Reizfrequenzen, die bei der SRT eine bedeutende Rolle einnehmen (vgl. Kap. 2.3) – auf eine vor allem durch Theta-Frequenzen positiv angeregte Ausschüttung des BDNF hin (EDELMANN et al., 2015). Nach den Autoren kann eine durch diese Frequenzen vermehrte Ausschüttung des BDNF die bei dem Krankheitsbild Alzheimer beobachtete

⁶¹ Egr3^{-/-} Mausmodell mit genetischer Muskelspindeldegeneration.

körpereigene verringerte BDNF-Synthese temporär egalieren, da kurzfristige Ausschüttungen des BDNF bereits zu einem Anstoß positiver durch BDNF induzierter Signalkaskaden führen können. Eine retrospektive Betrachtung der in der SRT*- und SRT*+BFR- Intervention verwendeten Frequenzen zeigt, dass auch der Therapieansatz der SRT auf der Applikation von Theta-Frequenzen (3,5-8 Hz; vgl. Kap. 2.3) gründet. Neben weiteren, hier aufgrund der vernachlässigbaren Bedeutung für die vorliegende Arbeit, nicht weiter diskutierten theoretischen Begründungen, kann die Verwendung dieser speziell den BDNF positiv beeinflussenden Reizfrequenz ein Erklärungsansatz für die vor allem bei neurodegenerativen und neurologischen Krankheitsbildern guten Wirksamkeit der SRT sein. Frequenzen, welche über jenen des Theta-Frequenzbereiches liegenden, wie diese meist bei herkömmlichen Vibrationsapparaturen Anwendung finden, scheinen den BDNF weniger zu beeinflussen. Dies wird u. a. darauf zurückgeführt, dass bei Frequenzen über 15 Hz die Muskelspindeln als zentrales Verarbeitungsorgan refraktär werden und die Sensibilität für den nächsten Reiz nicht mehr gegeben ist, wohingegen Frequenzen im Theta-Bereich noch über die Muskelspindel aufgenommen und zentral (ZNS) bzw. peripher durch die *central pattern generator (CPG)*⁶² weiterverarbeitet werden können. Zudem konnten BALKOWIEC und KATZ (2002) zeigen, dass Theta-Frequenzen vor allem dann zu einem positiven BDNF-Ausstoß führen, wenn diese nicht harmonisch, sondern von einem zusätzlich die Grundfrequenz leicht variierenden Rauschen überlagert werden (theta+noise)⁶³. Die mitunter verwendete Reizkonfiguration von 5 Hz + noise (bursts) spiegelt jene der bei SRT* und SRT*+BFR applizierten Reize nahezu wieder. Die Vergleichbarkeit muss jedoch dahingehend eingeschränkt werden, dass sowohl höhere harmonische elektrische Reizapplikationen im Vergleich zur Stimulation von 5 Hz zu einem höheren BDNF-Ausstoß geführt haben, als auch, dass die als Salven (bursts) applizierten zusätzlichen Störeinflüsse mit 100 Hz eine ebenfalls sehr hohe Frequenz aufwiesen.

Grundlegend gehen BRIGADSKI und LEßMANN (2014) sowie EDELMANN et al. (2015) davon aus, dass der durch Theta-bursts ausgestoßene BDNF vor allem auf

⁶² *Central pattern generator* sind spezielle Nervenzellverbände im Rückenmark, welche als Mustergeneratoren selbständig rhythmische Muskelkontraktionen erzeugen können.

⁶³ Von den Autoren als *bursts* bezeichnet.

kortikaler Ebene wirksam wird und in diesen höheren Regionen eine Gedächtnisspur anlegt, welche eine hohe funktionelle Bedeutung innerhalb kognitiver Lernprozesse einnimmt. GÓMEZ-PINILLA, VAYNMAN und YING (2008) teilen diese Auffassung, da sie nachweisen konnten, dass u. a. BDNF die Effekte von Bewegung auf die Kognition vermittelt. Umgekehrt können positive Effekte von Bewegung auf kognitive Parameter bei Blockierung der BDNF Signalkaskaden im Hippocampus nur noch bedingt dargestellt werden (VAYNMAN, YING & GOMEZ-PINILLA, 2004). Gleiches stellt COTMAN et al. (2007) in Aussicht, wobei die Autoren ausbleibende positive Effekte körperlicher Aktivität auf kognitive Parameter nach Blockierung des spezifischen Trk-B-Rezeptors nachweisen konnten. Die aktuelle Studienlage zu den Effekten körperlicher Aktivität und einem dadurch ansteigenden BDNF-Gehalt auf kognitive Parameter ist jedoch inkonsistent. So konnte sowohl der Nachweis besserer Lern-/ Merkfähigkeitsleistungen (HÖTTING, SCHICKERT, KAISER, RÖDER & SCHMIDT-KASSOW, 2016; WINTER et al., 2007) und besserer Konzentrations-/ Reaktionsleistungen (HWANG et al., 2016) nach körperlicher Aktivität geführt werden, als auch nachgewiesen werden, dass keine verbesserten Lern-/ Merkfähigkeitsleistungen nach körperlicher Aktivität und auch keine positive Korrelation von BDNF und der Lernleistung bestehen (SCHMIDT-KASSOW et al., 2014). Ähnlich der eingangs aufgezeigten Abhängigkeit der Studienergebnisse von der jeweiligen Intensität zeigt sich auch bezüglich des Zusammenhangs von BDNF und Lern-/ Merkfähigkeitsleistungen, dass letztere tendenziell dann eine Verbesserung aufweisen, wenn die körperliche Aktivität intensiviert wird (HÖTTING et al., 2016) und dementsprechend auch nachweisbar mehr BDNF detektierbar ist (SCHMIDT-KASSOW et al., 2012). Gesteigerte kognitive Ressourcen können demnach – wenn auch eingeschränkt und von der Intensität der körperlichen Belastung abhängig – als durch körperliche Betätigung und einen ansteigenden BDNF-Konzentrationsspiegel beeinflussbar angesehen werden (ERICKSON et al., 2011; GRIFFIN et al., 2011). Vor allem dem Hippocampus wird dabei eine Schlüsselrolle zugeteilt, da dieser gleichermaßen zentrales Organ von Lern- und Gedächtnisleistungen (LTP) ist (BINDER, 2007), als auch einen jener Orte im ZNS darstellt, in welchem eine vermehrte BDNF-Konzentration messbar ist (ANG & GOMEZ-PINILLA, 2007; SEIFERT et al., 2010).

Die positive Verflechtung von BDNF und der LTP bzw. allgemein positiver kognitiver Effekte durch Bewegung auf höhere kortikale Strukturen annehmend, bleibt es die auslösenden aktivitätsabhängigen Mechanismen der BDNF-Synthetisierung auf zellulärer Ebene aufzuzeigen. Hierbei scheint überwiegende Einigkeit darüber zu bestehen, dass das bei Muskelkontraktion ausgelöste Aktionspotential eine entscheidende Rolle einnimmt. KOHARA, KITAMURA, MORISHIMA und TSUMOTO (2001) nennen dabei eine bei der Depolarisation entstehende intrazelluläre Kalziumerhöhung als einen der primären Mediatoren. BRIGADSKI und LEßMANN (2014) konnten ebenfalls eine Kalziumerhöhung mit einer vermehrten BDNF-Synthese in Verbindung bringen, wobei die Kalziumerhöhung eine Art *first messenger* darstellt und eine weiterführende Kaskade von transkriptionellen Prozessen auslöst, welche v.a. über cAMP, CREB und Glutamat als *second messenger* zu einer BDNF-Erhöhung führt (CATTANEO et al., 2016; ZHENG et al., 2012). CHEN et al. (2003) diskutieren zudem, dass durch den intrazellulären Kalziueinstrom und die darauf folgende CREB-Erhöhung das während neuronaler Inaktivität die BDNF-Genexpression hemmende Methyl-CPG bindende Protein 2 phosphoryliert und somit eine BDNF-Transkription erst möglich wird. Der BDNF kann somit als kontraktionsinduzierter Parameter angesehen werden, welcher durch Kontraktion der Skelettmuskulatur vermehrt synthetisiert wird (HUANG et al., 2014). Die direkte und nahezu zeitgleich zur Aktivität messbare BDNF-Erhöhung unterstreicht die im Kap. 2.2.1.1 beschriebene durch immediate-early Gene spontane Aktivierung der aufgezeigten Signalkaskaden, welche durch die kontinuierliche Aktivität der late-response Gene ergänzt wird.

Neben der angedeuteten Variabilität des Belastungs-/Beanspruchungsgefüges (Intensitätsabhängigkeit) und dem dadurch eventuell zustande kommenden divergierenden Studien-Outcome unterschiedlicher Gruppierungen (bspw. Probanden gegenüber gesunden Personen) kann eine solche Abhängigkeit und somit Unterschiedlichkeit des Probanden-Outcomes hinsichtlich der Reaktion auf auferlegte Belastung auch innerhalb einer Gruppe bestehen. Diese Intragruppenvariabilität zeigt sich dann ebenfalls in unterschiedlichen Reaktionen der Gruppenmitglieder auf die applizierte Belastung. Innerhalb der SRT* führte dies jedoch zu einer lediglich geringen Abweichung des individuellen Probanden-Outcome, welches in einer binären

Kodierung (Erhöhung vs. Verringerung) mit einer Erhöhung des BDNF-Wertes in 23 Fällen und einer Verringerung in 5 Fällen (bei 2 deckungsgleichen Ergebnissen) zu einer überwiegend gleichartig positiven Reaktion geführt hat. Dies erklärt sich bei gleicher absoluter Belastung (gleiche Reizdauer und Pausenzeit bei identischer 40° gebeugten Goniometer überwachten Beugstellung der Knie) in einer annähernd gleichen Beanspruchung der Probanden. Sehr ähnliche Ergebnisse zeigte die in einer ebenfalls binären Kodierung betrachtete SRT*+BFR-Intervention mit einer Erhöhung des detektierbaren BDNF-Gehalts bei ebenfalls 23 Probanden, wobei 4 Probanden eine Reduktion der BDNF-Konzentration aufwiesen (bei 1 deckungsgleichem Ergebnis). Eine genaue Betrachtung der BDNF-Erhöhungen und Verringerungen der Probanden bei beiden Interventionen zeigte, dass 88% der Probanden identisch auf beide Interventionen reagierten. In lediglich 12% der Fälle unterschieden sich die Reaktionen (Erhöhung bzw. Verringerung) ein und desselben Probanden auf die beiden Interventionen. Die Kontrollmessung zeigte dagegen ein heterogenes und insgesamt im Vergleich zu beiden Interventionsmessungen inverses Gesamtbild, in welchem 9 Probanden eine Erhöhung des BDNF-Wertes, 21 Probanden hingegen eine Reduktion des BDNF aufwiesen. Bezüglich der beiden Interventionsmessungen lässt sich daher ableiten, dass ca. 80% der Probanden positiv auf die SRT*- und SRT*+BFR-Intervention reagiert haben, wohingegen 20% der Probanden keine bzw. negative Veränderungen erkennen ließen. Aufgrund der bei beiden Interventionen gleichartig gemessenen BDNF-Veränderungen der Probanden lässt sich vermuten, dass es – ähnlich vieler Therapiemaßnahmen – sogenannte *Responder* und *Non-Responder* zu geben scheint. Interessant ist in diesem Kontext das Vorhandensein von BDNF-Polymorphismen. Die bekanntesten und am besten untersuchten BDNF-Polymorphismen bestehen dabei aus dem Valin66Methionin (Val66Met) und dem Methionin66Methionin (Met66Met)-Polymorphismus, welche sich durch einen Austausch einer bzw. beider physiologischer Valin-Aminosäuren und dem Ersetzen dieser durch Methionin am 66 Codom auszeichnen (EGAN et al., 2003). Während dem Met66Met-Polymorphismus eine quantitativ und auch funktionell eher vernachlässigbare Bedeutung beigemessen wird, wird der Val66Met-Polymorphismus bei ca. 20% der Weltbevölkerung vermutet und lässt sich vor allem im asiatischen Raum verstärkt nachweisen (PETRYSHEN et al., 2010; TRAJKOSVKA et al., 2007). Der Val66Met-Polymorphismus ist dabei zum einen durch eine reduzierte Ruhe BDNF-

Konzentration, als auch eine verminderte aktivitätsabhängige BDNF-Erhöhung gekennzeichnet (EGAN et al., 2003; MAASS et al., 2016). CHEN et al. (2005) stellen eine nicht geringere intrazelluläre BDNF-Sekretion, jedoch eine verminderte Freisetzung des BDNF aus der Zelle in den Extrazellulärraum zur Diskussion. Dies könnte die von MATTHEWS et al. (2009) und PEDERSEN et al. (2009) identifizierte BDNF und BDNF-mRNA-Erhöhung im Muskel, nicht jedoch dessen erhöhte Konzentration im Blut erklären. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass das Vorhandensein des Val66Met-Polymorphismus mit dem Auftreten von Morbus Parkinson in Verbindung gebracht wird (MOMOSE et al., 2002), wenngleich die Studienlage inkonsistent ist und einige neuere Studienergebnisse diesen Zusammenhang nicht nachweisen konnten (BIALECKA et al., 2015; HAKANSSON et al., 2003; LEE & SONG, 2014; MARIANI, VENTRIGLIA, SIMONELLI, BUCOSSI, & SIOTTO, 2015). Gleichwohl konnten neuere Studien wiederum aufzeigen, dass das Vorhandensein des Val66Met-Polymorphismus die Kognition von Parkinson-Patienten signifikant beeinträchtigt (ALTMANN et al., 2016). Zumindest diskutabel bleibt daher, ob die bei einigen Probanden ausbleibende bzw. negative BDNF-Beeinflussung durch die SRT*- und SRT*+BFR-Intervention im Zusammenhang mit einem eventuell vorliegenden BDNF-Polymorphismus zu sehen ist. Auch wenn das Vorhandensein des Val66Met-Polymorphismus durch seine nicht zu vernachlässigende Häufigkeit und seine funktionelle Bedeutung die Ergebnisse der vorliegenden Studie durchaus hätte beeinflussen können, so ist es jedoch methodisch schwierig entsprechende Allele-Träger zu identifizieren.

Neben der genetischen Prädisposition eines möglichen BDNF-Polymorphismus existieren auch Studien, die die Beeinflussung des BDNF durch oxidativen Stress thematisieren. Oxidativer Stress kann durch vielerlei Mechanismen ausgelöst werden und zur vermehrten Bildung von ROS führen. Grundsätzlich entstehen ROS im mitochondrialen Stoffwechsel als Folge von UV-Strahlungen oder schlichtweg durch Rauchen. Bezüglich der Parkinson-Erkrankung wird eine Freisetzung von ROS auch beim Abbau von Dopamin beschrieben (GERLACH et al., 2007). Entstehen ROS im Überfluss, so können diese bionegative Prozesse auslösen und u. a. bei der Entstehung von Erkrankungen (bspw. Morbus Parkinson) beteiligt sein (GERLACH et al., 2007). Wie PHILIPPUS THEOPHRASTUS PARACELSUS bereits vor ca. 500 Jahren zu

berichten wusste, scheint dessen Leitsatz „die Dosis macht das Gift“ auch bezüglich der ROS angenommen werden zu können. Die Nomenklatur des oxidativen Stresses impliziert dabei bereits, dass Stress – wie angedeutet – eine negative Beeinflussung innehat, welche die Erkrankung des Morbus Parkinson und des Weiteren auch den BDNF negativ moduliert. Körperliche Aktivität kann der negativen Einflussnahme von ROS jedoch entgegenwirken, wobei für die *dose-response-Wirkung* von Aktivität und der Reduktion von ROS kein Maximal-, sondern ein Optimaltrend vermutet werden kann. Dies steht wiederum im Einklang mit der bereits aufgezeigten *dose-response-Wirkung* von Bewegung auf den BDNF. Bezüglich der beiden Interventionen SRT* und SRT*+BFR ergibt sich – diesen Umstand betrachtet – das Gesamtbild einer sowohl für SRT* als auch für SRT*+BFR zu vermutende nicht überfordernden Aktivität der Probanden. Die durch die Blutflussrestriktion eventuell abzuschätzende zusätzliche oxidative Stressbedingung ist damit zumindest nicht mit einer Reduktion des BDNF verbunden. Ganz im Gegenteil kann die temporäre Blutflussrestriktion sogar eine BDNF-Erhöhung implizieren, was durch die auf oxidative Stressreaktionen als immunologische Antwort des Organismus gesteigerte BDNF-Synthese zurückgeführt werden kann. Dies steht im Einklang mit der von BINDER und SCHARFMAN (2004) propagierten Aussage einer durch den BDNF herbeigeführten Reduktion schädigender Einflüsse durch einen Sauerstoffmangel im Gewebe.

Des Weiteren wird bei aktivitätsinduzierter BDNF-Konzentrationserhöhung eine enge Verflechtung von BDNF und der Neurogenese angenommen. Die Neurogenese – als Neubildung von Nervenzellen – wird dabei durch das Vorhandensein von BDNF positiv beeinflusst (BINDER & SCHARFMAN, 2004). Es kann als gegeben betrachtet werden, dass Sportarten bzw. Aktivitäten, die mit einer die Neurogenese positiv beeinflussenden Wirkung einhergehen, auch mit einem Effekt auf den BDNF in Verbindung gebracht werden können. Dass eine Neubildung von Nervenzellen überhaupt möglich ist, wurde erst Mitte des 20. Jahrhunderts erstmals thematisiert. ALTMAN et al. (1965) konnten im Tierversuch nachweisen, dass Ratten, Katzen und Meerschweinchen noch neue Nervenzellen produzierten. Die Neurogenese stand dabei zunächst im Widerspruch zur jahrzehntelang angenommenen Lehrmeinung einer nicht möglichen Nerven-neubildung im Alterungsprozess. Die von RAMON Y CAJAL in den frühen Jahren des vergangenen Jahrhunderts propagierte These einer im kindlichen Alter maximalen und

im fortlaufenden Lebensprozess lediglich abbauenden Neuronenverfügbarkeit hatte lange Zeit Bestand und konnte auch durch die nicht zu erklärende Antwort auf die Frage nach dem Ursprung neu entstehender Nervenzellen nicht widerlegt werden (KEMPERMANN, 2008). Die 1992 von REYNOLDS und WEISS veröffentlichte Entdeckung neuronaler Stammzellen schuf gleichsam den bis dato fehlenden kausalen Erklärungsansatz für die adulte Neurogenese. Mit der 1998 von ERIKSSON et al. nachgewiesenen Neuentstehung von Nervenzellen im menschlichen Gehirn konnte diese erstmals auch von Tierversuchen auf den Menschen übertragen werden. Lediglich wiederum nur aus Tierversuchen stammt die von CAMERON et al. (2001; zitiert nach BISCHOFBERGER & SCHMIDT-HIEBER, 2006) postulierte quantitative Angabe von 9000 neugebildeten Zellen pro Tag bei Ratten, welche jedoch schwer auf den Menschen übertragbar ist. Grundlegend geht eine quantitative Erhöhung von Nervenzellen mit einem Schutz vor dem Untergang bereits existierender Neuronen und der Entstehung neuer Nervenzellen (Neurogenese) einher. Zudem müssen die neu gebildeten Nervenzellen in die bereits existierenden funktionell arbeitenden Neuronennetzwerke integriert werden (LIE, CHICHUNG, COLAMARINO, MING & GAGE, 2004). Dies sind allesamt Prozesse, die durch den BDNF moduliert werden. COTMAN et al. (2007) heben bei der Integration neu gebildeter Nervenzellen in ein bereits vorhandenes Neuronennetzwerk auch deren geringere Erregungsschwelle hervor, welche zu einer ökonomischeren Aktivierungsfähigkeit führt. Dies wäre vor allem bei Morbus Parkinson und der die Erkrankung begleitenden gestörten Aktivierungsfähigkeit mit ausbleibenden Aktionspotentialen und daraus resultierender Bewegungsarmut mit all den unter Kap. 2.1 genannten bionegativen Folgen als positiver Benefit anzusehen. Betrachtet man die Mediatoren einer gesteigerten Neurogeneserate, so konnten KEMPERMANN (2004) und ROJAS VEGA et al. (2010) ein Leben in reizreicher Umgebung und körperliche Aktivität als positive Einflussfaktoren ausmachen. CHURCHILL et al. (2002) konnten diesbezüglich zeigen, dass die Neurogenese auch im Gehirn älterer Menschen durch ein Bewegungsprogramm angeregt und gefördert werden kann. Bereits 1999 wiesen VAN PRAAG, CHRISTIE, SEJNOWSKI und GAGE nach, dass ein Bewegungstraining die Anzahl neuronaler Stammzellen erhöht und zu einer positiven Beeinflussung der adulten Neurogenese führt. Zusätzlich konnten YI et al. (2009) aufzeigen, dass ein Laufbandtraining die Proliferation neuronaler Stammzellen anregt. Ein Bewegungstraining scheint also über die aktivitätsbedingte

Erhöhung der Expression neurotropher Faktoren zu einer Zunahme der Neurogeneserate zu führen und somit neuroplastische Effekte auszulösen (FRAZZITTA et al., 2014). COTMAN und BERCHTOLD (2002) beschreiben Bewegung gar als „*powerful effector*“ (S. 298) für die Gehirnphysiologie. Zusammengefasst existiert also zweifelsohne die Möglichkeit durch ein Bewegungstraining endogen vorhandene Ressourcen für die Aufrechterhaltung sowie die Neugenerierung neuronaler Strukturen und damit auch von dopaminergen Neuronen zu stimulieren (AHLKOG, 2011). Grundsätzlich können neurotrophe Faktoren einen positiven Einfluss auf das Überleben dopaminergener Neurone (SULLIVAN & TOULOUSE, 2011) als auch die Neuentstehung von Nervenzellen generell haben, wobei vor allem Sport bzw. allgemein Bewegung positive Mediatoren darstellen (WU et al., 2010).

Negative Einflüsse auf die Neurogenese konnten BRANDT und STORCH. (2008) sowie GOULD und GROSS (2002) durch Stress und einer damit einhergehenden erhöhten Ausschüttung von Glukokortikoiden identifizieren. Eine reduzierte Bewegungsmöglichkeit oder gar Immobilisation führten zudem zu einem Abbau von Nervenzellen und zu einer beschleunigten Erkrankungsanfälligkeit (TILLERSON et al., 2002). Interessant ist im Zusammenhang der Neurogenese, dass diese tendenziell in jenen Hirnarealen ihre höchste Ausprägung aufweist, in welchen auch die höchsten BDNF-Konzentrationserhöhungen zu verzeichnen sind. Die Neurogenese kann vor allem in der subventrikulären Zone sowie dem Gyrus dentatus des Hippocampus nachgewiesen werden (ALVAREZ-BUYLLA et al., 1999; zitiert nach LIE et al., 2004; GAGE, 2002; KEMPERMANN, 2004), wobei VAN PRAAG et al. (1999) auch den präfrontalen Kortex als Lokalisationsort einer vermehrten Neubildung von Nervenzellen nennt. COTMAN et al. (2007) sowie ZIGOVA, PENCEA, WIEGAND und LUSKIN (1998) nennen dabei das in diesen Hirnarealen vermehrte Vorhandensein von BDNF als positiven Modulator für die Beeinflussung der Neurogenese. Welche speziellen Nervenzell-Typen aus der neuronalen Stammzelle entstehen ist noch unspezifisch, da sich die neuronale Stammzelle grundsätzlich in einem teildifferenzierten Zustand befindet und variabel einen Ausprägungstypen annehmen kann (GAGE, 2000; zitiert nach LIE et al., 2004). Die Stammzell-Theorie ist daher auch ein Erklärungsansatz der Wirksamkeit unterschiedlicher Therapieansätze – und so auch der SRT – bei

unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen mit unterschiedlich zugrundeliegenden Schädigungen neuronaler Strukturen.

Ähnlich der für den BDNF beschriebenen zunächst vermehrt detektierbaren BDNF-Konzentration ist auch für die Proliferationsrate neuronaler Stammzellen eine zunächst positive Beeinflussung durch pathophysiologische Prozesse bekannt (KUHNS, PALMER & FUCHS, 2001). Auch auf Stammzellebene scheint dies ein Schutzmechanismus des Organismus auf gestörte Verhältnisse von Neuronen-Degeneration und Neuronen-Neuentstehung zu sein, so dass akut schädigende Prozesse zu einer vorübergehenden BDNF-Konzentrationserhöhung⁶⁴ und gleichsam einer gesteigerten Proliferationsrate neuronaler Stammzellen führen.

Neben den theoretischen Erklärungsversuchen der beobachteten BDNF-Konzentrationserhöhungen nach körperlicher Belastung ist jedoch schlussendlich entscheidend, ob neben der rein quantitativen Messung ansteigender BDNF-Konzentrationen im Blutbild das entsprechende Treatment (bzw. allgemein die Therapiemethode) zu reduzierten Symptomen und damit zu einer Verbesserung des funktionellen Status führt. FRAZZITTA et al. (2014) konnten diesbezüglich zeigen, dass ein über vier Wochen durchgeführtes Trainingsprogramm nicht nur zu einer signifikanten Baseline BDNF-Konzentrationserhöhung geführt hat, sondern sich auch die untersuchten funktionell-motorischen Test-Assessments (UPDRS II, UPDRS III, Berg Balance Scale, 6-minute walking test) signifikant verbessert haben. Keinen signifikanten Zusammenhang konnten die Autoren jedoch für die Korrelation der Veränderungen des BDNF und der funktionell-motorischen Tests identifizieren. Hinsichtlich untersuchter BDNF-Konzentrationserhöhungen und der Ergebnisse funktionell-motorischer Untersuchungen bleibt auch stets zu hinterfragen, ob den Ergebnissen neben signifikanten Veränderungen auch eine klinische Bedeutsamkeit beigemessen werden kann. Für den UPDRS-Gesamtscore werden klinisch relevante Veränderungen ab einer Veränderung/Reduktion von 8 Punkten genannt (SCHRAG, SAMPAIO, COUNSELL & POEWE, 2006). Für den UPDRS III wird bereits bei einer Veränderung/Reduktion von 5 Punkten, beim UPDRS II sogar ab 2-3 Punkten

⁶⁴ Nach einer akuten und kurzfristigen BDNF-Konzentrationserhöhung ist jedoch im langfristigen Prozess der BDNF-Gehalt bei neurologischen Krankheitsbildern meist verringert (Morbus Parkinson).

ausgegangen (SCHRAG et al., 2006), wobei für alle Testungen stärker betroffene Patienten im Vergleich zu lediglich moderat betroffenen Patienten bereits durch geringere Veränderungen im UPDRS auch funktionell-motorische und somit klinisch relevante Verbesserungen erzielen. Die Ergebnisse der Studie von FRAZZITTA et al. (2014) betrachtend sind die erzielten moderaten Verbesserungen im UPDRS II (2,64 Punkte) und im UPDRS III (7,6 Punkte) sowie im UPDRS-Gesamtscore (10,64 Punkte) somit allesamt von klinischer Bedeutung. Auf die Frage, welche BDNF-Konzentrationserhöhung mit einer positiven klinischen Beeinflussung in Verbindung gebracht werden kann, liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine verwertbaren Daten vor. Dies liegt neben der beschriebenen nicht stringent positiven Korrelation von BDNF und funktionell-motorischen Untersuchungen auch in der sehr hohen Variabilität der jeweiligen BDNF-Messungen in unterschiedlichen Studien. Die hohe Variabilität lässt sich grundlegend durch die Möglichkeit der Bestimmung durch Blutserum bzw. Blutplasma⁶⁵, die unterschiedlichen Schritte der Blutbearbeitung (Standdauer bis zur Zentrifugation, Zentrifugationsdauer und -geschwindigkeit) und schlussendlich auch durch die verwendeten BDNF ELISA-Kits und deren spezifischen Bearbeitungsprotokollen erklären (PAREJA-GALEANO et al., 2015). Dieser Umstand macht es nur bedingt möglich, die Effekte von in unterschiedlichen Studien untersuchten manipulierten unabhängigen Variablen miteinander zu vergleichen. Zudem ergeben sich auch durch unterschiedliche Probandenkollektive variabel messbare BDNF-Konzentrationen. Hierbei können Variablen wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Ernährungszustand, Tageszeit, Fitnesszustand aber auch das Vorliegen von Erkrankungen einen Einfluss auf die BDNF-Werte haben (vgl. Kap. 2.2.2.2). BUS et al. (2011) beschreiben zudem Rauchen und Alkoholenuss als bedeutende Einflussfaktoren, die für eine Rückführung der Ergebnisse auf die Manipulation der abhängigen Variable kontrolliert werden müssen. Es bleibt also festzuhalten, dass die die BDNF-Konzentration beeinflussenden Variablen nicht nur einen Vergleich unterschiedlicher Studien erschweren, sondern auch, sofern eine Studienpopulation nicht durch eine grundlegende Homogenität überzeugt, auch einen Vergleich innerhalb eines Studiendesigns eingrenzen.

⁶⁵ Serum BDNF zeichnet sich durch ein Vielfaches an gemessenem BDNF aus. Dies lässt sich durch die vermehrte Freisetzung gespeicherter BDNF-Ressourcen aus den Thrombozyten erklären.

In der vorliegenden Studie wurde den angedeuteten Variablen soweit möglich Rechnung getragen. So wurden die Probanden jeweils an den gleichen Wochentagen zu gleichen Uhrzeiten gemessen um zirkadianen Rhythmiken vorzubeugen (KNAEPEN et al., 2010), vor allem aber die die Ergebnisse sonst möglicherweise bedeutend beeinflussenden ON-OFF Phasen zu egalisieren. Eine im Studienzeitraum notwendige Medikamentenumstellung hätte zudem zu einem Ausschluss aus der Studie geführt⁶⁶. Auch wurden die Probanden darauf hingewiesen, keine Ernährungsumstellungen am Tag der Blutabnahme bzw. über den gesamten Studienzeitraum vorzunehmen, da auch die Ernährung die BDNF-Konzentration beeinflussen kann (KNAEPEN et al., 2010; MOLTENI et al., 2004). Zudem war von elementarer Bedeutung, dass die Blutproben eine gleiche Standdauer bis zur Zentrifugation aufwiesen, da durch eine längere Standdauer eine BDNF-Erhöhung alleine durch die über die Zeit zunehmende Freisetzung aus den Thrombozyten möglich wäre⁶⁷ (KAREGE et al., 2005), was zu falsch positiven Ergebnissen führen könnte. Als unbedeutend konnte von TRAJKOVSKA et al. (2007) die nach der Zentrifugation im Eisschrank verbrachte Standdauer der Serum-Proben dargestellt werden, welche für den kurzen Zeitraum von höchstens drei Monaten zu keinen messbaren Veränderungen führt. Dagegen geben GOEKINT et al. (2011) zu bedenken, dass hitzebedingt eine erhöhte Nachweisbarkeit von BDNF auftreten kann, welche jedoch vermutlich durch eine temperaturabhängige Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke für BDNF und der dadurch erhöhten Messbarkeit im Blut resultiert und nicht zwangsläufig eine erhöhte Expression darstellt. Zudem kann jedoch auch die Raumtemperatur den Gerinnungszeitraum beeinflussen, wobei kältere Temperaturen im Winter mit langsameren und wärmere Temperaturen im Sommer mit schnelleren Blutgerinnungszeiten einhergehen. Auch könnten psychosoziale Faktoren möglicherweise Einfluss auf die gemessenen BDNF-Werte haben. So konnten MOLENDIJK et al. (2012) im Frühling und Sommer signifikant höhere BDNF-Konzentrationen feststellen als in den Herbst- und Wintermonaten. Diesbezüglich könnten Veränderungen über den Studienzeitraum (12 Wochen) zu einer

⁶⁶ Zudem bestand, wie in Kap. 4.1 aufgeführt, das Einschlusskriterium, dass in den letzten zwei Monaten vor Studienteilnahme keine Medikamentenumstellung durchgeführt wurde.

⁶⁷ Auch im Eigenversuch (nicht publizierte Daten) konnte nachgewiesen werden, dass eine identische Blutprobe durch eine unterschiedliche Standdauer Abweichungen über die vom Hersteller des ELISA-Kits angegebenen Variationskoeffizienten aufweist.

mitunter durch die Jahreszeit und weniger durch die Studie selbst bedingten Veränderung geführt haben.

Limitierend – dies betrifft jedoch alle Studien welche BDNF durch einen ELISA-Kit messen – ist zudem die fehlende Sensitivität der ELISA-Kits für die Unterscheidung zwischen pBDNF und mBDNF. Da nicht prozessiertes pBDNF am p75^{NRT}- Rezeptor eine zum mBDNF antagonistische Wirkung haben kann, welche sogar bis hin zur Apoptose reicht (BRIGADSKI & LEßMANN, 2014), ist durchaus erklärbar, warum Studien zwar eine gesteigerte BDNF-Konzentration identifizieren konnten, diese jedoch nicht mit einer der Theorie nach gleichsam verbesserten motorischen Leistungsfähigkeit einhergeht. Zudem geben PAREJA-GALEANO et al. (2015) zu bedenken, dass gemessene BDNF-Veränderungen trotz der nachgewiesenen möglichen Überwindung der Blut-Hirn-Schranke (u. a. CATTANEO et al., 2016; PAN et al., 1998; RASMUSSEN et al., 2009) weniger eine im ZNS lokalisierte BDNF-Erhöhung symbolisieren, sondern vielmehr durch die bereits angedeutete Freisetzung des BDNF aus den Thrombozytenspeichern resultieren. CATTENAO et al. (2016) schlagen daher für einen besseren Rückschluss auf die zentral lokalisierte BDNF-Kinetik eine Bestimmung der BDNF-mRNA vor. Eine zusätzliche Problematik in der Betrachtung des BDNF als Outcome bewegungstherapeutischer Interventionen ist die Zeitabhängigkeit des BDNF nach einer Intervention. GOEKINT et al. (2011), GUSTAFSSON et al. (2009), MARSTON et al. (2017), RASMUSSEN et al. (2009) und ROJAS VEGA et al. (2006) konnten allesamt die auch in einer Vorstudie (FRANKO, 2013) identifizierte spontane BDNF-Erhöhung mit nachfolgender Verringerung unterhalb des Ausgangsniveaus feststellen. CASTELLANO und WHITE (2008) geben als diesen Umstand erklärenden Mechanismus eine sowohl zentrale als auch periphere Aufnahme des BDNF in entsprechenden Zellen (Neuronen, Thrombozyten) an, welche zu einer zwischenzeitlichen BDNF-Verringerung im Blut führen.

In einer abschließenden Betrachtung ist auch anzumerken, dass die BDNF-Werte der einzelnen Probanden mitunter heterogener Natur waren. Da identifizierte Ausreißer (Abb. 15) jedoch weder durch technische Ungereimtheiten noch durch Kausalitäten, die

zum Ausschluss aus der Studie geführt hätten⁶⁸, erklärt und gleichsam eliminiert werden konnten, ergibt sich in der Darstellung der Daten eine breite Streuung. Rückblickend auf den diskutierten Val66Met-Polymorphismus kann das Vorhandensein sogenannter *Responder* und *Non-Responder* die Erklärung für die in den pre-Werten im Vergleich zu den post-Werten meist homogeneren Daten sein (Abb. 15). Dies bedeutet also, dass die Probanden zu Beginn (pre) ein in den erzeugten Daten normalverteiltes Kollektiv darstellen, welches durch die unterschiedliche Reaktion auf das Treatment (*Responder* vs. *Non-Responder*) zu einem dann (post) nicht mehr normalverteilten Kollektiv führt. Wie bereits beschrieben ist dies kein auf den BDNF bezogenes spezifisches „Problem“, sondern bei vielen Therapiemaßnahmen existent. Ziel jeder Therapiemaßnahme – und auch der SRT – sollte daher auch die Identifikation von *Respondern* und *Non-Respondern* sein, so dass jeder Patient einer für ihn individuell wirksamen Therapiemaßnahme zugeführt werden kann.

⁶⁸ Trotz aller Versuche Störfaktoren zu beseitigen ist es bei Parkinson-Patienten (noch mehr als bei gesunden Probanden) immer möglich, dass nicht beeinflussbare und nicht kontrollierbare Faktoren Einfluss auf die Messergebnisse nehmen. Hätten bei gesunden Probanden exorbitante Streuungen vielleicht durch logischen Ausschluss eliminiert werden können, spiegelt dieses heterogene Verhalten doch bei Parkinson-Patienten die Realität wider und wurde daher als kollektiv-spezifisch angesehen und von einem Ausschluss von Ausreißern Abstand genommen.

6.2 Diskussion zur Sekundärfragestellung

Die Diskussion der Ergebnisse der Längsschnittstudie sind der Reihe nach – in gleicher Reihenfolge wie die Ergebnisdarstellung selbst – für die Betrachtung der motorischen Parameter Kraft, posturale Stabilität und Gang aufgeführt.

6.2.1 Diskussion zum Parameter Kraft

Die motorische Kraft stellt einen fundamentalen Stellenwert in der motorisch determinierten Leistungsfähigkeit dar. Obwohl bei Parkinson-Patienten ein Verlust von Muskelmasse – einhergehend mit einem reduzierten Kraftvermögen – bereits seit Jahren gut belegt ist (INKSTER, ENG, MACINTYRE & STOESSL, 2003; KOLLER & KASE, 1986), führt die Forderung eines auf Muskelwachstum abzielenden Krafttrainings meist zu kritischen Diskussionen. Dies ist unverständlich, da erwiesenermaßen eine reduzierte Kraftfähigkeit andere motorische Fähigkeiten wie die posturale Stabilität und die Geh-/Gangleistung negativ beeinträchtigen kann (INKSTER et al., 2003; NALLEGOWDA et al., 2004). Zudem zeigen Übersichtsarbeiten bei Parkinson-Patienten einen tendenziell positiveren Effekt eines Krafttrainings mit höheren Intensitäten bei geringeren Wiederholungszahlen (Hypertrophietraining) im Vergleich mit einem Krafttraining mit geringeren Intensitäten bei höheren Wiederholungszahlen (Kraftausdauertraining) (ROEDER et al., 2015; SALTYCHEV et al., 2016). Lediglich in Fällen begründeter Kontraindikationen (bspw. sekundäre Erkrankungen wie Bluthochdruck, Gelenkerkrankungen bzw. Arthrose) kann es als sinnvoll erachtet werden, ein Krafttraining mit niedrigeren Intensitäten bei dann erhöhter Wiederholungszahl durchzuführen, wobei dies mit einer geringeren morphologischen Anpassung der Muskulatur in Richtung eines Muskelwachstums (Hypertrophie) einhergeht. Da ein erhöhter Muskelquerschnitt jedoch positiv mit der Maximalkraft korreliert⁶⁹ (WIRTH et al., 2014), und diese wiederum die Grundlage bzw. Basisfähigkeit weiterer Kraftfähigkeiten wie der Kraftausdauer, Schnellkraft, Reaktivkraft usw. darstellt (GÜLLICH & SCHMIDTBLEICHER, 1999), würde mit

⁶⁹ In Abhängigkeit der Datenerfassung der Maximalkraft weist diese gemessen mit dynamischen Messmethoden (1RM) eine hohe, gemessen mit isometrischen Messmethoden eine mittlere Korrelation mit der Muskelmasse auf.

einem Verzicht auf ein Hypertrophietraining eine wichtige Ressource eines durch körperliche Aktivität beeinflussbaren Therapieziels vergeudet werden. In jüngerer Vergangenheit häufen sich jedoch Forschungsarbeiten, die einen durch Blutflussrestriktion herbeigeführten ähnlich positiven Effekt eines Krafttrainings auf die Muskelmasse auch bei geringerer Intensität propagieren (vgl. Kap. 2.4). Neben einer durch Zunahme der Muskelmasse induzierten Kraftsteigerung kann eine solche – vor allem innerhalb eines kurzen Zeitraums – aber auch durch neuronale Anpassungen geschehen. Hierbei spielen neuronale Einflussgrößen wie Rekrutierung, Frequenzierung, Synchronisation, Inhibitionsabbau und Reflexförderung eine entscheidende Rolle. Als Effekt der neuronalen Anpassungen kann sich intramuskulär eine bessere Ansteuerung der Muskelfasern und intermuskulär eine verbesserte Aktivierung agonistischer bzw. synergistischer Muskeln sowie eine reduzierte Aktivierung antagonistischer Muskeln einstellen (Abb. 36).

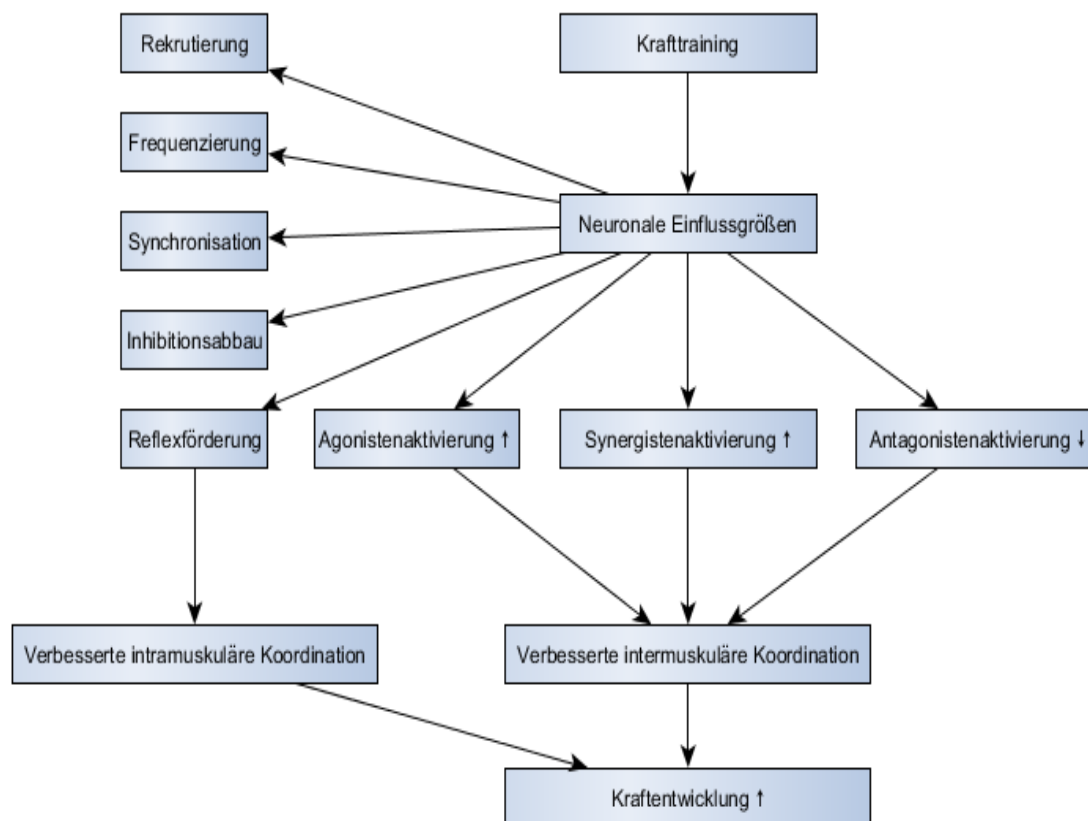


Abbildung 36: Krafttrainingsbedingte Verbesserungen der Kraftentwicklung auf Basis neuronaler Anpassungen (modifiziert nach SCHMIDTBLEICHER, 2007 & SALE, in KOMI, 2008).

Mit der 8-wöchigen Trainingsintervention wurde untersucht, ob die alleinige SRT-Trainingsintervention (SRT*) oder eine Verbindung von SRT und Blutflussrestriktion (SRT*+BFR) zu einer positiven Anpassung der Maximalkraft – als Prädiktor untergeordneter Kraftfähigkeiten – führt.

Für die SRT* konnte im *Intragruppenvergleich* kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,135$), so dass die H_{0d} -Hypothese beibehalten werden muss. Eine ebenso nicht signifikante Veränderung der isometrischen Maximalkraft ergab sich auch bei der KG ($p=0,192$). Als unterschiedlich zeigten sich KG und SRT* jedoch in der Richtung der Anpassung an das Training, wobei durch SRT* eine Steigerung der isometrischen Maximalkraft erzielt werden konnte (9,97%), die KG dagegen eine Reduktion der isometrischen Maximalkraft aufzeigte (-16,76%). Wiederum ähnliche Kennwerte konnten für die Effektstärke berechnet werden, welche für SRT* ($d=0,492$) einen geringen bis tendenziell mittleren Effekt sowie für die KG ($d=-0,511$) einen mittleren Effekt ergab. Die SRT*+BFR-Trainingsgruppe dagegen zeigte eine hoch signifikante Veränderung der isometrischen Maximalkraft ($p=0,005$), so dass die H_{1e} -Hypothese angenommen werden kann. Mit einer Steigerungsrate von 27,11% fiel die Anpassung deutlich aus und ließ sich mit einer Effektstärke von $d=1,070$ als großer Effekt nachweisen. Trotz der sich im Ansatz andeutenden besseren Wirksamkeit von SRT*+BFR im Vergleich zu SRT* stellt sich der Unterschied der beiden Maximalkraftveränderungen (prozentuale Differenz von 17,14%) nicht als signifikant dar ($p=0,405$). Verglichen mit der KG zeichnete sich bei SRT*+BFR dagegen eine hochsignifikant unterschiedliche Veränderung der Maximalkraft ab ($p=0,003$), was eine Annahme der H_{1f} -Hypothese impliziert. Für den Vergleich von SRT* und KG konnte wiederum kein signifikanter Unterschied identifiziert werden ($p=0,105$). Bezugnehmend auf den in Kap. 4.4 dargestellten Messfehler von <6% ist zu erkennen, dass die Steigerungsraten von SRT* und SRT*+BFR diesen überlagern, wobei dies für SRT*+BFR in einem höheren Maße zutreffend ist als für SRT*, so dass auch eine den Messfehler implizierende Betrachtung eine bedeutende Anpassung beider Trainingsgruppen, vor allem aber der SRT*+BFR, auf die isometrische Maximalkraft aufzeigt.

Eine genauere Betrachtung der *Intragruppen-* und *Intergruppenvergleiche* zeigt, dass trotz tendenziell großer prozentualer Differenzen zwischen den Anpassungen innerhalb einzelner Gruppen ($KG=-16,76\%$; $SRT^*=9,97\%$) bzw. zwischen einzelnen Gruppen ($\Delta SRT^*+BFR - \Delta SRT^*=17,14\%$; $\Delta SRT^* - \Delta KG= 26,73\%$) kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Dies kann zum einen durch die relativ kleinen Gruppengrößen resultieren ($KG=8$; $SRT^*=11$; $SRT^*+BFR=11$), zum anderen durch das Vorhandensein von Ausreißern erklärt werden. Das Vorliegen von Ausreißern konnte diesbezüglich in Abbildung 20 dargestellt werden. Hier zeigte sich, dass in der KG Proband 17 eine im Vergleich zum sonstigen Gruppenkollektiv deutlich unterschiedliche reduzierte Anpassung erzielte. Demgegenüber konnte innerhalb der SRT^* Proband 20 einen deutlich höheren Anstieg der Maximalkraft im Vergleich zum Gruppenmittel realisieren. Die Ausreißer führten damit zu einer tendenziellen Verzerrung der Gruppenmittelwerte der KG und SRT^* und somit zu einer statistisch schwierigeren Interpretation der Ergebnisse. Aufgrund der bereits beschriebenen erkrankungsspezifisch hohen Fluktuation der motorischen Leistungsfähigkeit konnten diese Ausreißer jedoch nicht durch logischen Ausschluss aus der Studie exkludiert werden. Auch eine experimentell durchgeführte parameterfreie Analyse, welche jedoch eine globale Betrachtung der *Intergruppenvergleiche* über die Zeit sowie eine Hinzunahme der Kovariate nicht zugelassen hätte, führte zu gleichen inferenzstatistischen Ergebnissen.

Die Steigerungsraten der Kraftfähigkeit von SRT^* und SRT^*+BFR müssen aufgrund der unterschiedlichen Erklärungsansätze für die Wirksamkeit beider Interventionen gesondert betrachtet/interpretiert werden. Positive Effekte der SRT werden grundlegend durch reflexbasierte Prozessmechanismen, als auch durch kortikale Anpassungsmechanismen erklärt (vgl. Kap. 2.3). ROEDER et al. (2015) schreiben hierzu bezugnehmend auf Parkinson-Patienten: “...*impaired strength may be of central origin, as the ability to activate motor neurons of the active muscle might be impaired due to deficient cortical drive to the muscle*” (S. 2) und stellen dabei in Aussicht, dass alleine durch eine bessere Ansteuerung noch existierende muskuläre Ressourcen besser genutzt werden könnten. Den Metabolismus und angiologische Strukturen betreffend beschreibt HUBER (2006) – bezugnehmend auf MESTER et al. (2006) und STEWART et al. (2005) –, dass es durch ein Vibrationstraining zu einer Öffnung der Kapillargefäße

kommt und trainierte Extremitäten nach der Vibrationseinwirkung eine verbesserte Durchblutung aufweisen. Auch eine positive Beeinflussung von Wachstumshormonen durch Vibrationsapplikationen wird diskutiert (BOSCO et al., 2000). Bezüglich des Effekts eines Vibrationstrainings bzw. der SRT auf die muskuläre Kraftfähigkeit liegen Untersuchungen mit divergierenden Effekten vor. BOGAERTS et al. (2007a), REES, MURPHY und WATSFORD (2008) sowie VERSCHUEREN et al. (2004) konnten für ein klassisches Vibrationstraining Steigerungsraten der isometrischen und dynamischen Kraftfähigkeit von durchschnittlich 10-15% nachweisen, welche DITTRICH et al. (2012) in ihrer Untersuchung zur Wirkung der SRT auf die Rumpfkraft in Flexion und Extension bestätigen konnten. Ähnlich den Ausführungen zum BFR-Training zeichnen sich die genannten Studien durch ein älteres Probandenkollektiv (> 60 Jahre) bzw. Probanden mit allgemein reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit aus, so dass Steigerungsraten alleine durch das hohe Entwicklungspotential erklärt werden können. Im Umkehrschluss konnten SPEICHER, NOWAK, SCHMITHÜSEN, KLEINÖDER und MESTER (2010) sowie TORVINEN et al. (2003) aufzeigen, dass bei jüngeren (≈ 24 Jahre) und vor allem trainierten Probanden keine bedeutenden Verbesserungen der Kraftfähigkeit durch ein Vibrationstraining zu verzeichnen waren. Eine in diesem Kontext wiederum sehr interessante Entdeckung geht aus der Arbeit von AGUAYO et al. (2016) hervor. Die Autoren untersuchten die Aktivität von Satellitenzellen nach einem Vibrations-, BFR- und Vibrationstraining mit zusätzlicher BFR, wobei lediglich durch die Kombination von Vibration und BFR signifikante Satellitenzellaktivitäten verzeichnet werden konnten, so dass eine Kombination von Vibrationstraining und BFR bzw. eine Verbindung mehrerer Trainingsinhalte (GOEBEL, KLEINÖDER, YUE, GOSH & MESTER, 2015) zu besseren Anpassungsmechanismen als ein Vibrationstraining alleine zu führen scheint. Hinsichtlich der Kraft der Beinstreckerkette konnten SCHLUMBERGER und SCHMIDTBLEICHER (2000) dagegen keine Überlegenheit eines kombinierten Kraft- und Vibrationstrainings nachweisen.

Bezüglich der aufgezeigten statistisch signifikanten Veränderung innerhalb der SRT*+BFR-Trainingsgruppe (*Intragruppenvergleich*) und zumindest prozentual deutlichem Unterschied zur SRT*-Trainingsgruppe (*Intergruppenvergleich*) kann aufgrund der unveränderten sonstigen Rahmenbedingungen eine positive Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft durch die zusätzliche Applikation der

Blutdruckmanschetten bzw. die durch diese ausgelöste Blutflussrestriktion angenommen werden. Die Erklärungsansätze für die Wirksamkeit des unter Blutflussrestriktion durchgeführten Trainings beruhen grundlegend auf einem veränderten biochemischen Milieu im Muskel, einem *cell swelling*, der vermehrten Aktivierung von FT-Muskelfasern⁷⁰ und einer sich nach Ende der Blutflussrestriktion einstellenden Hyperämie. Durch die Blutflussrestriktion kommt es dabei zu einer Sauerstoffknappheit, welche weiterführend zu einer Anhäufung von Laktat, H⁺- und vielfältiger Wachstumshormone sowie einer Reduktion von Myostatin führt (vgl. Kap. 2.4). Zudem existieren Hinweise auf eine durch das *cell swelling* gesteigerte Aktivität von mTORC und der mitogen-activated protein kinase (MAPK) (LOENNEKE et al., 2012a), eine Erhöhung von ROS (KAWADA & ISHII, 2005), VEGF (PATTERSON, LEGGATE, NIMMO & FERGUSON, 2013; TAKANO et al., 2005) und dem Protein S6 Kinase 1 (S6K1) (FUJITA et al., 2007). MAPK fungiert als Signaltransduktor für eine Reihe von Regulationsprozessen und Expressionsmustern und wird von FRY et al. (2010) als positiver Effektor für die Wirkmechanismen des BFR-Trainings beschrieben, wobei MAPK wiederum durch G-Proteine (LOENNEKE et al., 2012a) und ROS aktiviert werden kann (SCHOENFELD, 2013). Interessanterweise führen hypoxische Bedingungen – einhergehend mit einem Laktatanstieg – auch zu einer Erhöhung des Hypoxie-induzierten Faktors (HIF), welcher bei Unterversorgung von Zellen mit Sauerstoff – wie dies beim BFR-Training der Fall ist – zur Regulation eines ausreichenden Sauerstoffgehalts in der Zelle beiträgt. HIF nimmt weiterführend Einfluss auf die Angiogenese, indem durch eine Anregung des HIF auch der neurotrophe Faktor VEGF aktiviert wird (WAHL et al., 2009). VEGF ist ein bedeutender Wachstumsfaktor innerhalb der Angiogenese und Vaskulogenese und wird als regulatorisches Protein im Blutkreislauf durch Sauerstoffmangel vermehrt ausgeschüttet (TANAKO et al., 2005). Die Autoren weisen wiederum auf eine enge Korrelation von VEGF und Laktat hin, welches von BROOKS et al. (2008) sogar als „ROS-Generator“ beschrieben wird (S. 282). S6K1 führt als Mediator zu einer gesteigerten Protein-Biosynthese und durch seine Aktivität, in enger Verstrickung mit mTORC, zu einer positiven muskelphysiologischen Anpassung (FUJITA et al., 2007).

⁷⁰ Aufgrund der durch die Blutflussrestriktion herabgesetzten Leistungsfähigkeit der ST-Muskelfasern mit daraus resultierender vermehrter Aktivierung von FT-Muskelfasern.

Die Bedeutung einer Blutflussrestriktion auf die Entwicklung muskulärer Parameter wurde in den letzten Jahren vermehrt einer wissenschaftlichen Untersuchung unterzogen, wobei grundlegend eine gute Wirksamkeit identifiziert werden konnte. LAURENTINO et al. (2012) konnten zeigen, dass es in ihrer Untersuchung durch die Blutflussrestriktion bei geringen Intensitäten zu einem signifikanten Anstieg der Muskelkraft in der Beinstreckerkette (1RM) um 40% und der Muskelmasse um 6,3% gekommen war sowie, dass sich dieser Anstieg ähnlich den ebenfalls signifikanten Verbesserungen der Hypertrophie-Trainingsgruppe ergab, welche die Autoren als 36%-ige Steigerung der Muskelkraft der Beinstreckerkette (1RM) und 6,1%-ige Steigerung der Muskelmasse angaben. ELLEFSEN et al. (2015) kamen in ihrer Untersuchung zu einem ähnlichen, die Steigerungsraten der Kraftfähigkeit betreffend jedoch insgesamt etwas weniger positivem Ergebnis. Sie konnten für die Maximalkraft der BFR-Gruppe eine signifikante Steigerung von 10% nachweisen, welche sich für die Hypertrophie-Gruppe mit einer signifikanten Steigerung von 12% lediglich geringfügig höher ergab. Die von ihnen ebenfalls durchgeführte Messung der Muskelmassenzunahme zeigte sowohl für den vastus lateralis, als auch für den in seiner Gesamtheit gemessenen m. quadriceps femoris signifikante Steigerungsraten von 6-10%, welche bis auf den nochmals separat betrachteten proximalen Anteil des m. quadriceps femoris keine signifikanten Unterschiede zwischen der BFR- und der Hypertrophie-Gruppe aufwiesen. Auch KUBO et al. (2006) konnten für die BFR-Trainingsgruppe eine signifikante Steigerungsrate der isometrischen Maximalkraft von 8% nachweisen, welche in ihrer Untersuchung für die Hypertrophie-Gruppe ebenfalls signifikant, jedoch mit 16% deutlich höher ausfiel. Hinsichtlich der ebenfalls gemessenen Muskelmassenzunahme ergaben die Messungen wiederum zu den Werten von ELLEFSEN et al. (2015) ähnlich signifikante Zunahmeraten von 6-7%. Eine jeweils signifikante Steigerungsrate von 20% bzw. 16% des 1RM für das mit bzw. ohne Blutflussrestriktion durchgeführte Training konnten FAHS et al. (2015) für ein über sechs Wochen andauerndes Training mit drei Trainingseinheiten pro Woche messen. In der methodisch sehr interessanten Studie, in welcher die Probanden bei 30% des initial gemessenen 1RM einbeinig unter Blutflussrestriktion und gleichzeitig einbeinig ohne Einschränkung der Blutzufuhr trainierten, konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen berichtet werden. Dies zeigt – ähnlich der weiteren aufgeführten Studien, die zwar einen signifikanten Effekt des BFR-

Trainings, jedoch keinen signifikanten Unterschied zu einem klassischen Hypertrophietraining darstellen konnten, – dass auch hinsichtlich des Vergleiches eines BFR-Trainings und einem Training mit lediglich geringen Widerständen (30% 1RM) zwar intraindividuell sowohl prozentual deutliche, als auch statistisch signifikante Gruppenunterschiede resultierten, diese jedoch interindividuell keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben. Dieses Ergebnis zeigt aber auch, dass die zuvor aufgezeigten, mit einem Hypertrophietraining vergleichbaren Effekte eines BFR-Trainings mit Vorsicht zu interpretieren sind, da eine deutlich bessere Wirksamkeit eines Hypertrophietrainings im Vergleich mit einem niedrigintensiven Training auf verschiedenste Parameter der muskulären Kraftfähigkeit als gegeben angesehen werden kann und somit höhere Steigerungsraten als durch ein niedrig intensives Training zu erwarten wären. Interessant ist die Studie von FAHS et al. (2015) des Weiteren deshalb, da eben nicht der Vergleich eines BFR-Trainings gegenüber einem Training mit hohen Widerständen, sondern ähnlich der vorliegenden Untersuchung ein Vergleich des BFR-Trainings mit einem Training ohne Blutflussrestriktion, jedoch bei gleichbleibender sonstiger Belastungsintensität (% 1RM) untersucht wurde. Bezüglich der Effektstärke verweisen FAHS et al. (2015) ebenso auf lediglich geringe Effektstärken, die für das Training ohne Blutflussrestriktion mit $d=0,24$ und das BFR-Training mit $d=0,34$ angegeben werden.

Grundlegend scheinen diese Ergebnisse jedoch die Tendenz einer guten Wirksamkeit des BFR-Trainings widerzuspiegeln, so dass eine positive Beeinflussung der motorischen Kraft durch ein bei geringen Intensitäten durchgeführtes Krafttraining mit zusätzlicher Blutflussrestriktion angenommen werden kann. Eingeschränkt ist dieses Erkenntnis jedoch dahingehend, dass nahezu alle Untersuchungen mit mehr oder weniger untrainierten Probanden bzw. Patientengruppen durchgeführt wurden, welche auch von relativ unspezifischen Trainingsmodalitäten profitieren und daraus ein Kraftanstieg resultiert. Eine Studie mit Militärkämpfern von JENSEN et al. (2016) konnte dagegen zwar signifikante Verbesserung der Kniebeugeleistung (1RM) nachweisen, welche jedoch mit 3,9% lediglich aufgrund des heterogenen Probandenkollektivs einen statistisch signifikanten Unterschied ergab, der jedoch keinen klinisch oder sonstig relevanten Unterschied darstellt.

Eine interessante Studie hinsichtlich der Spezifika eines BFR-Trainings stammt von SUMIDE et al. (2009). Die Autoren untersuchten in ihrer Studie nicht den Vergleich eines BFR-Trainings gegenüber einem klassischen Hypertrophietraining, sondern gingen der Frage nach, welche Druckstärke in einem BFR-Training die besten Anpassungen hinsichtlich der Muskelkraft und Muskelmassenzunahme generiert. Im Ergebnis zeigte sich, dass – entgegen der Studien von KUBO et al. (2006), ELLEFSEN et al. (2015) und LAURENTINO et al. (2012) – weder für die 0mmHg- und 50mmHg-Trainingsgruppe noch für die 150mmHg- und 250mmHg-Trainingsgruppe eine Muskelmassenzunahme nach einem dreimal wöchentlich über acht Wochen durchgeführten Training aufgezeigt werden konnte. Bezüglich der isokinetischen Kraftmessung konnte bei einer Geschwindigkeit von 180°/s eine signifikante Kraftsteigerung für die 50mmHg-, 150mmHg- und 250mmHg- Trainingsgruppe dargestellt werden, welche sich für die 50mmHg- Trainingsgruppe mit 13%, für die 150mmHg- Trainingsgruppe mit 11% und für die 250mmHg- Trainingsgruppe mit 6% ähnlich weiterer Studien zeigte. Zudem ist davon auszugehen, dass die identifizierten Kraftsteigerungen aufgrund nicht nachweisbarer Muskelmassenzunahmen größtenteils auf neuronale Anpassungen zurückzuführen sind, was angesichts des lediglich 8-wöchigen Interventionszeitraums kaum anders zu erwarten ist. Die Ergebnisse der Autoren lassen zudem vermuten, dass der applizierte Druck im BFR-Training keinem Maximal- sondern vielmehr einem Optimaltrend folgt. Diese Erkenntnis bestätigend konnten auch COUNTS et al. (2016) aufzeigen, dass durch ein 8-wöchiges Training mit zwei bis drei Trainingseinheiten pro Woche keine signifikanten Unterschiede für die isometrisch und isokinetisch gemessene Muskelkraft zwischen der Gruppe, die mit 90% des arteriellen Verschlussdrucks und jener, die mit lediglich 40% des arteriellen Verschlussdrucks trainierte, vorlagen. Die Autoren gehen daher davon aus, dass zwar ein gewisser Schwellwert des applizierten Drucks überschritten werden muss, dieser jedoch sehr gering ist und höhere Druckapplikationen scheinbar keinen zusätzlichen Nutzen erbringen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der prozentualen Anpassungen bzw. des allgemeinen Studienoutcomes (hohe Steigerungsraten bzw. kein Effekt) der BFR-Studien lassen sich diesen Umstand betrachtend neben generellen Unterschieden im Studiendesign (Länge der Studie, Trainingseinheiten/Woche, Intensität, Messapparatur) auch hinsichtlich der

Umsetzung der Erzeugung der Blutflussrestriktion erklären. Diesbezüglich ist bei Studiendurchsicht erkennbar, dass zum aktuellen Zeitpunkt keine einheitliche Empfehlung über die optimale Druckapplikation vorliegt. Rückblickend auf Kap. 2.4.2 liegt dies zum einen daran, dass zum BFR-Training unterschiedliche Materialien/Geräte verwendet werden (größtenteils Blutdruckmanschetten und Bandagen), zum anderen in dem auf dem Gewebe wirksamen Druck dieser Materialien/Geräte. Größtenteils bedienen sich Studien zum BFR-Training Druckbelastungen von ca. 80-240mmHg (u. a. COUNTS et al., 2016; LAURENTINO et al., 2012; SUMIDE et al., 2009; WERNBOM et al., 2013). Diese durchaus extremen Unterschiede lassen sich durch mehrere Überlegungen erklären. Grundlegend sollte, wie wiederum in Kap. 2.4.2 aufgezeigt, ein BFR-Training zu einer Blutflussrestriktion mit Drosselung/partieller Unterbindung des venösen Rückflusses des Blutes durchgeführt werden, wobei die arterielle Blutzufuhr weiterhin gegeben sein sollte. Zur Einhaltung dieser Forderungen wird meist eine durch Doppler-Untersuchungen getätigte Messung des arteriellen Verschlussdruckes durchgeführt. Der so detektierte maximale Druck zum arteriellen Gefäßverschluss wird dann als 100% gesetzt und von diesem ca. 50-80% als Druckintensität für das BFR-Training verwendet. Die großen Unterschiede in den Absolutwerten (80-240mmHg) liegen nun darin begründet, dass die in den Studien (meistens) verwendeten Blutdruckmanschetten eine unterschiedliche Breite aufweisen. LOENNEKE et al. (2012b) konnten zeigen, dass bei breiteren Manschetten eine geringere Druckapplikation gleiche/ähnliche Gewebsverschlüsse nach sich zieht, wie dies bei dünneren Manschetten und hohen Druckapplikationen resultiert. Dies zeigt, dass absolut getätigte Druckangaben keinen Vergleich der schlussendlich entscheidenden Verengung der Gefäße zulassen, sondern immer zusammen mit der Manschettenbreite gesehen werden müssen. Beachtet werden muss zudem, dass die Messung des „optimalen“ Drucks auch unter Bedingungen durchgeführt werden muss, die auch beim späteren Tragen der Manschetten im Training vorliegen. VILACA-ALVES et al. (2016) konnten diesbezüglich aufzeigen, dass sowohl bei einem normalem Krafttraining bei 70% des 1RM der systolische Blutdruck in den unteren Extremitäten im Mittel um 20mmHg (18%) ansteigt sowie, dass diese hämodynamische Veränderung auch beim BFR-Training bei 20% des 1RM mit einem Anstieg des systolischen Drucks von 19mmHg (17%) beobachtet werden kann, so dass durch Veränderungen der Rahmenbedingungen (Ruhe vs. Training) unterschiedliche

Ausgangsbedingungen für die Bestimmung des „optimalen“ Drucks vorherrschen können. BARNETT et al. (2016) konnten diesen Umstand genauer beschreibend aufzeigen, dass durch den aktivitätsbedingt höheren Blutdruck ein zuvor unter Ruhebedingungen als „optimal“ detektierter Druck der Manschetten, nicht mehr dem in ihrer Studie gewünschten 40%-igen arteriellen Verschlussdruck entsprach, sondern lediglich zu einem 32%-igen arteriellen Verschlussdruck geführt hatte. Auch für die Anwendung der SRT konnte von HERREN et al. (2009) ein signifikanter Anstieg des mittleren Blutdrucks um 9mmHg (7%) identifiziert werden. Neben dem generellen Unterschied des im Gefäßsystem vorherrschenden Drucks verändert sich auch der von außen durch die Manschetten auf das Gewebe wirksame Druck durch die Kontraktions-/Erschlaffungsphase der Muskulatur bei dynamischer Tätigkeit. So ergeben sich bspw. bei der isolierten Kniestreckung am Kniestreckger in der Kontraktionsphase höhere auf das Gewebe wirkende Kräfte (mmHg Anstieg auf dem Manometer) als in der Ruhephase bei nicht getätigter Anspannung der Muskulatur. Wenngleich dies bei isometrischen Kontraktionen weniger ins Gewicht fällt, lassen sich auch bei dieser Kontraktionsform Unterschiede in dem auf das Gewebe wirkendem Druck erkennen, wobei auch hier eine Anspannung der Muskulatur zu einem – wenn auch im Vergleich zur dynamischen Kontraktion geringergradigen – Druckanstieg führt, dieser im Vergleich zur dynamischen Arbeitsweise der Muskulatur unter isometrischen Bedingungen jedoch dauerhaft und ohne kurzzeitige Unterbrechung erfolgt⁷¹. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass durch die Muskelkontraktion ohnehin eine autogene Gefäßverengung resultiert, welche auch ohne zusätzliche externe Druckapplikation zu einer Blutflussrestriktion während der Kontraktionsphase führt⁷². Der an dem Manometer der Blutdruckmanschette ablesbare externe Druck müsste demnach als additiv zu dem im Moment der Muskelkontraktion intern erhöhten Druck auf das Gewebe gesehen werden, wobei wiederum ansteigende Blutdruckveränderungen mit einberechnet werden müssten. Andererseits wirkt der extern applizierte Druck durch die kontraktionsbedingte Gegenspannung weniger intensiv auf die Gefäße bzw. könnte die am Manometer ablesbare Drucksteigerung durch die von der Muskulatur erzeugte Volumenänderung unter der Manschette resultieren und dies somit keine Änderung des

⁷¹ Dies führt unter isometrischer Muskelkontraktion im Vergleich zur dynamischen Muskelkontraktion zu einer deutlich schneller/früher eintretenden Minderdurchblutung.

⁷² Diese kontraktionsbedingte Gefäßverengung stellt auch beim klassischen Hypertrophie-Training einen Stimulator für die positiven Effekte (primär Muskelmassenzunahme) dar.

Manschettendrucks selbst darstellen. Diese Gegebenheiten berücksichtigend muss daher kritisch hinterfragt werden, inwieweit der mit 80-90mmHg applizierte Druck wirklich zu einer ausreichenden Drosselung bzw. Verschluss des venösen Rückflusses geführt hat. Neben den Arbeiten von HASLER (2014) und SUMIDE et al. (2009), welche die ausreichende Wirkung von Druckapplikationen ab 50mmHg nachgewiesen haben, kann auch – diese Erkenntnisse zu Teilen erklärend – ein allgemein im Vergleich zum arteriellen Blutdruck reduzierter venöser Blutdruck von 90-100mmHg auf Knöchelebene, welcher aufsteigend zum Herzen immer geringere Werte annimmt (HOLLMANN & STRÜDER, 2009), als Indiz dafür gesehen werden, dass zumindest mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die geringe Druckapplikation von 80-90mmHg zu einer Drosselung bzw. einem Verschluss des venösen Rückflusses geführt hat.

Kritisch betrachtet könnte die einheitliche Druckapplikation zu einer individuell unterschiedlichen Belastung der Probanden geführt haben, so dass Probanden mit geringeren Beinumfangen⁷³ einen tendenziell höheren prozentualen Druck appliziert bekamen. Diesen Umstand rückblickend betrachtend zeigt sich, dass allgemein korpulentere Probanden⁷⁴ durchschnittlich tendenziell geringere Anpassungen bezüglich der Maximalkraft aufwiesen, was demnach an dem geringeren Gefäßverschluss liegen könnte. Zusätzlich kritisch – hier jedoch aufgrund der vorliegenden Fragestellung(en) nicht einflussnehmend – ist die, bei der breit gewählten Manschette, scheinbar unter der Manschette selbst geringere muskelphysiologische Anpassung hinsichtlich einer Massenzunahme zu sehen (ELLEFSEN et al., 2015). Es könnte also – auch unabhängig der Muskelmasse – sein, dass breite Manschetten dünneren Manschetten hinsichtlich allgemeiner positiver Anpassungsmechanismen unterlegen sind (LAURENTINO et al., 2016). Demgegenüber bringt eine breite Manschette jedoch den Vorteil mit sich, dass durch den reduzieren notwendigen Druck Druckquetschungen der Haut gegenüber dünneren Manschetten mit höherem notwendigem Druck vermieden werden können. Als zusätzlich einflussnehmend auf den Outcome der Studie kann auch die durchschnittliche Einstufung der Probanden nach Hoehn & Yahr (2,5 innerhalb der

⁷³ BARNETT et al. (2016) und LOENNEKE et al. (2015) konnten nachweisen, dass die Umfänge der Extremitäten einen Großteil des prozentualen auf dem Gewebe (Blutgefäße) lastenden Drucks erklären, wobei größere Umfänge bei einem gleichen absoluten Druck zu einem geringeren prozentualen Verschluss geführt haben.

⁷⁴ Da die Beinumfangen nicht gemessen wurden, schließt die Betrachtung von einem allgemein fülligeren Körperumfang auch auf vom Umfang größere Beinumfangen entsprechender Probanden.

SRT*-Gruppe und 2,7 innerhalb der SRT*+BFR-Gruppe) als zu gering – bzw. die Probanden demnach als zu wenig eingeschränkt – und der allgemeine Aktivitätsstatus der Probanden (118,2 min/Woche innerhalb der SRT*-Gruppe und 150,0min/Woche innerhalb der SRT*+BFR-Gruppe) als noch zu aktiv gesehen werden, um von einer moderaten Aktivität einen deutlichen Benefit zu erzielen.

Allgemein die isometrische Maximalkraftmessung betreffend geben MARSCHALL und GAIL (2011) u. a. Ermüdung, Gelenkwinkelstellung, Instruktionen, Messapparatur bzw. Positionierung/Fixierung, Motivation, die Zirkadianrhythmik und eine mögliche Gewöhnung als zusätzlich einflussnehmende Faktoren an. Durch die Vorgabe des an gleichem Wochentag und zur gleichen Tageszeit durchzuführenden Eingangs- und Ausgangstests der einzelnen Probanden, einem exakten Vermerk der Einstellungen, sowie gleichen vorbereitenden Ansagen zu den Messungen und identischen Pausenzeiten, konnten bis auf die Motivation und die Gewöhnung alle zusätzlichen Einflussfaktoren zumindest weitestgehend kontrolliert werden. Bezüglich der Gewöhnung ist zu bemerken, dass vor dem Eingangstest eine Gewöhnungseinheit absolviert wurde (vgl. Kap. 4.3), so dass die Probanden hinsichtlich der Instruktionen bereits eingehend informiert waren. Da zwischen Eingangs- und Ausgangstest drei Monate lagen, wurde in der letzten Trainingseinheit vor dem Ausgangstest nochmals das Prozedere des Ausgangstests besprochen. Dies war bei der KG nicht möglich, so dass – wenn auch die isometrische Kraftproduktion keine technisch schwierig umzusetzende motorische Aufgabe darstellt – Differenzen im Studien-Outcome eventuell auch durch die geringfügig unterschiedliche Vorbereitung auf den Ausgangstest resultieren könnten. Auch bezüglich der Motivation könnte eine Ungleichmäßigkeit zwischen den Interventionsgruppen und der KG bestanden haben. Dies leitet sich aus dem über den gesamten Studienzeitraum bei den Probanden der Interventionsgruppen bemerkbaren „Wunsch eines positiven Effektes“ durch die SRT ab.

Generell muss bei der Einordnung der Studienergebnisse jedoch auch ein Vergleich zu anderen, nicht die SRT oder Blutflussrestriktion betreffenden Studien – welche auch die Kraftfähigkeit von Parkinson-Patienten untersucht haben – herangezogen werden, um zu prüfen, ob die vorliegenden positiven Effekte der SRT*- und SRT*+BFR nicht durch

andere Trainingsinhalte noch deutlicher generiert werden könnten. KELLY et al. (2014) untersuchten in ihrer Studie mit Parkinson-Patienten den Effekt eines klassischen Hypertrophietrainings auf die muskuläre Kraftfähigkeit und konnten zeigen, dass nach einem identisch zur vorliegenden Studie 8-wöchigem Trainingszeitraum mit jedoch drei wöchentlichen Trainingseinheiten die dynamische Kraft der Kniestrecker um 46% und die isometrische Maximalkraft, gemessen in 90° Beugstellung der Knie, um 16% gesteigert werden konnte⁷⁵. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits 2010 von SCHILLING und Mitarbeitern veröffentlicht, welche für ein zweimal wöchentlich durchgeführtes, acht Wochen andauerndes Hypertrophietraining eine Steigerung der dynamischen Maximalkraft (1RM der Beinpresse) von 24% postulieren konnten. SHULMAN et al. (2013) konnten für ein 12-wöchiges Hypertrophietraining mit drei Trainingseinheiten pro Woche eine 16%-ige Kraftsteigerung identifizieren, wobei aus den schriftlichen Ausführungen nicht ersichtlich ist, ob diese für die getestete Kraft in der Beinpresse oder dem Kniestrecker berechnet wurde. Diese Studien zeigen im Durchschnitt geringfügig höhere Steigerungsraten der Kraftfähigkeit, als dies innerhalb der Studien zur SRT bzw. zur Blutflussrestriktion angegeben wurde, wobei eine genauere Betrachtung der Studienpopulationen der BFR-Gruppen zeigt, dass diese Studien tendenziell Probanden mit besserer Kraftfähigkeit eingeschlossen haben. Die geringeren Steigerungsraten innerhalb der BFR-Studien könnten – ähnlich der für die Studie von JENSSEN et al. (2016) beschriebenen geringeren Anpassungen – durch ein bereits zu Studienbeginn vorliegendes hohes/höheres Kraftvermögen der Probanden resultieren.

Abschließend muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass – neben dem als gegeben zu betrachtenden positiven Effekt eines Krafttrainings auf unterschiedlich gemessene Kraftparameter – für eine funktionelle Verbesserung der Lebensqualität der Parkinson-Patienten eine hohe funktionelle Übertragbarkeit des positiven Effekts eines Krafttrainings auf bspw. Gang-/ und Gleichgewichtsparameter entscheidend ist. ROEDER et al. (2015) stellen diesbezüglich zur Diskussion, dass “...*muscle weakness may contribute to postural instability and gait difficulties and has been identified as a secondary cause for bradykinesia in PD*” (S. 2). So könnte die von NALLEGOWDA et al. (2004) propagierte, parallel zur Reduktion der Kraftfähigkeit auch reduzierte

⁷⁵ Nach Ende des 16-wöchigen Trainingsprozesses konnte die dynamische Kraftfähigkeit sogar um 56%, die der isometrischen Maximalkraft um 27% gesteigert werden.

Gangleistung im Umkehrschluss anhand der durch ein Krafttraining gesteigerten Kraftfähigkeit zu einer besseren Gangleistung führen. Auch ROGAN et al. (2012) führen diesbezüglich zwar an, dass „...*at the time of lifting off from the chair, accurate balance and strength is needed*“ (S. 468), eine stringente Abhängigkeit bzw. Beeinflussung der Gangleistung ist nach ihnen jedoch nicht eindeutig nachweisbar. Auch SCHILLING et al. (2010) konnten keine parallel zur gemessenen Kraftsteigerung signifikante Verbesserung im TUG identifizieren.

6.2.2 Diskussion zum Parameter posturale Stabilität

Eine Verschlechterung der posturalen Stabilität bzw. die posturale Instabilität ist zwar das unter den Kardinalsymptomen der Parkinson-Erkrankung zuletzt aufgenommene Symptom, jedoch führt dieses zu erheblichen funktionellen Einschränkungen erkrankter Personen. Begründet ist dies, neben sekundären Traumata als Folge möglicher Stürze und damit einhergehenden Mobilitätseinschränkungen, durch eine aufgrund der posturalen Instabilität und genannter zunehmender Sturzhäufigkeit sich ergebenden Vermeidungsstrategie. Diese Vermeidung von Bewegung führt wiederum zu einem allgemein reduzierten Aktivitätsniveau, welches schlussendlich in einem *circulus vitiosus* aus immer geringerer körperlicher Aktivität und dadurch sich weiter verschlechternden motorischen Fähigkeiten inklusive einer fortschreitenden posturalen Instabilität endet (vgl. Kap. 2.1.3). Des Weiteren birgt die zunehmende Inaktivität neben einem generellen Abbau der Muskulatur auch die „Gefahr“ einer Umwandlung des Muskelfasertyps von ST- in FT-Muskelfasern in sich (STEINACKER, WANG, LORMES, REIßNECKER & LIU, 2002), wobei die „Gefahr“ weniger in der Umwandlung selbst, als vielmehr in der höheren Erregungsschwelle der FT-Muskelfasern im Vergleich zu den ST-Muskelfasern liegt (OTIS et al., 2004). Für die Überwindung der höheren Erregungsschwelle bzw. die Erzeugung eines überschwelligeren Aktionspotentials wäre demnach eine gesteigerte kortikale Reizinitiierung notwendig. Erfolgt aufgrund der höheren Erregungsschwelle eine quantitativ geringfügigere Aktivierung, so kann dies zu einer Atrophie bzw. Sarkopenie führen.

Neben der aufgezeigten funktionellen Bedeutung im Alltag ergibt sich auch aus der Erkenntnis, dass – entgegen dem guten Ansprechen der Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Bradykinese auf Parkinson-Medikamente – die posturale Instabilität durch Medikamente tendenziell nicht zum Positiven beeinflussbar ist (BONNET, DELVAL, SZAFFARCZYK & DEFEBVRE, 2016), die Notwendigkeit bewegungstherapeutischer Trainingsmaßnahmen, die zu einer Verbesserung der posturalen Stabilität bzw. einer Verringerung der posturalen Instabilität führen.

Die über einen achtwöchigen Zeitraum durchgeführten Trainingsinterventionen der SRT* und SRT*+BFR führten in einer zunächst auf die *Parallelstellung* der Füße gerichteten Betrachtung grundlegend zu divergierenden Ergebnissen. Diese zeigten sich in einer Verbesserung der posturalen Stabilität (Verringerung der gemessenen Schwankungen) innerhalb von SRT*+BFR von 7,14%, während sich SRT* um 8,51% verschlechterte (Zunahme der gemessenen Schwankungen) (Tab. 19). Die auf den ersten Blick – ähnlich der Beeinflussung des BDNF und der isometrischen Maximalkraft – naheliegende Annahme einer Überlegenheit durch SRT*+BFR gegenüber SRT*, muss jedoch bei genauerer Betrachtung der erhobenen Daten zumindest in ihrer Gewichtung eingeschränkt werden. Dies erklärt sich trotz des rein prozentual deutlichen Unterschiedes beider Trainingsinterventionen (15,65%) durch die Verteilung der einzelnen Werte der pre-post-Veränderungen innerhalb beider Gruppen. Hier zeigt sich, dass sich innerhalb von SRT* Proband 6 und 20 deutlich vom sonstigen Gruppenkollektiv unterscheiden und zu einer Erhöhung bzw. Verschlechterung des Gruppenmittelwertes geführt haben (Abb. 24). Konträr zur spezifischen Betrachtung von SRT* zeigt sich innerhalb der pre-post-Veränderung von SRT*+BFR, dass sich Proband 7 zwar ebenfalls deutlich vom sonstigen Gruppenkollektiv unterscheidet, jedoch zu einer Reduktion bzw. Verbesserung des Gruppenmittelwertes geführt hat (Abb. 24). Gleicher Proband wies auch im Eingangstest einen zum weiteren Gruppenkollektiv stark abweichenden Eingangswert auf, welcher deutlich über dem Gesamtmittelwert von SRT*+BFR lag (Abb. 23). Somit könnte es alleine durch den schlechten Eingangstest und die damit tendenziell einhergehende wahrscheinlichere Möglichkeit einer deutlichen Verbesserung zu vorliegendem Ergebnis gekommen sein. Zudem liegen auch Proband 13, 22 und 26 außerhalb des 25-75% Quantilbereiches (Abb. 24), so dass innerhalb der SRT*+BFR-Trainingsgruppe insgesamt von einer

hohen Streuung der Werte ausgegangen werden kann. Dies führte in einer Betrachtung des inferenzstatistischen Ergebnisses dazu, dass trotz der prozentualen Veränderung von 7,14% das Signifikanzniveau für die SRT*+BFR-Trainingsgruppe deutlich verfehlt wurde ($p=0,824$) und demnach die H_{0h} -Hypothese weiter angenommen werden muss. Auch für die SRT*-Trainingsgruppe zeigte sich im *Intragruppenvergleich* mit einem, wenn auch deutlich geringerem, p -Wert von 0,138 ein ebenfalls nicht signifikantes Ergebnis, so dass auch hier die H_{0g} -Hypothese beibehalten werden muss. Trotz der gegenläufigen Anpassung (Verschlechterung von SRT* und Verbesserung von SRT*+BFR) konnte kein Unterschied der Veränderung beider Interventionsgruppen und der KG, die sich im *Intragruppenvergleich* ebenso als nicht signifikant darstellte ($p=0,165$), identifiziert werden ($p=0,121$). Dies impliziert auch eine Beibehaltung der den Intergruppeneffekt untersuchenden H_{0i} -Hypothese. Auch die Effektstärken von SRT* ($d=0,386$), SRT*+BFR ($d=-0,218$) und der KG ($d=0,546$) (Tab. 19) lassen einen lediglich geringen Effekt der Trainingsinterventionen auf die posturale Stabilität in *Parallelstellung* vermuten.

Für die in *Schrittstellung* gemessene posturale Stabilität konnten zur parallelen Fußstellung ähnliche Ergebnisse identifiziert werden. So führte SRT* zu einer Zunahme der gemessenen Schwankungen (8,86%), während für SRT*+BFR eine Reduktion der Schwankungen dargestellt werden konnte (-5,96%). Die KG zeigte mit einer lediglich geringen Veränderung (-1,31%) ein zum Eingangstest nahezu unverändertes Ergebnis (Tab. 23). Hinsichtlich der Verteilung der jeweiligen pre-post-Veränderungen zeigte sich jedoch ein im Vergleich zur *Parallelstellung* deutlich homogeneres Gesamtbild. Zwar existiert bei SRT* mit dem Wert von Proband 20 eine wiederum den Gesamtmittelwert negativ modulierende Veränderung, welche jedoch nicht auf Auffälligkeiten im Eingangstest zurückzuführen ist (Abb. 27 & 28). Hier zeigten innerhalb der SRT*-Gruppe lediglich Proband 6 und 12 leicht abweichende Werte auf, welche aber sowohl leicht geringere (Proband 12) als auch im gleichen Maße leicht höhere (Proband 6) Schwankungen darstellten (Abb. 27). Inferenzstatistisch betrachtet konnte für SRT* ein statistisch signifikantes Ergebnis identifiziert werden ($p=0,043$), welches mit $d=0,703$ auch die Stärke eines mittleren Effekts widerspiegelt und zu einer Annahme der H_{1j} -Hypothese führt (Tab. 23). Dabei muss aber erwähnt werden, dass es sich um eine statistisch signifikante Verschlechterung im Vergleich zum Eingangstest

handelt. Innerhalb von SRT*+BFR konnte zunächst die Verteilung der einzelnen Werte betrachtend nur für Proband 7 eine leicht höhere Schwankung im Eingangstest gemessen werden, welche für diesen jedoch zu keiner zum Gesamtkollektiv extrem abweichenden Veränderung geführt hat (Abb. 27 & 28). Für SRT*+BFR konnte inferenzstatistisch kein signifikanter Einfluss auf die gemessene Schwankung in *Schrittstellung* dargestellt werden ($p=0,213$; $d=0,412$), so dass die H_{0k} -Hypothese beibehalten werden muss. Der *Intergruppenvergleich* der Veränderungen zeigte wiederum einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen SRT* und SRT*+BFR auf ($p=0,004$) (Tab. 24), was wiederum eine Annahme der H_{11} -Hypothese impliziert. Erwähnenswert für die Diskussion dieses Ergebnisses ist neben dem genannten Vorliegen von Ausreißern auch die – im Gegensatz zu den Daten des BDNF und der isometrischen Maximalkraft – identifizierte Einflussnahme der Eingangswerte auf die Veränderungen im pre-post-Vergleich. Hier zeigte sich in der zuvor durchgeführten ANOVA auf Gruppenunterschiede zu Studienbeginn (Eingangswerte) zwar kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,521$), jedoch identifizierte die ANCOVA einen signifikanten Einfluss der Eingangswerte auf die Veränderungen innerhalb der Gruppen ($p<0,001$), welcher mit einer Effektstärke von $\eta^2=0,222$, als bedeutsam angesehen werden kann. Davon ausgehend, dass von Probanden mit schlechteren Eingangswerten tendenziell positivere Anpassungen erzielt werden können, wäre davon auszugehen, dass die Probanden der SRT*-Trainingsgruppe (Eingangswert: 1817 mm zurückgelegte Wegstrecke) ebenso positivere Anpassungen als die Probanden der SRT*+BFR-Trainingsgruppe (Eingangswert: 1666 mm zurückgelegte Wegstrecke) erzeugen würden. Dies war jedoch nicht zu beobachten bzw. wurde gar umgekehrt durch die SRT*+BFR eine, im *Intragruppenvergleich* zwar nicht signifikante, im *Intergruppenvergleich* mit SRT* jedoch deutlich bessere (Differenz 14,82%) und auch signifikant unterschiedliche Veränderung identifiziert ($p=0,004$; $d=0,960$) (Tab. 24).

Zusammengefasst führte, neben einer jeweils lediglich marginalen Verbesserung der posturalen Stabilität in der KG, die SRT*-Trainingsintervention sowohl für die *Parallelstellung* als auch für die *Schrittstellung* zu einer Verschlechterung der posturalen Stabilität, wohingegen die SRT*+BFR-Trainingsintervention eine diesem Effekt gegenläufige positive Anpassung und damit eine Verbesserung der posturalen

Stabilität bewirken konnte. Diese nicht eindeutigen Ergebnisse entsprechen den publizierten Studien der letzten Jahre. Dabei konnten sowohl positive Anpassungen der posturalen Stabilität durch ein Vibrationstraining (BOGAERTS, VERSCHUEREN, DELECLUSE, CLAESSENS & BOONEN, 2007b; EBERSBACH, EDLER, KAUFHOLD & WISSEL, 2008) – und im Besonderen durch die SRT (KAUT et al., 2011 & 2016; ROGAN et al., 2015; TURBANSKI, 2005) – als auch unveränderte Anpassungen (DITTRICH et al., 2012; GAßNER et al., 2014) beobachtet werden, wobei positive Anpassungen im *Intergruppenvergleich* meist keinen Unterschied zu den Kontrollgruppen aufgezeigt haben (GAßNER et al., 2014; ROGAN et al., 2015). Diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich primär durch den zeitlichen Abstand der Messungen zu den jeweiligen Interventionen erklären. Grundsätzlich ergibt sich diesbezüglich die Tendenz einer guten Wirksamkeit von Vibrationsapplikationen auf direkt im Anschluss (*ad-hoc*) durchgeführte Gleichgewichtsmessungen, wohingegen Längsschnittstudien keine *Langzeiteffekte* nachweisen konnten. Diese Gegebenheit lässt sich durch eine Effektivitätssteigerung gleichgewichtsregulierender Rezeptoren nach vorheriger Stimulation entsprechender Afferenzen (v. a. der Muskelspindel) erklären (RIEMANN & LEPHART, 2002), bei welcher jedoch von einer zeitlichen Limitation ausgegangen werden kann. Ähnlich des positiven Effekts der posttetanischen Potenzierung auf die Kraftentfaltung bzw. Maximalkraftmessung (GÜLLICH & SCHMIDTBLEICHER, 1997) können solche Effekte durch ein „Scharfstellen“ der Rezeptor-Systeme auf Gleichgewichtsmessungen übertragen werden. Dabei führt eine entsprechende Reizung der für die Aufrechterhaltung der posturalen Stabilität notwendigen Rezeptoren zu einer Fokussierung des Organismus auf selbige. Diese Fokussierung ist dahingehend von großer Bedeutung, dass über die menschlichen Wahrnehmungssysteme deutlich mehr Informationen aufgenommen, als gleichzeitig verarbeitet werden können. Die Konzentration auf aktuell wichtige Informationen stellt demnach eine entscheidende Kompetenz unseres Organismus für adäquate Handlungsstrategien auf externe Reize dar. Rückführend auf die Einflussnahme eines Vibrations- bzw. im vorliegenden Fall des SRT-Trainings, bewirkt eine solche Reizapplikation eine durch den Hypothalamus gesteuerte Fokussierung und damit Voraktivierung entsprechender Rezeptor-Systeme. Wiederum vergleichbar mit der posttetanischen Potenzierung ist eine solche Voraktivierung jedoch lediglich von kurzer Dauer und verliert nach wenigen Minuten bis maximal einigen Stunden ihre Wirkung.

Der im vorliegenden Fall unternommene Versuch des Nachweises einer die posturale Stabilität positiv beeinflussenden Trainingsmaßnahme durch SRT*- bzw. SRT*+BFR könnte den Ausführungen zufolge durch den zeitlichen Abstand des Ausgangstests zur letzten Trainingseinheit (eine Woche) gescheitert sein⁷⁶.

Zudem bleibt diskutabel inwieweit propagierte Anpassungsmechanismen von Mechanorezeptoren durch Vibrationsapplikationen Einfluss auf die vorliegende spezifische Testung der posturalen Stabilität nehmen konnten, da Propriozeptoren tendenziell geschwindigkeitsabhängig reagieren. HAAS et al. (2007) beschreiben diesbezüglich, dass durch die SRT zwar positive Effekte auf die posturale Stabilität als gegeben angesehen werden können, ein wie bereits in Kap. 2.3.2 beschriebener Winkelreproduktionstest nach einer SRT-Intervention jedoch nicht zu einer Verbesserung der Winkelreproduktion geführt hat. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass durch die SRT primär schnelle reflexbasierte Reiz-Reaktions-Antworten auf spinaler Ebene hervorgerufen werden, welche zwar die im Test applizierten Perturbationen gut abbilden, jedoch langsame Reiz-Reaktions-Antworten weniger beeinflussen und so ähnlich des Reproduktionstests für das zwischen den Perturbationen aufrechtzuerhaltende dynamische Gleichgewicht von einer lediglich eingeschränkten Einflussnahme ausgegangen werden kann.

Des Weiteren könnten die mitunter unerwarteten Ergebnisse durch die Spezifik der Messung zustande gekommen sein. Hierbei ist hinsichtlich der Testdurchführung⁷⁷ kritisch anzuführen, dass die jeweilige aktuelle Richtung der Auslenkung der Plattform Einfluss auf die applizierte Perturbation nehmen konnte. So könnte eine Auslenkung nach medial zu einer exponentiellen Verstärkung der perturbationsbedingten Beschleunigung der Plattform geführt haben⁷⁸, wohingegen eine Auslenkung nach lateral vor der Perturbation zu einer Dämpfung selbiger hätte führen können.

⁷⁶ Im Gegensatz zu TURBANSKI (2005), der bei einer ähnlichen Erfassung der posturalen Stabilität signifikante Verbesserungen in einer *ad-hoc*-Messung nach einem SRT-Training identifizieren konnte.

⁷⁷ Messung des dynamischen Gleichgewichts über 64 Sekunden mit zusätzlicher unvorhergesehener Applikation von 5 Perturbationen (vgl. Kap. 4.2.2).

⁷⁸ Die Perturbation erfolgte immer von lateral mit einer Beschleunigung der Plattform nach medial.

Zudem könnte die zur besseren Vergleichbarkeit von pre-Test- und post-Test-Ergebnissen gewählte spezifische Positionierung der Probanden auf dem Testor (40° Beugstellung der Knie, möglichst aufrechter Oberkörper) zu einer Einschränkung in der sonst gewählten Handlungsstrategie zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts geführt haben. Diesbezüglich ist bekannt, dass koordinative Gleichgewichtsregulationen u. a. durch eine *hip- oder ankle-Strategie* bewältigt werden, wobei Parkinson-Patienten – vor allem jene mit vorliegender posturaler Instabilität – tendenziell die *hip-Strategie* bevorzugen (PARK, KANG, LEE & SUNG, 2015). In Anbetracht der Erkenntnis von KIM, HORAK, CARLSON-KUHTA und PARK (2009), dass Parkinson-Patienten auch Perturbationen durch eine vermehrte Anpassung des Hüftwinkels zu absorbieren versuchen, könnte die vorgegebene Positionierung auf dem Testor diese Strategie eingeschränkt haben.

Auch ist zu bedenken, dass es bei Parkinson-Patienten generell, neben den tageszeitlich noch zu kontrollierenden Fluktuationen durch die Medikamenteneinnahme (ON-OFF Phase), auch zu Langzeitfluktuationen der körperlichen Leistungsfähigkeit kommt, welche allgemein die Rückführung von Effekten einer Trainingsintervention auf diese einschränken (GERLACH et al., 2007). Die nicht zu erwartenden negativen Effekte von SRT* innerhalb der posturalen Stabilitätsmessungen in *Parallel- und Schrittstellung* könnten demnach durch allgemeine Fluktuationen einzelner Probanden (genannte Ausreißer) zustande gekommen sein und weniger einen negativen Effekt der SRT selbst darstellen. Zudem ist anzumerken, dass Morbus Parkinson als degeneratives Krankheitsbild einen ebenso degenerativen/progressiven Verlust der motorischen Leistungsfähigkeit mit sich bringt, so dass ein über die Zeit zu beobachtender motorischer Leistungsverlust, welcher auch bei nicht erkrankten Personen – jedoch in deutlich geringerem Ausmaß – festzustellen ist, den leider als normal zu deklarierenden Krankheitsverlauf der Parkinson-Patienten widerspiegelt. Diesen Gedankengang weiter verfolgend sind die dargestellten positiven Anpassungen tendenziell um den Betrag des normal zu erwartenden progressiven Verlusts reduziert interpretiert bzw. würden sich die Anpassungen bei Einberechnung der erkrankungsspezifischen progressiven Verschlechterung höher darstellen. Die bewusste Entscheidung motorische Veränderungen von Parkinson-Patienten im Langzeitverlauf untersuchen zu wollen gründet jedoch auf der funktionell höheren Bedeutsamkeit von *Langzeiteffekten*

gegenüber *ad-hoc*-Effekten, da diese eine höhere Übertragbarkeit in den Alltag der Patienten ermöglichen.

Die generelle Uneindeutigkeit der angeführten Studien zu den Effekten von Vibrationsapplikationen auf die posturale Stabilität ist weiterführend auch für allgemeine Koordinations-Trainingsprogramme beschrieben. Hierbei postulieren CONRADSSON et al. (2016) und JÖBGES et al. (2004) zwar positive Effekte eines Gleichgewichtstrainings auf die posturale Stabilität, EBERSBACH et al. (2008) konnten dies jedoch nicht bestätigen⁷⁹. REUTER und ENGELHARDT (2007) beschreiben allgemein eine ausbleibende Beeinflussung der posturalen Reflexe durch Bewegungsinterventionen. Diese Erkenntnis spiegelt in umgekehrten Sinn die beschriebene eingeschränkte Wirkung der SRT auf langsame Reiz-Reaktions-Antworten wider, so dass langsame nicht reflexbasierte Trainingsprogramme im Umkehrschluss zwar Einfluss auf ebenso langsam reagierende Rezeptor-Systeme nehmen, den posturalen Reflex jedoch nicht beeinflussen und demnach diese Trainingsinterventionen auf zeitlich schnell benötigte Reiz-Reaktions-Antworten keine adäquaten Anpassungsprozesse ermöglichen. JÖBGES et al. (2004) zeigten in ihrer Studie eindrucksvoll, dass die Probanden die von den Versuchsleitern getätigten Perturbationen (Stöße) nach dem zweiwöchigen Trainingsprogramm besser beantworten konnten (Verbesserung der kompensatorischen Ausfallschritte und schnellere Initiierung selbiger), wohingegen Messungen der Posturographie keine signifikanten Verbesserungen ergaben. Es kann also davon ausgegangen werden, dass spezifische Anpassungen bzw. spezifische Beeinflussungen einzelner Rezeptor-Systeme einen ebenso spezifischen Trainingsreiz benötigen.

Theoretisch positiver Natur müssten demnach Trainingsinterventionen sein, die sowohl die reflektorischen Reiz-Reaktions-Antworten auf spinaler Ebene, als auch die langsamen zentral/kortikal gesteuerten Reiz-Reaktions-Antworten supraspinaler Ebenen beinhalten. Diese Kombination könnte durch eine kombinierte Anwendung der SRT samt einer direkt im Anschluss folgenden Implementierung allgemeiner multidimensionaler Trainingsinhalte (Kraft, Koordination usw.) geschehen, so dass die

⁷⁹ Bezugnehmend auf die Messung der Posturographie der KG, die statt einem Vibrationstraining auf einem Kippbrett trainierte.

beschriebene Voraktivierung durch die SRT in einem anschließenden Training für eine bessere Integration funktioneller Bewegungsmuster genutzt werden sollte. Rückblickend auf die Erkenntnis einer durch die SRT allgemein gesteigerten BDNF-Verfügbarkeit, diskutieren BRIGADSKI und LEßMANN (2014) sowie EDELMANN et al. (2015) ein dadurch bedingtes Anlegen einer Gedächtnisspur, welche das Erlernen von Bewegungsmustern und die Integration bzw. das Anlegen und Anlernen von Bewegungen allgemein erleichtert. Die Integration eines zusätzlichen Trainings nach dem SRT*- bzw. SRT*+BFR-Training war jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Forschungsarbeit, was neben einem deutlich erhöhten zeitlichen Umfang auch die Rückführung der Ergebnisse auf die alleine durch die SRT hervorgerufene Wirkung unmöglich gemacht hätte. Gleichwohl existieren Daten bzw. Erfahrungswerte an kleinen Stichproben bzw. aus Einzelfallstudien, die eben jenes Vorgehen einer SRT-Anwendung mit darauf folgender multidimensionaler Bewegungsschulung untersucht haben (SCHWED, 2013). Wenn auch inferenzstatistisch weniger aufschlussreich, zeigen die Ergebnisse doch eine gute Wirksamkeit auf unterschiedliche motorische Tests. Bezugnehmend auf die Integration von stochastischer Resonanz in ein Koordinationstraining konnten ROSS, ARNOLD, BLACKBURN, BROWN und GUSKIEWICZ (2007) aufzeigen, dass durch die zusätzliche stochastische Resonanz die posturale Stabilität im Vergleich zum alleinigen Koordinationstraining signifikant verbessert werden konnte. Es kann demnach spekuliert werden, dass zum einen das lediglich auf dem Zeptor durchgeführte Training keinen adäquaten Reiz für eine grundlegende Verbesserung der posturalen Kontrolle darzustellen vermag, als auch zum anderen, dass die Probanden allgemein eine noch als zu gut anzusehende posturale Kontrolle aufwiesen, um von der alleinigen SRT-Intervention in hohem Maß zu profitieren.

Festzuhalten bleibt, dass für SRT* und SRT*+BFR abweichende Ergebnisse identifiziert werden konnten, wobei SRT*+BFR – wenn auch nur in der *Schrittstellung* statistisch signifikant – eine generell bessere Anpassung hinsichtlich der posturalen Stabilität erzielen konnte. Die enorme Relevanz eines adäquaten Trainings der posturalen Stabilität lässt sich neben der beschriebenen funktionellen Bedeutung für die ADL auch dadurch begründen, dass parkinson-spezifische Medikamente zwar generelle Verbesserungen der motorischen Leistungsfähigkeit mit sich bringen, die Wirkung auf

die posturale Stabilität und vor allem auf den posturalen Reflex jedoch als lediglich gering eingestuft wird (BONNET et al., 2016). FRAZZITTA et al. (2014) leiten daraus ab, dass auftretende Gleichgewichtsstörungen beim Morbus Parkinson weniger durch das beeinträchtigte nigrostratale System, sondern vielmehr durch andere Neurotransmittersysteme beeinflusst werden.

6.2.3 Diskussion zum Parameter Gang (TUG)

Die Entwicklung des menschlichen, aufrechten bipedalen Gangs stellt evolutionär betrachtet einen der wohl größten Fortschritte der Hominisation unserer Spezies dar. Für eine gesunde Person ist dabei das Gehen eine nahezu automatisiert ablaufende Bewegung, deren immens wichtige Bedeutung im Alltag erst wahrgenommen wird, wenn diese nicht oder nur eingeschränkt möglich ist. Meist geschieht dies aufgrund von traumatischen Ereignissen, welche jedoch überwiegend nur zu einer vorübergehenden Einschränkung der Gehfähigkeit mit darauf folgender Wiederherstellung selbiger führt. Ergeben sich Einschränkungen der Gehfähigkeit jedoch aufgrund chronischer bzw. degenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson, ist von einer progressiven Abnahme auszugehen, welche meist irreversibel ist. Zwar ist durch medikamentöse Einstellungen eine vorübergehende Verbesserung möglich, die langfristig gesehene progressive Verschlechterung des bipedalen Gangs über jene des „normalen Alterungsprozesses“ hinaus stellt jedoch für erkrankte Personen eine große Einschränkung in der eigenständigen Lebensführung dar und ist nicht selten mit einer Vermeidungsstrategie verbunden, welche neben einem *circulus vitiosus* der motorischen Fähigkeiten auch zu einem sozialen Rückzug führt. Innerhalb der Therapiemaßnahmen für Parkinson-Patienten sind daher jene Maßnahmen von maßgeblicher Bedeutung, die zu einer Verbesserung inkl. einem geringeren progressiven Verlust der Gehfähigkeit führen.

Die durch den TUG-Test dargestellte Gangleistung zeigte in einer ersten Betrachtung sowohl für die beiden Interventionsgruppen, als auch für die KG eine Verbesserung selbiger auf. Diese zeigte für die SRT*-Trainingsgruppe mit einer Verringerung der benötigten Zeit um 3,23% bei einer Effektstärke von $d=0,474$ jedoch ein nicht

signifikantes Ergebnis ($p=0,148$), so dass die H_{0m} -Hypothese beibehalten werden muss. Ähnlich gestaltete sich die Beeinflussung des TUG-Tests durch die SRT*+BFR-Trainingsintervention ($\Delta 2,66\%$; $p=0,175$; $d=0,438$), die zu einer Beibehaltung der H_{0n} -Hypothese führt. Eine Betrachtung der Verteilung der erzielten Eingangswerte der Gruppenteilnehmer beider Interventionsgruppen zeigt für SRT* mit Proband 12 einen Ausreißer, der eine deutlich längere Zeit für den TUG-Test benötigte und so zu einer tendenziellen Erhöhung des Gruppenmittelwertes geführt hat (Abb. 31). Innerhalb von SRT*+BFR zeigt sich ein gegenläufiges Bild. Hier existiert in Proband 2 ein Ausreißer, der im Eingangstest eine deutlich geringere Zeit für die Bewältigung des TUG-Tests benötigte und somit den Gruppenmittelwert verringerte (Abb. 31). Die ausreißerbedingte zu vermutende wahrscheinlichere Möglichkeit einer positiven Anpassung für die SRT*-Trainingsgruppe, zeigt sich im speziellen durch die im Vergleich zum sonstigen Gruppenkollektiv deutlich stärker ausfallende Verbesserung zwischen Eingangs- und Ausgangstest von genanntem Proband 12 (Abb. 32). Gleichwohl konnte die durchgeführte ANCOVA keine Beeinflussung der Veränderung innerhalb der einzelnen Gruppen durch die Eingangswerte identifizieren ($p=0,200$) (Tab. 28). Hervorzuheben ist bei der Betrachtung der TUG-Messungen, dass die deutlichste Anpassung (Verbesserung) durch die KG erzielt werden konnte. Diese gestaltete sich mit einer prozentualen Verbesserung von 9,06% gar als statistisch signifikant ($p=0,017$) und als groß einzustufender Effekt ($d=1,558$) (Tab. 27). Im *Intergruppenvergleich* zeigte sich jedoch keine Unterscheidung der Anpassungen durch SRT* bzw. SRT*+BFR und der KG ($p=0,115$), so dass auch hier die Nullhypothese H_{0o} beibehalten werden muss. Trotz des geringen Messfehlers des Equipments und der hohen Reliabilität der Messung des TUG-Tests (vgl. Kap. 4.4) müssen die identifizierten Mittelwertunterschiede von Eingangs- zu Ausgangstest auch als klinisch nicht relevante Veränderungen angesehen werden⁸⁰, was mitunter auch dadurch begründet ist, dass das Testergebnis neben dem Equipment und dem Versuchsleiter stark von der Ausführung der Probanden abhängig ist. Dies liegt neben einer generell möglichen willentlichen Beeinflussung von Messergebnissen durch die Probanden an der spezifischen als „*normal pace*“ (PODSIADLO & RICHARDSON, 1991, S. 143)

⁸⁰ HUANG et al. (2011) beschreiben bezüglich der klinischen Relevanz der TUG-Messungen bei Parkinson-Patienten: „*The minimal detectable change (MDC) is the smallest amount of difference in individual scores that represents true change (beyond random measurement error)*“ (S. 114) und gibt diese mit 3,5s an.

vorgegebenen Anweisung zur Testdurchführung. Während bei maximalen Ausbelastungstests u. a. durch Motivation zumindest ansatzweise Rechnung für eine Ausbelastung getragen werden kann, fällt es bei vorliegender Testanweisung schwer, mögliche Veränderungen der „normalen Ganggeschwindigkeit“ auf eine Verbesserung selbiger zurückzuführen, oder einfach von einer im Ausgangstest veränderten Einschätzung der „normalen Ganggeschwindigkeit“ durch die Probanden ausgehen zu müssen. Trotz dieser Einschränkung ist der TUG-Test ein weit verbreiteter Test zur Darstellung der Gehfähigkeit/Gangleistung bzw. deren Veränderung durch unterschiedliche Interventionen und findet Anwendung in vielen klinischen Studien.

Ähnlich des vorliegenden, für alle Gruppen generell positiv identifizierten Effekts des SRT-Trainings auf den TUG-Test, konnten auch MACHADO, GARCÍA-LÓPEZ, GONZÁLEZ-GALLEGO und GARATACHEA (2010) eine positive und in ihrer Untersuchung statistisch signifikante Beeinflussung der benötigten Zeit für den TUG-Test durch ein Vibrationstraining aufzeigen. Wiederum übereinkommend mit den eigenen Ergebnissen postulierten ARIAS, CHOUZA, VIVAS und CUDEIRO (2009) für das Probandenkollektiv der Parkinson-Patienten ebenfalls eine positive Anpassung der benötigten Zeit für den TUG-Test, welche jedoch ebenso für die KG vorlag und die Autoren daher von keiner kausalen Rückführung der Ergebnisse auf die Vibrationsapplikation ausgingen. Innerhalb der Untersuchung von ROGAN et al. (2015)⁸¹ kam es durch Anwendung stochastischer Vibrationen (SRT) zu einer lediglich marginalen Verbesserung der Interventionsgruppe, wohingegen sich die KG leicht verschlechterte. Trotz der gegenläufigen Entwicklung ließ sich im Vergleich beider Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der benötigten Zeit darstellen, was auf einen lediglich geringen Effekt der Intervention zurückgeführt werden kann. Die Untersuchung von KAUT et al. (2016) zur Wirkung der SRT zeigte dagegen deutliche Verbesserungen des TUG-Tests, welche wiederum in ähnlicher Stärke auch in der KG nachgewiesen werden konnten, so dass zwischen Interventions- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied dargestellt werden konnte. DITTRICH et al. (2012) konnten ebenfalls spezifisch für eine SRT-Applikation eine statistisch signifikante Verbesserung des TUG-Tests berichten, welche jedoch nur in der

⁸¹ ROGAN et al. (2015) nutzten einen erweiterten *Expanded Timed Get Up-and-Go Test* als abhängige Variable.

weiblichen Subpopulation identifiziert werden konnte und bei einer ähnlich zur vorliegenden Studie als lediglich gering bis moderat einzustufenden Effektstärke ($d=0,4$) durch die deutlich größere Probandenzahl ($n=28$) erklärt werden kann. Die von GAßNER et al. (2014) im Vergleich zur KG beschriebene statistisch signifikante Verbesserung der Interventionsgruppe stellt zusammengefasst eine tendenziell selten identifizierte Intergruppendifferenz dar, bei welcher, bei Betrachtung der inkludierten Probandenanzahl (Interventionsgruppe: $n=8$ / KG: $n=9$) und der relativ guten Zeitwerte für den TUG-Test (Eingangswert Interventionsgruppe: 11,0s / KG: 10,1s) – die allgemein geringere absolute Anpassungen ermöglichen –, eine hohe Fluktuation der gemessenen Werte und das Vorliegen von Ausreißern vermutet werden kann.

Die in früheren Studien gemessene und in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls identifizierte positive Beeinflussung des TUG-Tests durch extern initiierte Vibrationen kann durch die afferent über die Rezeptor-Systeme aufgenommenen und weiterverarbeiteten Reize erklärt werden. Die permanente⁸² afferente Reizeinwirkung stimuliert dabei die peripher ansässigen CPG. Die CPG stellen eine auf Rückenmarksebene lokalisierte Steuerinstanz dar (vgl. Kap. 6.1), welche eine Schlüsselrolle in der rhythmisch alternierenden Lokomotionsbewegung und somit des menschlichen Gangs einnehmen. Untersuchungen, welche die funktionelle Bedeutung der CPG zum Gegenstand haben, lassen vermuten, dass die CPG als grobe Mustergeneratoren fungieren und somit einen Teil der sonst kortikalen Bewegungssteuerung des menschlichen Gangs übernehmen (DIETZ, 2003; MARDER & BUCHER, 2001). Dass die Lokomotionsbewegung beim Menschen eine gewisse Eigenständigkeit besitzt zeigt der Schreit- bzw. Laufreflex, welcher bei Neugeborenen bereits direkt nach der Geburt beobachtet werden kann. Ähnlich, jedoch deutlich stärker ausgeprägt, lässt sich dies im Tierversuch beobachten. Hier zeigen Beobachtungen, dass beispielsweise Hühner und Katzen nach Durchtrennung der efferenten Nervenbahnen weiterhin Flug- bzw. Laufbewegungen ausführen können, ohne dass dies durch höhere zentrale/kortikale Strukturen gesteuert werden kann. Dies ist dahingehend als funktionell anzusehen, dass die dadurch in Grundzügen peripher gesteuerte Lokomotionsbewegung (lediglich) auf kortikaler Ebene verfeinert und den gegebenen

⁸² Mehrere Sätze bzw. Wiederholungen der Vibrationseinwirkung von insgesamt mehreren Minuten Dauer.

Umständen angepasst werden muss (Abb. 37)⁸³. Unabdingbar für eine Aktivierung der CPG ist jedoch eine afferente Reizeinwirkung, welche beim Morbus Parkinson aber als Folge der Erkrankung lediglich defizitär wahrgenommen wird bzw. durch die zunehmende Inaktivität auch quantitativ weniger Reize erzeugt werden (DIETZ, 2003).

In diesem Zusammenhang beschreiben B. C. CHOI, PAK, J. C. CHOI und E. C. CHOI (2007) sowie TUDOR-LOCKE et al. (2011) in ihren Übersichtsarbeiten, dass täglich mindestens 3000, besser 5000 Schritte für eine Aufrechterhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit und somit auch der eigenständigen Lokomotionsbewegung notwendig sind, was für erkrankte Personen eine teils unerreichbare Schrittzahl darstellt. Eine geringere Aktivität führt, neben im Kontext der neuronalen Anpassungen diskutierten sekundären Problematiken⁸⁴, dementsprechend zu einer negativen neuronalen Adaption, wobei die Inaktivität eine geringfügigere Reizung der CPG und eine, dem *use-it-or-lose-it-Prinzip* folgend, ebenso reduzierte rhythmische Entladung selbiger mit weiter fortschreitender Mobilitätseinschränkung nach

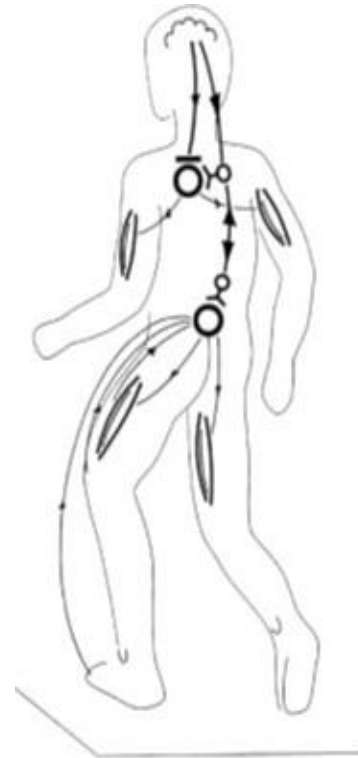


Abbildung 37: Schematische Darstellung der afferenten und efferenten Regelkreise mit Integration der CPG (DIETZ, 2003)

sich zieht. In Folge der SRT wird jedoch eine zur afferenten Reizaufnahme beim Gehen ähnliche Stimulation der CPG angenommen (HAAS et al., 2005), so dass über die SRT eine sonst womöglich ausbleibende bzw. zumindest nur sehr reduzierte Reizung der CPG zumindest zu Teilen kompensiert werden kann. REUTER und ENGELHARDT (2007) beschreiben zudem, dass eigenständig (kortikal) initiierte Bewegungen stärker gehemmt sind als extern getriggerte Bewegungen, so dass afferente Reize als potentielles Instrument für eine

⁸³ Die Abbildung zeigt, dass die über die Füße aufgenommenen sensorischen Reize auf Rückenmarksebene (CPG) direkt verarbeitet werden und dies zu einer Aktivierung der Muskeln der unteren Extremitäten führt. Diese geben wiederum Rückmeldungen, die auch von den CPG verarbeitet werden (Feedback-Schleife). Die aufgenommenen Reize werden jedoch auch über afferente Bahnen an höhere Hirnregionen weitergeleitet, welche die durch die CPG erzeugten Bewegungsmuster verfeinern und gleichzeitig bspw. auch das Mitbewegen der oberen Extremitäten an die Bewegung anpassen.

⁸⁴ Durch die reduzierte Gehbelastung wirkt im Alltag weniger Druck und Zug auf Bindegewebe und Knochen und kann beispielsweise die Entstehung einer Osteoporose fördern.

Initiation und Aufrechterhaltung der Bewegung genutzt werden können. Des Weiteren bringt die afferente Reizung durch die SRT den Vorteil mit sich, dass durch die resultierende reflektorische Muskelaktivität (vgl. Kap. 2.3.1) und die Stimulation der CPG, welche nach Aktivierung temporär vermehrt autark weiterarbeiten, ein *Bypassing* erreicht werden kann. Das *Bypassing*, als Umgehung selbst initiiertener Bewegungsabläufe durch eine Aktivierung höherer zerebraler Regionen (vgl. Kap. 2.3.1), ermöglicht somit auch ohne eine zentralnervöse Steuerung dauerhafte Lokomotionsbewegungen. Für Parkinson-Patienten besteht durch die SRT somit die Möglichkeit die eingeschränkte Willkürmotorik zu umgehen, indem durch die reflektorische Reizbeantwortung Kontraktionen ohne kortikale Ansteuerung geschehen, als auch die CPG vermehrt stimuliert werden. MIRANDA et al. (2016) konnten zudem nachweisen, dass über Einlegesohlen applizierte Stochastische-Resonanz-Stimulationen der Fußsohle mit einer Verbesserung von Gangparametern einhergehen können, was die Autoren durch eine verbesserte sensomotorische Integration der afferent aufgenommenen Reize erklären. Dies geht mit Erkenntnissen von LIU et al. (2002) einher, welche für Vibrationen mit Störeinflüssen eine hohe Sensibilität aufzeigen konnten, was weiterführend zu einer allgemein verbesserten sensorischen Detektion von Reizen führen kann. Dass trotz der theoretischen Ausführungen innerhalb der Interventionsgruppen keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielt wurden, lässt sich durch die insgesamt noch als gut zu bewertende Gehfähigkeit der inkludierten Probanden erklären. Hier zeigt sich für alle Gruppen mit einer für den TUG-Test benötigten Zeit von unter 11 Sekunden (Tab.25) eine gerade als moderat einzustufende Einschränkung⁸⁵. Davon ausgehend, dass die Probanden noch einen relativ aktiven Lebensstil verfolgten⁸⁶, kann vermutet werden, dass diese eine im Alltag als genügend anzusehende Gehstrecke zurücklegten und somit eine ausreichende Stimulierung der CPG auch ohne die zusätzliche SRT erfolgte, so dass diese von der SRT-Intervention weniger profitierten. Die guten Werte im Eingangs- und Ausgangstest könnten in einer genaueren Betrachtung aber auch deshalb zustande gekommen sein, dass es den Probanden freigestellt war, die Arme für das Aufstehen aus dem Stuhl mitzubeneutzen.

⁸⁵ Bei einem TUG-Test unter 10 Sekunden wird von keiner Einschränkung, zwischen 10-20 Sekunden von einer moderaten Einschränkung – meist jedoch ohne Alltagsrelevanz –, zwischen 20-30 Sekunden von einer stärkeren Einschränkung der eigenständigen Mobilität mit Alltagsrelevanz und bei mehr als 30 Sekunden von einer nicht mehr ohne Hilfsmittel möglichen Gangfähigkeit ausgegangen (KWETKAT, LEHMANN & WITTRICH, 2014; PODSIADLO & RICHARDSON, 1991)

⁸⁶ Dies zeigten auch die geführten persönlichen Gespräche.

Es ist daher gut möglich, dass gerade jene Probanden, welche mit dem Aufstehen und der Bewegungsinitiierung die größten Probleme hatten, die Hände nutzten und ein eventuell nach dem Studienzeitraum verbesserter funktioneller Status dadurch im TUG-Test verschleiert wurde.

Pragmatisch betrachtet ist der TUG-Test – vor allem durch die Komponente des Aufstehens – auch von der Kraftfähigkeit der Probanden abhängig, so dass Verbesserungen auch durch eine interventionsbedingte Kraftsteigerung erklärt werden könnten. Studien, die den Einfluss eines Krafttrainings auf den TUG-Test untersucht haben, konnten dies jedoch nur ansatzweise nachweisen. Während PRODOEHL et al. (2015) neben der Verbesserung der Kraftfähigkeit auch signifikante Verbesserungen des TUG-Tests durch ein Krafttraining identifizieren konnten, zeigten die Ergebnisse von SCHILLING et al. (2010) zwar eine 25%-ige Steigerung der dynamischen Maximalkraft durch ein Hypertrophietraining, dies führte jedoch lediglich zu einer 2%-igen nicht signifikanten Verbesserung des TUG-Tests. Ähnlich der eigenen Daten lässt die Untersuchung von SCHILLING et al. (2010) jedoch auch ein – die Gangleistung betrachtend – als gut einzustufendes Probandenkollektiv erkennen, wobei die erhobenen Zeitwerte des TUG-Tests für die Interventionsgruppe mit 5,8s nach PODSIADLO und RICHARDSON (1991) keine Einschränkung der Gangfähigkeit erkennen lassen und somit deutliche und signifikante Verbesserungen durch ein Trainingsprogramm schwer zu realisieren sind. Eine weitere Betrachtung der vorliegenden Studienergebnisse zeigt zudem, dass – trotz der im Vergleich zur KG erzeugten größeren positiven Anpassung der isometrischen Maximalkraft durch die Interventionsgruppen (vgl. Kap. 5.2.1) – dies nicht gleichbedeutend mit ebenfalls größeren positiven Anpassungen der benötigten Zeiten für den TUG-Test in den Interventionsgruppen war. Vielmehr zeigt sich ein gegenläufiges Bild, so dass zumindest in der vorliegenden Studie von keiner positiven Korrelation der Anpassung der isometrischen Maximalkraft und der benötigten Zeit für den TUG-Test ausgegangen werden kann. LIMA et al. (2013) befürworten trotz der heterogenen Studienergebnisse, dass „...*therapists should consider including progressive resistance exercise in exercise programs to increase strength in people with mild to moderate Parkinson`s disease*“ (S. 12), geben jedoch gleichzeitig zu bedenken: *“It is possible that it is not just the force of muscle contraction that determines the ability of people with Parkinson`s disease to perform physical activities; the muscle*

power may be another important contributor” (S. 12). Neben dem Einfluss eines Krafttrainings auf den TUG-Test liegen auch Studienergebnisse vor, die dessen Veränderung durch ein einfaches Gangtraining untersucht haben und grundlegend – ähnlich der Ausführungen zum Krafttraining – zu heterogenen Effekten hinsichtlich der Beeinflussung des TUG-Tests kommen (BELLO et al., 2013). Zudem mehren sich auch innerhalb der Anwendung eines Gangtrainings Untersuchungen, die eine zusätzliche Blutflussrestriktion der unteren Extremitäten applizieren. Dies geht nach CLARKSON, CONWAY und WARMINGTON (2017) mit einer um den Faktor 2,5-4,5 größeren Steigerungsrate von Mobilitäts- bzw. Gangtests einher, wobei der TUG-Test im Speziellen eine 12%-ige sigifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe erfährt.

Zusammengefasst scheint es, dass nicht ein einzelner Trainingsinhalt, sondern dass die in den Kap. 2.1.4 und 6.2.2 angedeuteten positiven Synergieeffekte multidimensionaler Trainingsinhalte mit Integration eines Kraft-, Koordinations- und Gangtrainings auch hinsichtlich des TUG-Tests zu den größten positiven Effekten führen können und demnach keine singuläre Therapieform bzw. kein singulärer Trainingsinhalt als einzig optimale Maßnahme betrachtet werden kann (COMBS et al., 2013).

7 Ausblick

Das Studiendesign zielte darauf ab, eine Beeinflussung des BDNF und der motorischen Parameter Kraft, posturale Stabilität und Gang durch applizierte Vibrationsreize (SRT) zu untersuchen. Die heterogenen Ergebnisse innerhalb der einzelnen Parametermessungen (v. a. der motorischen Parameter) lassen – auch durch das Auftreten von Ausreißern – eine hohe interventionsunabhängige Fluktuation der motorischen Leistungsfähigkeit vermuten. Während für den Hauptparameter BDNF die Ermittlung der optimalen Stichprobengröße diesen Umstand berücksichtigte, und anhand der literaturbasierten bzw. auf Basis von Erkenntnissen von im Vorfeld durchgeführten Testmessungen berechnet werden konnte, war dies im Studiendesign für die Untersuchung der motorischen Parameter nicht möglich. Hier gestaltete sich die Probandenzahl durch die Verteilung der Gesamtstichprobe (n=30) auf die Gruppen SRT*, SRT*+BFR und die KG und führte zu tendenziell kleinen Subgruppen (KG: n=8; SRT*: n=11; SRT*+BFR: n=11). Weitere Forschungsbemühungen, die sich auf die Beeinflussung motorischer Parameter von Parkinson-Patienten durch manipulative Trainingssettings fokussieren, sollten eine auf den jeweiligen Parameter abgestimmte Berechnung des optimalen Stichprobenumfangs beinhalten. Die teils nicht signifikanten, jedoch recht geringen p-Werte ($0,005 < p < 0,150$) lassen vermuten, dass alleine durch eine Erhöhung der Stichprobengröße bei einzelnen statistischen Berechnungen deutlich unterschiedliche (dann vielleicht statistisch signifikante) Ergebnisse erzielt worden wären. Die bewusste Untersuchung der Beeinflussung motorischer Parameter im Längsschnitt war jedoch dem Umstand geschuldet, dass *Langzeiteffekte* nach einem Training eine deutlich höhere funktionelle Bedeutung für den Alltag der Parkinson-Patienten einnehmen und somit die Studienergebnisse eine Übertragung über den Studienzeitraum hinaus erlauben können. Interessant wäre diesbezüglich für zukünftige Studien eine Erhebung von follow-up-Messungen, welche genau jene Langzeitübertragungseffekte identifizieren könnten.

Bezüglich der BDNF-Bestimmung wurde durch die Doppelbestimmung der Proben eine durch das Messsystem (u. a. ELISA-Kit) bedingte Variabilität reduziert. Aufgrund der extern durchgeführten BDNF-Bestimmung konnte jedoch nicht Rechnung dafür getragen werden, dass die BDNF-Bestimmung einer Probe auch auf ein und derselben

Mikrotiterplatte durchgeführt wurde. Aufgrund der höheren Inter-Assay-Variabilität im Vergleich zu Intra-assay-Variabilität (vgl. Kap. 4.4) ist es theoretisch möglich, dass Unterschiede im pre-post-Vergleich durch die Messung der beiden Proben auf unterschiedlichen Mikrotiterplatten zustande gekommen sind. Zukünftige Studien sollten daher – sofern dies bspw. durch eine Eigenbestimmung des BDNF möglich ist – zusammengehörige Proben immer auf ein und derselben Mikrotiterplatte messen. Generell muss hierbei auch erwähnt werden, dass die Bestimmung des BDNF neben der Mikrotiterplatte bzw. dem ELISA-Kit auch sehr stark von der Probenbehandlung abhängig ist. So nimmt die Blutprobe an sich (Serum bzw. Plasma) die Standdauer bis zur Zentrifugation, die Zentrifugationsgeschwindigkeit und -dauer und die spätere Bearbeitung der zwischenzeitlich tiefgefrorenen Proben (Waschvorgänge, Verdünnungen usw.) Einfluss⁸⁷ auf die BDNF-Bestimmung. Damit ist ein Vergleich der eigenen Studienergebnisse mit den Erkenntnissen anderer publizierter Forschungsarbeiten nur eingeschränkt möglich. Anzustreben wäre diesbezüglich ein Konsens über die einzelnen Schritte der Probenbearbeitung bis zur schlussendlichen Bestimmung des BDNF, so dass Ergebnisse und Erkenntnisse institutsübergreifend bzw. interdisziplinär vergleichbar und schlussendlich auch wirklich auf die Interventionen zurückzuführen sind.

Bezüglich der motorischen Parameter kann für die Erhebung der isometrischen Maximalkraft von einer hohen Test-Retest-Reliabilität ausgegangen werden, welche bei wirklicher Ausbelastung der Probanden zu vergleichbaren und auf die jeweilige Intervention zurückzuführenden Ergebnissen führt. Dies ist beim TUG-Test aufgrund der submaximalen Erhebungsmethode nur eingeschränkt möglich (vgl. Kap. 6.2.3). Trotz der ökonomischen Testdurchführung und der Vergleichbarkeit mit einer Vielzahl von Studien gleicher Wissenschaftsdisziplin bzw. interdisziplinärer Forschungsergebnisse muss überlegt werden, ob für die Darstellung der Gehfähigkeit/Gangleistung andere Tests besser geeignet wären. Die Testung der posturalen Stabilität als Kombination der Aufrechterhaltung des dynamischen Gleichgewichts und der reflexbasierten Rückgewinnung des Gleichgewichts nach Auslösung einer Perturbation stellt ein Messdesign mit hoher funktioneller Anforderung

⁸⁷ Welcher jedoch nicht genau quantifiziert werden kann.

dar. Die dynamische Schwingung der Plattform zwischen bzw. direkt vor den Perturbationen könnte jedoch Einfluss auf den Effekt der durch die Perturbationen ausgelösten initialen Schwingung der Plattform genommen haben (vgl. Kap. 6.2.2). Es kann daher überlegt werden, das dynamische Gleichgewicht und die reflexbasierte Rückgewinnung des Gleichgewichts in zwei unterschiedlichen Messungen zu erheben, was den Vorteil einer Vermeidung von kurz vor der Perturbation vorherrschenden Bewegung der Plattform mit sich bringt⁸⁸, jedoch wiederum eine schlechte Übertragbarkeit der Testung auf den Alltag bedeuten würde.

Hinsichtlich des applizierten Drucks der Manschetten auf den proximalen Anteil des Oberschenkels kann eine Verbesserung des Interventionsdesigns durch eine verstärkte Vereinheitlichung der Blutflussrestriktion erzielt werden. Hierzu müssten für jeden Probanden Ultraschallmessungen durchgeführt werden, welche bei paralleler Druckerhöhung durch die Manschetten Aufschluss über den Grad der aktuell vorliegenden Blutflussrestriktion geben können. Ein so identifizierter individueller Verschlussdruck führt bei späterer submaximaler Druckapplikation dann immer zu gleicher prozentualer submaximaler Verengung der Venen und Arterien bei jedem Probanden.

Hinzuweisen ist auch darauf, dass die Probanden allesamt eine noch recht gute Gesamtkonstitution aufwiesen. Dies war zum einen für die motorischen Tests mitunter auch nötig und daher das Probandenkollektiv durch Ein- und Ausschlusskriterien auch spezifisch zusammengestellt, zum anderen kann aber auch davon ausgegangen werden, dass sich ein gewisses Selektionsbias eingestellt hat, so dass vornehmlich jene Probanden an der Studie teilgenommen haben, welche ohnehin einen aktiven Lebensstil pflegen und körperlicher bzw. sogar sportlicher Aktivität nachgehen. Daher kann vermutet werden, dass das in dieser Studie durchgeführte Training für die Probanden zu trivial war, um von diesem ohne ein direkt im Anschluss weitergeführtes Training zu profitieren (vgl. Kap. 6.2.2). Zumindest für weiterfolgende Studien zur SRT sollten

⁸⁸ Dies könnte auch durch eine Arretierung der Plattform erfolgen.

daher Probanden mit deutlicheren funktionellen Einschränkungen untersucht werden⁸⁹, wobei dies zu einer Vereinfachung der Testverfahren führen müsste.

⁸⁹ Dies ist jedoch meist schwer umzusetzen, da schwerer betroffene Patienten oftmals nicht mehr mobil sind und eine extern durchgeführte langfristig angelegte Studie für die entsprechend in Betracht kommenden Personen einen womöglich nicht zu bewältigenden Aufwand darstellt. Eine Durchführung in speziellen Zentren scheitert wiederum an der meist nur kurzen Aufenthaltsdauer, so dass innerhalb dieses Settings nur Kurzzeitmessungen möglich wären.

8 Zusammenfassung

Der *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* ist ein in jüngerer Vergangenheit vielfach untersuchter Parameter. Dies liegt zum einen daran, dass der *BDNF* mit unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson in Verbindung gebracht wird, zum anderen an der Tatsache, dass für den *BDNF* ein diesen neurodegenerativen Prozessen entgegenwirkender Effekt nachgewiesen wurde (DECHANT & NEUMANN, 2002). Daraus resultiert neben einem wissenschaftlichen und sozioökonomisch auch ein betriebswirtschaftlich begründetes Forschungsinteresse. Erkenntnisse der sportmedizinischen und sportwissenschaftlichen Forschung zeigen dabei, dass eine sportliche Betätigung zu einer vermehrten Expression des *BDNF* führen kann, wobei allgemein dynamische und über einen längeren Zeitraum ausgeführte Aktivitäten (bspw. Ausdauertraining) die größten positiven Effekte auf die Expression des *BDNF* zu haben scheinen (KNAEPEN et al., 2010) (vgl. Kap. 2.2). In Anbetracht der den Morbus Parkinson begleitenden Kardinalsymptome, welche Einschränkungen der motorischen Leistungsfähigkeit als Folge haben, ist jedoch gerade eine solche andauernde Aktivität eine oftmals mit diesem Patientenkollektiv nicht umzusetzende Trainingsmaßnahme. Die SRT, als zunächst nur passive Trainingsmaßnahme, welche über stochastische Vibrationen und den dadurch ausgelösten *tonic vibration reflex (TVR)* zu Muskelkontraktionen führt – und damit eine Umgehung kortikal/zentral initiiertter Bewegungsausführungen ermöglicht (*Bypassing*) (vgl. Kap. 2.3) – wurde bereits mit einer vermehrten Expression neurotropher Faktoren bzw. des *BDNF* in Verbindung gebracht. Diese Erkenntnis beruhte dabei auf theoretischen Überlegungen, so dass eine vermehrte Expression die generell identifizierten positiven Effekte der SRT erklären könnten, jedoch entbehrt diese Annahme einer wissenschaftlichen Untersuchung.

Neben der Betrachtung der SRT als potentielle Therapiemaßnahme für Parkinson-Patienten konnten interessante Forschungsarbeiten vergangener Jahre zeigen, dass ein Training unter Blutflussrestriktion (engl.: *blood-flow-restriction; BFR*) zu einer ähnlich positiven Beeinflussung bspw. der motorischen Kraft führt, hierfür jedoch eine deutlich geringere Intensität (1RM) notwendig ist (ELLEFSEN et al., 2015; FAHS et al., 2015; LAURENTINO et al., 2012) (vgl. Kap. 2.4). Diese Entdeckung ist dabei vor allem für

jene Personen von Interesse, die – auch aufgrund von sekundären Erkrankungen – teilweise kein Training mit hohen Intensitäten vertragen würden.

Die *Primärfragestellung* der vorliegenden Studie war zum einen die noch nicht untersuchte Wirkung der SRT auf den BDNF (*ad-hoc*-Messung), zum anderen wurde der *Sekundärfragestellung* nachgegangen, ob durch ein 8-wöchiges SRT-Training eine Verbesserung auch funktioneller Parameter erzielt werden kann (*Langzeiteffekt/-messung*). Bezüglich der *Sekundärfragestellung* wurde im pre-post-Testdesign die Wirkung der SRT auf die isometrische Maximalkraft, die posturale Stabilität und den Timed-up-and-go-Test (TUG-Test) untersucht. Sowohl die *Primär*- als auch die *Sekundärfragestellung* beinhalteten neben der reinen SRT-Anwendung (SRT*) auch eine Integration der BFR (SRT*+BFR). Um Placebo-Effekte möglichst auszuschließen, wurde beiden Gruppen jeweils eine Kontrollgruppe gegenübergestellt (vgl. Kap. 4.2 & 4.3).

Im Ergebnis zeigte sich, dass – zunächst auf die *Primärfragestellung* (BDNF) bezogen – sowohl die SRT*-Intervention, als auch die SRT*+BFR-Intervention zu einer hochsignifikanten Erhöhung des BDNF führte. Die KG zeigte dagegen eine signifikante Verringerung, so dass im *Intergruppenvergleich* beide Interventionsgruppen im Vergleich zur KG eine sich signifikant unterscheidende Anpassung der BDNF-Expression aufwiesen. Im Vergleich beider Interventionsgruppen konnte dagegen keine unterschiedliche Beeinflussung des BDNF identifiziert werden (vgl. Kap. 5.1).

Bezüglich der *Sekundärfragestellung* konnte für die isometrische Maximalkraft lediglich für SRT*+BFR eine signifikante Kraftsteigerung nachgewiesen werden. Im *Intergruppenvergleich* zeigte sich diese als signifikant unterschiedlich zur Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft in der KG, wohingegen kein Unterschied zwischen der SRT*+BFR und SRT* als auch der SRT* und der KG identifiziert werden konnte (vgl. Kap. 5.2.1). Während für die posturale Stabilität in *Parallelstellung* sowohl im *Intragruppen*- als auch im *Intergruppenvergleich* keine signifikante Beeinflussung der SRT* und SRT*+BFR gemessen werden konnte, zeigte sich in *Schrittstellung* eine signifikante Veränderung der SRT*, wobei diese Veränderung eine Erhöhung der zurückgelegten Wegstrecke und damit eine

Verschlechterung der posturalen Stabilität darstellte. Im *Intergruppenvergleich* zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen SRT* und SRT*+BFR, wobei SRT*+BFR zu einer Verbesserung der posturalen Stabilität geführt hat, diese jedoch keine statistische Signifikanz aufwies. SRT* und SRT*+BFR unterschieden sich im Vergleich zur KG dagegen nicht signifikant (vgl. Kap. 5.2.2). Die Messung der Gangleistung (TUG-Test) zeigte überraschenderweise lediglich für die KG eine signifikante Veränderung auf, wobei SRT* und SRT*+BFR ebenfalls zu einer Verbesserung im TUG-Test geführt haben, welche jedoch den Nachweis einer statistischen Signifikanz verpassten. Durch die gleichgerichtete Anpassung zeigte sich abschließend im *Intergruppenvergleich* keine Unterscheidung der Gruppen (vgl. Kap. 5.2.3).

Zusammengefasst zeigte die SRT tendenziell die Möglichkeit einer positiven Beeinflussung des BDNF auf, welche durch die additive BFR leicht erhöht werden konnte. Bezüglich der motorischen Parameter ergaben sich heterogene Ergebnisse, so dass nicht von einer generellen positiven Wirkung der SRT ausgegangen werden kann. Zu beobachten war jedoch, dass die zusätzliche BFR in allen Einzeltests – wenn auch nicht immer statistisch signifikant – zu ausschließlich positiven Anpassungen geführt hat (Abb. 35). Weiter konnten über die SRT*- bzw. SRT*+BFR grundlegend ähnliche Steigerungsraten des BDNF wie mit anderen submaximalen körperlichen Trainingsbelastungen erzielt werden, wobei bei Patientengruppen tendenziell höhere Steigerungsraten durch selbst initiierte Aktivitäten möglich erscheinen (GOLD et al., 2003; ROJAS VEGA et al., 2006). Mit der SRT besteht jedoch die Möglichkeit Personen, die nicht mehr bzw. nur begrenzt selbstständig Aktivitäten ausführen können, trotzdem einem Treatment zuzuführen, welches aufgezeigte positive Effekte bezüglich des BDNF und motorischer Parameter ermöglicht.

Bei Betrachtung der SRT in der praktischen therapeutischen Anwendung ist zu sagen, dass ihr Einsatz immer im Kontext einer ganzheitlichen Betrachtung therapeutischer Maßnahmen zu sehen ist und nicht als alleiniges Maßnahmenprogramm gesehen werden sollte. Diesbezüglich muss auch darauf hingewiesen werden, dass auch die Bewegungs-/Sporttherapie ihre Grenzen hat. Zwar können durch aktive Betätigungen positive Effekte erzielt werden und so das Fortschreiten der Erkrankung verzögert bzw. eine zunehmende Medikation hinausgezögert werden, allerdings sind Patienten ab

einem gewissen Krankheitsstadium nicht mehr in der Lage an solchen Trainingsprogrammen teilzunehmen. Für diese Patienten kann ein operativer Eingriff wie die Tiefe-Hirn-Stimulation zur symptom-spezifischen Behandlung obligat werden, um den progredienten Verlauf des Morbus Parkinson und die damit einhergehenden Symptome zumindest einzuschränken (GAZEWOOD et al., 2013; SVEINBJORNSDOTTIR, 2016).

9 Literaturverzeichnis

- ABBRUZZESE, G., MARCHESE, R., AVANZINO, L. & PELOSIN, E. (2016). Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, 60-64.
- ABE, T., KEARNS, C. F. & SATO, Y. (2006). Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *Journal of Applied Physiology*, 100 (5), 1460-1466.
- ADLARD, P. A., PERREAU, V. M. & COTMAN, C. W. (2005). The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiology of Aging*, 26 (4), 511-520.
- AGUAYO, D., MUELLER, S. M., BOUTELLIER, U., AUER, M., JUNG, H. H., FLÜCK, M. & TOIGO, M. (2016). One bout of vibration exercise with vascular occlusion activates satellite cells. *Exp Physiol.*, 101 (2), 295-307.
- AHLSKOG, E. J. (2011). Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*, 19, 288-294.
- ALTMAN, J. & DAS, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol.*, 124 (3), 319-335.
- ALTMANN, V., SCHUMACHER-SCHUH, A. F., RIECK, M., CALLEGARI-JACQUES, S. M., RIEDER, C. R. & HUTZ, M. H. (2016). Val66Met BDNF polymorphism is associated with Parkinson's disease cognitive impairment. *Neurosci Lett.*, 26 (615), 88-91.
- ANG, E. T. & GOMEZ-PINILLA, F. (2007). Potential Therapeutic Effects of Exercise to the Brain. *Current Medicinal Chemistry*, 14, 2564-2571.
- ARCOLIN, I., PISANO, F., DELCONTE, C., GODI, M., SCHIEPPATI, M., MEZZANI, A., PICCO, D., GRASSO, M. & NARDONE, A. (2015). Intensive cycle ergometer training improves gait speed and endurance in patients with Parkinson's disease: A comparison with treadmill training. *Restor Neurol Neurosci.*, 34 (1), 125-138.
- ARIAS, P., CHOUZA, M., VIVAS, J. & CUDEIRO, J. (2009). Effect of whole body vibration in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord.*, 24 (6), 891-8.
- BALKOWIEC, A. & KATZ, D. M. (2002). Cellular Mechanisms Regulating Activity-Dependent Release of Native Brain-Derived Neurotrophic Factor from Hippocampal Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 22 (23), 10399-10407.
- BARDE, Y. A., EDGAR, D. & THOENEN, H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO Journal*, 1 (5), 549-553.

- BARNETT, B. E., DANKEL, S. J., COUNTS, B. R., NOOE, A. L., ABE, T. & LOENNEKE, J. P. (2016). Blood flow occlusion pressure at rest and immediately after a bout of low load exercise. *Clin Physiol Funct Imaging*, 36, 436-440.
- BELLO, O., SANCHEZ, J. A., LOPEZ-ALONSO, V., MÁRQUEZ, G., MORENILLA, L., CASTRO, X., GIRALDEZ, M., SANTOS-GARCÍA, D. & FERNANDEZ-DEL-OLMO, M. (2013). The effects of treadmill or overground walking training program on gait in Parkinson's disease. *Gait Posture*, 38 (4), 590-595.
- BENZI, R., SUTERA, A., VULPIANI, A. (1981). The mechanism of stochastic resonance. *J Phys A Mathemat Gen*, 14, 453-457.
- BIALECKA, M., KURZAWSKI, M., ROSZMANN, A., ROBOWSKI, P., SITEK, E. J., HONCZARENKO, K., MAK, M., DEPTUŁA-JAROSZ, M., GOŁĄB-JANOWSKA, M., DROŹDZIK, M. & SŁAWEK, J. (2015). BDNF G196A (Val66Met) polymorphism associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.*, 21 (561), 86-90.
- BINDER, D. K. & SCHARFMAN, H. E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*, 22 (3), 123-131.
- BINDER, D. K. (2007). Neurotrophins in the dentate gyrus. *Progress in Brain Research*, 163, 371-97.
- BIRKMEYER, W. & RIEDER, P. (1985). *Die Parkinson-Krankheit. Biochemie, Klinik und Therapie*. Wien: Springer Verlag.
- BISCHOFBERGER, J. & SCHMIDT-HIEBER, C. (2006). Adulte Neurogenese im Hippokampus. *Neuroforum*, 3 (6), 212-221.
- BOGAERTS, A., DELECLUSE, C., CLAESSENS, A. L., COUDYZER, W., BOONEN, S. & VERSCHUEREN, S. M. (2007a). Impact of whole-body vibration training versus fitness training on muscle strength and muscle mass in older men: a 1-year randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 62 (6), 630-635.
- BOGAERTS, A., VERSCHUEREN, S., DELECLUSE, C., CLAESSENS, A. L. & BOONEN S. (2007b). Effects of whole body vibration training on postural control in older individuals: a 1 year randomized controlled trial. *Gait Posture*, 26 (2), 309-316.
- BONNET, C. T., DELVAL, A., SZAFFARCZYK, S. & DEFEBVRE, L. (2016). Levodopa has primarily negative influences on postural control in patients with Parkinson's disease. *Behav Brain Res.*, 28 (331), 67-75.
- BORTZ, J. (2005): *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (6. Aufl.), Springer Medizin Verlag: Heidelberg.

- BOSCO, C., IACOVELLI, M., TSARPELA, O., CARDINALE, M., BONIFAZI, M., TIHANYI, J., VIRU, M., DE LORENZO, A. & VIRU, A. (2000). Hormonal responses to whole-body vibration in men. *Eur J Appl Physiol.*, 81 (6), 449-454.
- BRANDT, M. D. & STORCH, A. (2008). Adulte Neurogenese im ZNS: Vom Labor zur Klinik? *Fortschr Neurol Psychiat.*, 76, 517-529.
- BRIGADSKI, T. & LEßMANN, V. (2014). BDNF: Ein Regulator von Lern- und Gedächtnisprozessen mit klinischem Potenzial. *Neuroforum*, 1, 166-177.
- BRIKEN, S., ROSENKRANZ, S.C., KEMINER, O., PATRA, S., KETELS, G., HEESEN, C., HELLWEG, R., PLESS, O., SCHULZ, K. H. & GOLD, S. M. (2016). Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.*, 299, 53-58.
- BROOKS, G. A., BROOKS, T. G. & BROOKS, S. (2008). Laktat als metabolisches Signal der Genexpression. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 59 (12), 280-286.
- BURKE, D., ANDREWS, C. J., & LANCE, J. W. (1972). Tonic vibration reflex in spasticity, Parkinson's disease, and normal subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 35, 477-486.
- BUS, B. A., MOLENDIJK, M. L., PENNINX, B. J., BUITELAAR, J. K., KENIS, G., PRICKAERTS, J., ELZINGA, B. M. & VOSHAAR, R. C. (2011). Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36 (2), 228-239.
- CASTELLANO V. & WHITE L. J. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.*, 269 (1-2), 85-91.
- CASTRÉN, E., ZAFRA, F., THOENEN, H. & LINDHOLM, D. (1992). Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci. U S A.*, 89 (20), 9444-9448.
- CATTANEO, A., CATTANEO, N., BEGNI, V., PARIANTE C. M. & RIVA, M. A. (2016). The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 6, 1-10.
- CHAN, A., YAN, J., CSURHES, P., GREER, J. & MCCOMBE, P. (2015). Circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF) and frequency of BDNF positive T cells in peripheral blood in human ischemic stroke: Effect on outcome. *J Neuroimmunol.* 286, 42-47.
- CHEN, H. H., TOURTELLOTTE, W. G. & FRANK, E. (2002). Muscle spindle-derived neurotrophin 3 regulates synaptic connectivity between muscle sensory and motor neurons. *J Neurosci.*, 22 (9), 3512-3519.

- CHEN, W. G., CHANG, Q., LIN, Y., MEISSNER, A., WEST, A. E., GRIFFITH, E. C., JAENISCH, R. & GREENBERG, M. E. (2003). Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science*, 302 (5646), 885-889.
- CHEN, Z. Y., IERACI, A., TENG, H., DALL, H., MENG, C. X., HERRERA, D. G., NYKJAER, A., HEMPSTEAD, B. L. & LEE, F. S. (2005). Sortilin Controls Intracellular Sorting of Brain-Derived Neurotrophic Factor to the Regulated Secretory Pathway. *Journal of Neuroscience*, 25 (26), 6156-6166.
- CHOI, B. C., PAK, A. W., CHOI, J.C. & CHOI, E. C. (2007). Daily step goal of 10,000 steps: a literature review. *Clin Invest Med.*, 30 (3), 146-151.
- CHURCHILL, J. D., GALVEZ, R., COLCOMBE, S. T., SWAIN, R. A., KRAMER, A. F. & GREENOUGH, W. T. (2002). Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol Aging*, 23, 941-955.
- CLARKSON, M. J., CONWAY, L. & WARMINGTON, S. A. (im Druck) (2017). Blood flow restriction walking and physical function in older adults: A randomized control trial. *J Sci Med Sport*.
- COHEN, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences (2. Auflage)*. Hillsdale (New Jersey): Lawrence Erlbaum Associates.
- COHEN, A. D., TILLERSON, J. L., SMITH, A. D., SCHALLERT, T. & ZIGMOND, M. J. (2003). Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J Neurochem.*, 85 (2), 299-305.
- COMBS, S. A., DIEHL, M. D., CHRZASTOWSKI, C., DIDRICK, N., MCCOIN, B., MOX, N., STAPLES, W. H., WAYMAN, J. (2013). Community-based group exercise for persons with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, 32 (1), 117-124.
- CONRADSSON, D., LÖFGREN, N., NERO, H., HAGSTRÖMER, M., STÄHLE, A., LÖKK, J. & FRANZÉN, E. (2016). The effects of highly challenging balance training in elderly with parkinson's disease. A randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*, 29 (9), 827-836.
- COTMAN, C. W. & BERCHTOLD, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25 (6), 295-301.
- COTMAN, C. W., BERCHTOLD, N. C. & CHRISTIE, L. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30 (9), 464-472.
- COUNTS, B. R., DANKE, S. J., BARNETT, B. E., KIM, D., MOUSER, J. G., ALLEN, K. M., THIEBAUD, R. S., ABE, T., BEMBEN, M. G. & LOENNEKE, J. P. (2016). Influence of relative blood flow restriction pressure on muscle activation and muscle adaptation. *Muscle Nerve*, 53 (3), 438-445.

- CZERWINSKI, P. (2007). *Regulation der BDNF-Expression in Endothelzellen*. Unveröffentlichte Dissertation, Institut für Pharmakologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
- DE FREITAS, M. C. GEROSA-NETO, J., ZANCHI, N. E., LIRA, F. S. & ROSSI, F. E. (2017). Role of metabolic stress for enhancing muscle adaptations: Practical applications. *World J Methodol.*, 7 (2), 46-54.
- DE HEMPTINNE, C., SWANN, N. C., OSTREM, J. L., RYAPOLOVA-WEBB, E. S., SAN LUCIANO, M., GALIFIANAKIS, N. B. & STARR, P. A. (2015). Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 18 (5), 779-786.
- DE LAU, L. M. & BRETELER, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 5 (6), 525-535.
- DECHANT, G. & NEUMANN, H. (2002). Neurotrophins. *Adv Exp Med Biol.*, 513, 303-334.
- DENGLER, I., LEUKEL, N., MEUSER, T. & JOST, W. H. (2006). Prospektive Erfassung der direkten und indirekten Kosten des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Nervenarzt*, 77 (10), 1204-1209.
- DIETZ, V. (2003). Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clin Neurophysiol.*, 114 (8), 1379-1389.
- DING, Q., VAYNMAN, S., AKHAVAN, M., YING, Z. & GOMEZ-PINILLA, F. (2006). Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*, 140 (3), 823-833.
- DISHMAN, R. K., BERTHOUD, H., BOOTH, F. W., COTMAN, C. W. EDGERTON, V. R., FLESHNER, M. R., GANDEVIA, S. C., GOMEZ-PINILLA, F., GREENWOOD, B. N., HILLMAN, C. H., ARTHUR, C. H., KRAMER, F., LEVIN, B. E., MORAN, T. H., RUSSO-NEUSTADT, A. A., SALAMONE, J. D., VAN HOOMISSEN, J. D., WADE, C. E., YORK, D. A. & ZIGMOND, M. J. (2006). Neurobiology of Exercise. *Obesity*, 14 (3), 345-356.
- DITTRICH, M., EICHNER, G., SCHMIDTBLEICHER, D. & BEYER, W. F. (2012). Eine Untersuchung zur Wirkung der Stochastischen Resonanztherapie (SRT-Zeptoring) auf die Knochendichte, Rumpfkraft und Koordination bei Senioren. *Orthopädie und Praxis*, 1, 60-65.
- DODEL, R., REESE J-P., BALZER M. & OERTEL W. H. (2008). The economic burden of Parkinson's disease. *European neurological review*, 3 (2), 11-14.
- DOPPLER, K., JENTSCHKE, H., SCHULMEYER, L., VADASZ, D., JANZEN, A., LUSTER, M., HÖFFKEN, H., MAYER, G., BRUMBERG, B. JAN, MUSACCHIO, T., KLEBE, S., SITTIG-WIEGAND, E., VOLKMANN, J.,

- SOMMER, C. & OERTEL, W. H. (2017). Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 133(4), 535-545.
- DUCHESNE, C., GHEYSEN, F., BORE, A., ALBOUY, G., NADEAU, A., ROBILLARD, M. E., BOBEUF, F., LAFONTAINE, A. L., LUNGU, O., BHERER, L., & DOYON, J. (2016). Influence of aerobic exercise training on the neural correlates of motor learning in Parkinson's disease individuals. *Neuro Image Clinical*, 12, 559-569.
- EBERSBACH, G., EDLER, D., KAUFHOLD, O. & WISSEL, J. (2008). Whole Body Vibration Versus Conventional Physiotherapy to Improve Balance and Gait in Parkinson's Disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89 (3), 399-403.
- EDELMANN, E., LEßMANN, V. & BRIGADSKI, T. (2014). Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 76, 610-627.
- EDELMANN, E., CEPEDA-PRADO, E., FRANCK, M., LICHTENECKER, P., BRIGADSKI, T. & LEßMANN, V. (2015). Theta Burst Firing Recruits BDNF Release and Signaling in Postsynaptic CA1 Neurons in Spike-Timing-Dependent LTP. *Neuron*, 86 (4), 1041-1054.
- EGAN, M. F., KOJIMA, M., CALLICOTT, J. H., GOLDBERG, T. E., KOLACHANA, B. S., BERTOLINO, A., ZAITSEV, E., GOLD, B., GOLDMAN, D., DEAN, M., LU, B. & WEINBERGER, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity - dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112, 257-269.
- ELFERING, A., ARNOLD, S., SCHADE, V., BURGER, C. & RADLINGER, L. (2013). Stochastic Resonance Whole-Body Vibration, Musculoskeletal Symptoms, and Body Balance: A Worksite Training Study. *Safety and Health at Work*, 4, 149-155.
- ELLEFSSEN, S., HAMMARSTRÖM, D., STRAND, T. A., ZACHAROFF, E., WHIST, J. E., RAUK, I., NYGAARD, H., VEGGE, G., HANESTADHAUGEN, M., WERNBOM, M., CUMMING, K. T., RØNNING, R., RAASTAD, T. & RØNNESTAD, B. R. (2015). Blood flow-restricted strength training displays high functional and biological efficacy in women: a within-subject comparison with high-load strength training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 309, 767-779.
- ERICKSON, K., PRAKASH, R. S., VOSS, M. W., CHADDOCK, L., HEO, S., MCLAREN, M., PENCE, B. D., MARTIN, S. A., VIEIRA, V. J., WOODS, J. A., MCAULEY, E. & KRAMER, A. F. (2010). Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci.*, 30 (15), 5368-5375.

- ERICKSON, K.I., VOSS, M. W., PRAKASH, R. S., BASAK, C., SZABO, A., CHADDOCK, L., KIM, J. S., HEO, S., ALVES, H., WHITE, S. M., WOJCICKI, T. R., MAILEY, E., VIEIRA, V. J., MARTIN, S. A., PENCE, B. D., WOODS, J. A., MCAULEY, E. & KRAMER, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl AcadSci.*, 108, 3017-3022.
- ERIKSSON, P. S., PERFILIEVA, E., ERIKSSON, T., ALBORN, A., NORDBORG, C., PETERSON, D. A. & GAGE, F. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 11 (4), 1313-1317.
- ERRINGTON D. R., SEVERN A. M. & MEARA J. (2002). Parkinson's disease. *British Journal of Anaesthesia*, 2, 69-73.
- EVANS, J. R. & BARKER, R. A. (2008). Neurotrophic factors as a therapeutic target for Parkinson's disease. *Expert Opin. Ther. Targets*, 12 (4), 437-447.
- FAHS, C. A., LOENNEKE, J. P., THIEBAUD, R. S., ROSSOW, L. M., KIM, D., TAKASHI, A., BECK, T. W., FEEBACK, D. L., BEMBEN, D. A. & BEMBEN, M. G. (2015). Muscular adaptations to fatiguing exercise with and without blood flow restriction. *Clin Physiol Funct Imaging*, 35,167-176.
- FERCHER, A. F. (1999). *Medizinische Physik. Physik für Mediziner, Pharmazeuten und Biologen*. Wien: Springer
- FERRIS, L. T., WILLIAMS, J. S. & SHEN, C. (2007). The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc.*, 39 (4), 728-734.
- FINKBEINER, S., TAVAZOIE, S. F., MALORATSKY, A., JACOBS, K. M., HARRIS, K. M. & GREENBERG, M. E. (1997). CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron*, 19 (5),1031-1047.
- FRANKO, D. (2013). Die Freisetzung des neurotrophen Faktors BDNF beim stochastischen Resonanztraining und dessen möglicher Zusammenhang mit Laktat. Unveröffentlichte Masterarbeit. Institut für Sportwissenschaften, Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt a.M.
- FRAZZITTA, G., MAESTRI, R., GHILARDI, M. F., RIBOLDAZZI, G., PERINI, M., BERTOTTI, G., BOVERI, N., BUTTINI, S., LOMBINO, F. L., UCCELLINI, D., TURLA, M., PEZZOLI, G. & COMI, C. (2014). Intensive Rehabilitation Increases BDNF Serum Levels in Parkinsonian Patients: A Randomized Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28 (2), 163-168.
- FREYTAG, J. (2006). *Schriftanalyse bei Morbus Parkinson*. Unveröffentlichte Magisterarbeit. Institut für Sportwissenschaften, Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt a.M.

- FRY, C. S., GLYNN, E. L., DRUMMOND, M. J., TIMMERMAN, K. L., FUJITA, S., ABE, T., DHANANI, S., VOLPI, E. & RASMUSSEN, B. B. (2010). Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. *J Appl Physiol.*, 108 (5), 1199-1209.
- FUJIMURA, H., ALTAR, C. A., CHEN, R., NAKAMURA, T., NAKAHASHI, T., KAMBAYASHI, J. I., SUN, B. & TANDON, N. N. (2002). Brain-derived Neurotrophic Factor Is Stored in Human Platelets and Released by Agonist Stimulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 87, 728-734.
- FUJITA, S., ABE, T., DRUMMOND, M. J., CADENAS, J. G., DREYER, H. C., SATO, Y., VOLPI, E. & RASMUSSEN, B. B. (2007). Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol.*, 103 (3), 903-910.
- GAGE, F. H. (2002). Neurogenesis in the Adult Brain. *The Journal of Neuroscience*, 22 (3), 612-613.
- GAßNER, H., JANZEN, A., SCHWIRTZ, A. & JANSEN, P. (2014). Random whole body vibration over 5 weeks leads to effects similar to placebo: A controlled study in parkinson's disease. *Parkinsons Dis.*, 1-9.
- GAZEWOOD, J. D., RICHARDS, D. R. & CLEBAK, K. (2013). Parkinson disease: An update. *American Family Physician*, 87 (4), 267-273.
- GERLACH, M., REICHMANN, H., RIEDERER, P., DIETMAIER, O. W., GÖTZ, L. G. & STORCH, A. (2007). *Die Parkinson-Krankheit: Grundlage, Klinik, Therapie*. Wien: Springer-Verlag.
- GLADDEN, L. B. (2008). Current trends in lactate metabolism: introduction. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 40, 475-476.
- GOEBEL, S. (2002). Entwicklung, Überprüfung und Normierung eines Kraftmessverfahrens. Ein Beitrag zur Diagnose des Status und der Entwicklung der isometrischen Maximalkraft bei 50- bis 75-jährigen Frauen und Männern. Unveröffentlichte Dissertation. Philosophischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- GOEBEL, R. T., KLEINÖDER, H., YUE, Z., GOSH, R. & MESTER, J. (2015). Effect of Segment-Body Vibration on Strength Parameters. *Sports Medicine*, 1 (14), 1-12.
- GOEKINT, M., ROELANDS, B., HEYMAN, E., NJEMINI, R. & MEEUSEN, R. (2011). Influence of citalopram and environmental temperature on exercise-induced changes in BDN. *Neuroscience Letters*, 494 (2), 150-154.
- GOETZ, C. G., POEWE, W., RASCOL, O., SAMPAIO, C., STEBBINS, G. T., COUNSELL, C., GILADI, N., HOLLOWAY, R. G., MOORE, C. G., WENNING, G. K., YAHR, M. D. & SEIDL, L. (2004). Movement Disorder

- Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.*, 19 (9):1020-1028.
- GOLD, S. M., SCHULZ, K., HARTMANN, S., MLADEK, M., LANG, U. E., HELLWEG, R., REER, R., BRAUMANN, K. & HEESEN, C (2003). Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *Journal of Neuroimmunology*, 138, 99–105.
- GÓMEZ-PINILLA, F., YING, Z., ROY, R. R., MOLTENI, R. & EDGERTON, R. V. (2002). Voluntary Exercise Induces a BDNF-Mediated Mechanism That Promotes Neuroplasticity. *Journal of Neurophysiology*, 88, 2187-2195.
- GOMEZ-PINILLA, F., VAYNMAN, S. & YING, Z. (2008). Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci.*, 28 (11), 2278-2287.
- GOULD, E. & GROSS, C. G. (2002). Neurogenesis in Adult Mammals: Some Progress and Problems. *The Journal of Neuroscience*, 22 (3), 619–623.
- GRIFFIN, M. J. (1996). *Handbook of human vibration*. San Diego: Elsevier Academic Press
- GRIFFIN, E. W., MULLALLY, S., FOLEY, C., WARMINGTON, S. A., O'MARA, S. M., KELLY, A. M. (2011). Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav.*, 104, 934–941.
- GÜLLICH, A. & SCHMIDTBLEICHER, D. (1997). Kurzfristige Explosivkraftsteigerung durch maximale willkürliche Kontraktionen. *Leistungssport*, 27, 46-49.
- GÜLLICH, A. & SCHMIDTBLEICHER, D. (1999). Struktur der Kraftfähigkeiten und ihrer Trainingsmethoden. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 50 (7+8), 223-234.
- GUSTAFSSON, G., LIRA, C. M., JOHANSSON, J., WISÉN, A., WOHLFART, B., EKMAN, R. & WESTRIN, Å. (2009). The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 169, 244-248.
- GUTTMANN, M., KISH S. J. & FURUKAWA, Y. (2003). Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *Canadian Medical Association Journal*, 168, 293-301.
- HAAS, C. T., TURBANSKI, S., KAISER, I. & SCHMIDTBLEICHER, D. (2004). Biomechanische und physiologische Effekte mechanischer Schwingungsreize beim Menschen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 55 (2), 34-43.

- HAAS, C. T., TURBANSKI, S., SCHWED, M. & SCHMIDTBLEICHER, D. (2005). Neuronale Korrelate apparativ gestützter Trainingsformen. *Sporttechnologie zwischen Theorie und Praxis IV*, 37-48.
- HAAS, C. T., TURBANSKI, S., MARKITZ, S., KAISER, I. & SCHMIDTBLEICHER, D. (2006a). Stochastische Resonanz in der Therapie von Bewegungsstörungen. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, 22, 58-61.
- HAAS, C. T., TURBANSKI, S., KESSLER, K. & SCHMIDTBLEICHER, D. (2006b). The effects of random whole-body-vibration on motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurorehabilitation*, 21, 29-36.
- HAAS C. T., SCHULZE-CLEVEN, K., TURBANSKI, S. & SCHMIDTBLEICHER, D. (2007). Zur Interaktion koordinativer und propriozeptiver Leistungen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 58 (1), 19-24.
- HAGBARTH, K. E. & EKLUND, G. (1966) Tonic vibration reflex (TVR) in spasticity. *Brain Res.*, 2, 201-203.
- HAKANSSON, A., MELKE, J., WESTBERG, L., SHAHABI, H. N, BUERVENICH, S., CARMINE, A., KLINGBORG, K., GRUNDELL, M. B., SCHULHOF, B., HOLMBERG, B., AHLBERG, J., ERIKSSON, E., SYDOW, O., OLSON, L., JOHNELS, B. & NISSBRANDT, H. (2003). Lack of association between the BDNF Val66Met polymorphism and Parkinson's disease in a Swedish population. *Ann Neurol.*, 53 (6), 823-826.
- HASLER, D. H. (2014). Wirkungen eines Krafttrainings unter verminderter Blutzufuhr bei Männern im Alter von 40 bis 60 Jahren. Unveröffentlichte Dissertation. Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik der Eberhard Karls Universität Tübingen.
- HEIDBREder, M. & DOMINIak, D. (2011). Morbus Parkinson. In Lemmer, B & Brune, K. (Hrsg.), *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie* (399-408). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- HERREN, K., HOLZ HÄNGÄRTNER, C., OBERLI, A. & RADLINGER, L. (2009). Kardiovaskuläre und metabolische Beanspruchung während stochastischer Resonanztherapie bei Schlaganfallpatienten. *Physioscience*, 5 (1), 13-17.
- HOEHN, M. M. & YAHR, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17 (5), 427-442.
- HÖTTING, K., SCHICKERT, N., KAISER, J., RÖDER, B. & SCHMIDT-KASSOW, M. (2016). The effects of acute physical exercise on memory, peripheral BDNF, and cortisol in young adults. *Neural Plasticity*, [6860573], 1-12.
- HOFER, M., PAGLIUSI, S. R., HOHN, A., LEIBROCK, J. & BARDE, A. (1990). Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *Embo J.*, 9 (8), 2459-2464.

- HOLLMANN, W. & STRÜDER, H. K. (2003). Gehirngesundheit, -leistungsfähigkeit und körperliche Aktivität. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 54 (9), 265-266.
- HOLLMANN, W. & STRÜDER, H. K. (2009). *Sportmedizin*. Stuttgart [u.a.]: Schattauer
- HOWELLS, D. W., PORRITT, M. J., WONG, J. Y. F., BATCHELOR, P. E., KALNINS, R., HUGHES, A. J. & DONNAN, G. A. (2000). Reduced BDNF mRNA expression in the parkinson's disease substantia nigra. *Experimental Neurology*, 166, 127-135.
- HUANG, S. L., HSIEH, C. L., WU, R. M., TAI, C. H., LIN, C. H. & LU, W. S. (2011). Minimal detectable change of the timed "up & go" test and the dynamic gait index in people with Parkinson disease. *Phys Ther.*, 91 (1),114-121.
- HUANG, T., LARSEN, K. T., RIED-LARSEN, M., MØLLER, N. C. & ANDERSEN, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports*, 24, 1-10.
- HUBER, G. (2006). Vibrationstraining in der Sporttherapie. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, 22 (2), 46-51.
- HUTCHINSON, K. J., GÓMEZ-PINILLA, F., CROWE, M. J., YING, Z. & BASSO, D. M. (2004). Three exercise paradigms differentially improvesensory recovery after spinal cord contusionin rats. *Brain*, 127, 1403-1414.
- HWANG, J., BROTHERS, R. M., CASTELLI, D. M., GLOWACKI, E. M., CHEN, Y. T., SALINAS, M. M., KIM, J., JUNG, Y. & CALVERT, H. G. (2016). Acute high-intensity exercise-induced cognitive enhancement and brain-derived neurotrophic factor in young, healthy adults. *Neurosci Lett.*, 6 (630), 247-253.
- INKSTER, L. M., ENG, J. J., MACINTYRE, D. L. & STOESSL, A. J. (2003). Leg muscle strength is reduced in Parkinson's disease and relates to the ability to rise from a chair. *Mov Disord.*, 18, 157-162.
- IVANOVIĆA, K. & DOPSAJ, M. (2013). Reliability of force–time curve characteristics during maximal isometric leg press in differently trained high-level athletes. *Measurement*, 46 (7), 2146-2154.
- JENSEN, A. E., PALOMBO, L. J., NIEDERBERGER, B., TURCOTTE, L. P. & KELLY, K. R. (2016). Exercise training with blood flow restriction has little effect on muscular strength and does not change IGF-1 in fit military warfighters. *Growth Horm IGF Res.*, 27, 33-40.
- JOE, K. H., KIM, Y. K., KIM, T. S., ROH, S. W., CHOI, S. W., KIM, Y. B., LEE, H. J. & KIM, D.J. (2007). Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.*, 11, 1833-1838.

- JÖBGES, M., HEUSCHKEL, G., PRETZEL, C., ILLHARDT, C., RENNER, C. & HUMMELSHEIM, H. (2004). Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 (12), 1682-1687.
- JOHNSTON, M. V., ISHIDA, A., ISHIDA, W. N., MATSUSHITA, H. B., NISHIMURA, A. & TSUJI, M. (2009). Plasticity and Injury in the Developing Brain. *Brain Dev.*, 31 (1), 1-10.
- KAREGE, F., SCHWALD, M. & CISSE, M. (2002). Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.*, 328 (3), 261-264.
- KAREGE, F., BONDOLFI, G., GERVASONI, N., SCHWALD, M., AUBRY, J.B.M. & BERTSCHY, G. (2005). Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*, 57, 1068-1072.
- KASAI, T., KAWANISHI, M. & YAHAGI, S. (1992). The effects of wrist muscle vibration on human voluntary elbow flexion-extension movements. *Exp Brain Res.*, 90, 217-220.
- KAUT, O., ALLERT, N., COCH, C., PAUS, S., GRZESKA, A., MINNEROP, M. & WÜLLNER, U. (2011). Stochastic resonance therapy in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, 28 (4), 353-358.
- KAUT, O., BRENIG, O., MAREK, M., ALLERT N. & WÜLLNER, U. (2016). Postural stability in Parkinson's disease patients is improved after stochastic resonance therapy. *Parkinsons Disease*, [7948721], 1-7.
- KAWADA, S. & ISHII, N. (2005). Skeletal muscle hypertrophy after chronic restriction of venous blood flow in rats. *Med Sci Sports Exerc.*, 37 (7), 1144-1150.
- KELLY, N. A., FORD, M. P., STANDAERT, D. G., WATTS, R. L., BICKEL, C. S., MOELLERING, D. R., TUGGLE, S. C., WILLIAMS, J. Y., LIEB, L., WINDHAM, S. T. & BAMMAN, M. M. (2014). Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease. *J Appl Physiol.*, 116 (5), 582-592.
- KEMPERMANN, G., KUHN, H. G. & GAGE, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386, 493-495.
- KEMPERMANN, G. (2004). Stammzellen im gesunden und erkrankten adulten Gehirn. *Nervenheilkunde*, 23, 90-93.
- KEMPERMANN, G. (2008). *Neue Zellen braucht der Mensch*. München: Piper Verlag GmbH

- KERSCHENSTEINER, M., GALLMEIER, E., BEHRENS, L., LEAL, V. V., MISGELD, T., KLINKERT, W. E., KOLBECK, R., HOPPE, E., OROPEZA-WEKERLE, R. L., BARTKE, I., STADELMANN, C., LASSMANN, H., WEKERLE, H. & HOHLFELD, R. (1999): Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med.*, 189, 865-870.
- KIM, S., HORAK, F. B., CARLSON-KUHTA, P. & PARK, S. (2009). Postural feedback scaling deficits in Parkinson's disease. *J Neurophysiol.*, 102 (5), 2910-2920.
- KLEIN, C. & LOHMANN-HEDRICH, K. (2007). Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.*, 20 (4), 453-464.
- KNAEPEN, K., GOEKINT, M., HEYMAN, E. M. & MEEUSEN, R. (2010). Neuroplasticity – Exercise- induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. A systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Medicine*, 40 (9), 765-801.
- KOBILO, T., LIU, Q. R., GANDHI, K., MUGHAL, M., SHAHAM, Y. & VAN PRAAG, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learn Mem.*, 18 (9), 605-609.
- KOHARA, K., KITAMURA, A., MORISHIMA, M. & TSUMOTO, T. (2001). Activity-dependent transfer of brain-derived neurotrophic factor to postsynaptic neurons. *Science*, 291 (5512), 2419-2423.
- KOLLER, W. & KASE, S. (1986). Muscle strength testing in Parkinson's disease. *Eur Neurol.*, 25 (2), 130-133.
- KOMI, P. V. (Hrsg.) (2008). *Strength and power in sport* (2nd ed). u.a. Oxford: Blackwell Science Ltd.
- KONTA, B. & FRANK, W. (2008). Die Therapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten (1. Aufl.), Band 70: Health Technology Assessment. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
- KRAEMER, W. J. & RATAMESS, N. A. (2004). Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc.*, 36, 674-688.
- KRAEMER, W. J., RATAMESS, N. A. (2005). Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med.*, 35 (4), 339-361.
- KUBO, K., KOMURO, T., ISHIGURO, N., TSUNODA, N., SATO, Y., ISHII, N., KANEHISA, H. & FUKUNAGA, T. (2006). Effects of low-load resistance training with vascular occlusion on the mechanical properties of muscle and tendon. *J Appl Biomech.*, 22, 112-119.

- KUHN, H. G., PALMER, T. D. & FUCHS, E. (2001). Adult neurogenesis: a compensatory mechanism for neuronal damage. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 251 (4), 152-158.
- KWETKAT, A., LEHMANN, T. & WITTRICH, A. (2014). Geriatrische Frührehabilitation. Eine Chance für Hochbetagte. *Z Gerontol Geriat.*, 47, 372-378.
- LAURENTINO, G. C., UGRINOWOTSCH, C., ROSCHEL, H., AOKI, M. S., SOARES, A. G., NEVES JR., M., AIHARA, A.Y., FERNANDES, A. DA ROCHA C. & TRICOLI, V. (2012). Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. *Med Sci Sports Exerc.*, 44 (3), 406-412.
- LAURENTINO, G. C., LOENNEKE, J. P., TEIXEIRA, E. L., NAKAJIMA, E., IARED, W. & TRICOLI, V. (2016). The Effect of Cuff Width on Muscle Adaptations after Blood Flow Restriction Training. *Med Sci Sports Exerc.*, 48 (5), 920-915.
- LAUTERBORN, J. C., RIVERA, S., STINIS, C. T., HAYES, V. Y., ISACKSON, P. J. & GALL, C. M. (1996). Differential effects of protein synthesis inhibition on the activity-dependent expression of BDNF transcripts: evidence for immediate-early gene responses from specific promoters. *Journal of Neuroscience*, 16 (23), 7428-7436.
- LEE, Y. H. & SONG, G. G. (2014). BDNF 196 G/A and 270 C/T polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Mot Behav.*, 46 (1), 59-66.
- LEßMANN, V., GOTTMANN, K. & MALCANGIO, M. (2003). Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol.*, 69 (5), 341-374.
- LEßMANN, V. & BRIGADSKI, T. (2009). Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update. *Neuroscience Research*, 65, 11-22.
- LEWIN, G. R. & BARDE, Y. A. (1996). Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neuroscience*, 19, 289-317.
- LIE, D., CHICHUNG, S. H., COLAMARINO, S. A., MING, G. & GAGE, F. H. (2004). Neurogenesis in the adult brain: New strategies for central nervous system diseases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 44, 399-421.
- LIMA, L. O., SCIANNI, A. & RODRIGUES-DE-PAULA, F. (2013). Progressive resistance exercise improves strength and physical performance in people with mild to moderate Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*, 59, 7-13.
- LIU, W., LIPSITZ, L. A., MONTERO-ODASSO, M., BEAN, J., KERRIGAN, D. C. & COLLINS, J. J. (2002). Noise-enhanced vibrotactile sensitivity in older adults,

- patients with stroke, and patients with diabetic neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil.*, 83 (2), 171-176.
- LOENNEKE, J. P., FAHS, C. A., ROSSOW, L. M., ABE, T. & BEMBEN, M. G. (2012a). The anabolic benefits of venous blood flow restriction training may be induced by muscle cell swelling. *Medical Hypotheses*, 78, 151-154.
- LOENNEKE, J. P., FAHS, C. A., ROSSOW, L. M., SHERK, V. D., THIEBAUD, R. S., ABE, T., BEMBEN, D. A. & BEMBEN, M. G. (2012b). Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise. *Eur J Appl Physiol.* (8), 2903-2929.
- LOENNEKE, J. P., ALLEN, K. M., MOUSER, J. G., THIEBAUD, R. S., KIM, D., ABE, T. & BEMBEN, M. G. (2015). Blood flow restriction in the upper and lower limbs is predicted by limb circumference and systolic blood pressure. *Eur J Appl Physiol.*, 115 (2), 397-405.
- LOENNEKE, J. P., KIM, D., MOUSER, J. G., ALLEN, K. M., THIEBAUD, R. S., ABE, T. & BEMBEN, M. G. (2016). Are there perceptual differences to varying levels of blood flow restriction. *Physiology & Behavior*, 157, 277-280.
- LOMMATZSCH, M., ZINGLER, D. SCHUHBAECK, K., SCHLOETCKE, K., ZINGLER, C. SCHUFF-WERNER, P. & VIRCHOW, J. C. (2005). The impact of age, weight, and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26 (1), 115-123
- MAASS, A., DÜZEL, S., BRIGADSKI, T., GOERKE, M., BECKE, A., SOBIERAY, U., NEUMANN, K., LÖVDÉN, M., LINDENBERGER, U., BÄCKMAN, L., BRAUN-DULLAEUS, R., AHRENS, D., HEINZE, H. J., MÜLLER, N. G., LEßMANN, V., SENDTNER, M. & DÜZEL, E. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage*, 1 (131), 142-154.
- MACHADO, A., GARCÍA-LÓPEZ, D., GONZÁLEZ-GALLEGO, J. & GARATACHEA, N. (2010). Whole-body vibration training increases muscle strength and mass in older women: a randomized-controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*, 20 (2), 200-207.
- MACIACZYK, J., SINGEC, I., MACIACZYK, D. & NIKKHAH, G. (2008). Combined use of BDNF, ascorbic acid, low oxygen, and prolonged differentiation time generates tyrosine hydroxylase-expressing neurons after long-term in vitro expansion of human fetal midbrain precursor cells. *Exp Neurol.*, 213 (2), 354-362.
- MAISONPIERRE, P. C., BELLUSCIO, L., FRIEDMAN, B., ALDERSON, R. F., WIEGAND, S. J., FURTH, M. E., LINDSAY, R. M. & YANCOPOULOS, G. D. (1990). NT-3, BDNF, and NGF in the Developing Rat Nervous System: Parallel as well as Reciprocal Patterns of Expression. *Neuron*, 5, 501-509.

- MARCHESE, R., BOVE, M. & ABBRUZZESE, G. (2003). Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: A posturographic study. *Mov Disorder*, 18 (6), 652-658.
- MARDER, E. & BUCHER, D. (2001). Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Curr Biol.*, 11 (23), 986-996.
- MARIANI, S., VENTRIGLIA, M., SIMONELLI, I., BUCOSSI, S. & SIOTTO, M. R. (2015). Meta-analysis study on the role of bone-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in Parkinson's disease. *Rejuvenation Res.*, 18 (1), 40-47.
- MARSCHALL, F. & GAIL, S. (2011). Standardisierung eines Testprotokolls zur Bestimmung der isometrischen Maximalkraft. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, 27, 226-230.
- MARSTON, K. J., NEWTON, M. J., BROWN, B. M., RAINEY-SMITH, S. R., BIRD, S., MARTINS, R. N. & PEIFFER, J.J. (2017). Intense resistance exercise increases peripheral brain-derived neurotrophic factor. *J Sci Med Sport.*, 20 (10), 899-903.
- MATTHEWS, P. B. (1966) The reflex excitation of the soleus muscle of the decerebrate cat caused by vibration applied to wrist tendon. *J Physiol.*, 184, 450-472.
- MATTHEWS, V. B., ASTROM, M. B., CHAN, M. H., BRUCE, C. R., KRABBE, K. S., PRELOVSEK, O., AKERSTROM, T., YFANTI, C., BROHOLM, C., MORTENSEN, O.H., PENKOWA, M., HOJMAN, P., ZANKARI, A., WATT, M. J., BRUUNSGAARD, H., PEDERSEN, B. K., FEBBRAIO, M. A. (2009) Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52, 1409-1418.
- MATTSON, M. P. (2000). Apoptosis in Neurodegenerative Disorders. *Nature*, 1, 210-129.
- MATTSON, M. P., MAUDSLEY, S. & MARTIN, B. (2004). BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences*, 27 (10), 589-594.
- MEYER, R. A. (2006). Does blood flow restriction enhance hypertrophic signaling in skeletal muscle? *J Appl Physiol.*, 100, 1443-1444.
- MILOVANOVA, T. N., BHOPALE, V. M., SOROKINA, E. M., MOORE, J. S., HUNT, T. K., HAUER-JENSEN, M., VELAZQUEZ, O. C. & THOM, S. R. (2008). Lactate stimulates vasculogenic stem cells via the thioredoxin system and engages an autocrine activation loop involving hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol.*, 28 (20), 6248-6261.

- MIRANDA, D. L., HSU, W. H., PETERSEN, K., FITZGIBBONS, S., NIEMI, J., LESNIEWSKI-LAAS, N. & WALSH, C. J. (2016). Sensory Enhancing Insoles Modify Gait during Inclined Treadmill Walking with Load. *Med Sci Sports Exerc.*, 48 (5), 860-868.
- MOGI, M., TOGARIA, A. & KONDO, T. (1999). Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.*, 270, 45-48.
- MOHR, T. (2009). *Die Früh- und Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome an einer Klinik für Bewegungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und des Apomorphintests* -Unveröffentlichte Dissertation. Medizinischen Fakultät. Charité Universitätsmedizin Berlin.
- MOLENDIJK, M. L., HAFFMANS, J. P. M., BUS, B. A. A., SPINHOVEN, P., PENNINX, B., PRICKAERTS, J., VOSHAAR, R. & ELZINGA, B. M. (2012). Serum BDNF Concentrations Show Strong Seasonal Variation and Correlations with the Amount of Ambient Sunlight. *PLoS One*, 7 (11), 1-7.
- MOLTENI, R., WU, A., VAYNMAN, S., YING, Z., BARNARD, R. J. & GÓMEZ-PINILLA, F. (2004). Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 123, 429-440.
- MOMOSE, Y., MURATA, M., KOBAYASHI, K., TACHIKAWA, M., NAKABAYASHI, Y., KANAZAWA, I. & TODA, T. (2002). Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol.*, 51 (1), 133-136.
- MORRIS, S., MORRIS, M. E., IANSEK, R. (2001). Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & Go" test in people with Parkinson disease. *Phys Ther.*, 81 (2), 810-818.
- NAKAJIMA, T., KURANO, M., IIDA, H., TAKANO, H., OONUMA, H., MORITA, T., MEGURO, K., SATO, Y., NAGATA, T., & KAATSU TRAINING GROUP (2006). Use and safety of KAATSU training: Results of a national survey. *Int. J. KAATSU Training Res.*, 2, 5-13.
- NALLEGOWDA, M., SINGH, U., HANDA, G., KHANNA, M., WADHWA, S., YADAV, S. L., KUMAR, G. & BEHARI, M. (2004). Role of sensory input and muscle strength in maintenance of balance, gait, and posture in Parkinson's disease: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.*, 83 (12), 898-908.
- NEWMAN, E. J., BREEN, K., PATTERSON, J., HADLEY, D. M., GROSSET, K. A. & GROSSET, D. G. (2009). Accuracy of Parkinson's Disease Diagnosis in 610 General Practice Patients in the West of Scotland. *Movement Disorders*, 24 (16), 2379-2385.

- NOFUJI, Y., SUWA, M., MORIYAMA, Y., NAKANO, H., ICHIMIYA, A., NISHICHI, R., SASAKI, H., RADAK, Z. & KUMAGAI, S. (2008). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in trained men. *Neurosci Lett.*, 437 (1), 29–32.
- NUMAKAWA, T., YOKOMAKU, D., RICHARDS, M., HORI, H., ADACHI, N. & KUNUGI, H. (2010). Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World J Biol Chem*, 1 (5), 133-143.
- NUMAKAWA, T., MATSUMOTO, T., NUMAKAWA, Y., RICHARDS, M., YAMAWAKI, S. & KUNUGI, H. (2011). Protective Action of Neurotrophic Factors and Estrogen against Oxidative Stress-Mediated Neurodegeneration. *Journal of Toxicology*, [405194], 1-12.
- OCHS, C., SCHRANK, B., TOYKA, K. & SENDTNER, M. (1997). Neurotrophe Faktoren in der Therapie neurologischer Erkrankungen. *Aktuelle Neurologie*, 24, 170-174.
- ODEKERKEN, V. J., BOEL, J. A., SCHMAND, B. A., DE HAAN, R. J., FIGEE, M., VAN DEN MUNCKHOF, P., SCHUURMAN, P. R. & DE BRIE, ROB M. A. (2016). GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology*, 86 (8), 755-761.
- OTIS, J. S., ROY, R. R., EDGERTON, V. R. & TALMADGE, R. J. (2004). Adaptations in metabolic capacity of rat soleus after paralysis. *J Appl Physiol.*, 2, 584-596.
- PALMER, T. D., RAY, J. & GAGE, F. H. (1995). FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. *Mol Cell Neurosci.*, 6 (5), 474-486.
- PALMER T. D., WILLHOITE, A. R. & GAGE, F. H. (2000). Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J. Comp. Neurol.*, 425, 47-94.
- PAN, W., BANKS, W. A., FASOLD, M. B., BLUTH, J., & KASTIN, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37, 1553-1561.
- PAN-MONTOJO, F. J. & REICHMANN, H. (2014). Ursache der Parkinson-Krankheit: Braak revisited. *Akt. Neurol.*, 41, 573-578.
- PAREJA-GALEANO, H., ALIS, R., SANCHIS-GOMAR, F., CABO, H., CORTELL-BALLESTER, J., GOMEZ-CABRERA, M. C., LUCIA, A. & VIÑA, J. (2015). Methodological considerations to determine the effect of exercise on brain-derived neurotrophic factor levels. *Clin Biochem.*, 48 (3), 162-166.
- PARK, J. H., KANG, Y. J., LEE, T. K. & SUNG, K. B. (2015). Postural movement strategy for maintaining balance in early Parkinson's disease with mild postural instability [abstract]. *Movement Disorders*, 30 (Suppl. 1: Abstracts of the

- Nineteenth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders), 2091.
- PATTERSON, S. D., LEGGATE, M., NIMMO, M. A. & FERGUSON, R. A. (2013). Circulating hormone and cytokine response to low-load resistance training with blood flow restriction in older men. *Eur J Appl Physiol.*, 113 (3), 713-719.
- PEARSON, S. J. & HUSSAIN, S. R. (2015). A Review on the Mechanisms of Blood-Flow Restriction Resistance Training-Induced Muscle Hypertrophy. *Sports Medicine*, 45 (2), 187-200.
- PEDERSEN, B. K., PEDERSEN, M., KRABBE, K. S., BRUUNSGAARD, H., MATTHEWS, V. B. & FEBBRAIO, M. A. (2009). Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the Regulation of energy homeostasis in mammals. *Experimental Physiology*, 94 (12), 1153-1160.
- PETRYSHEN, T. L., SABETI, P. C., ALDINGER, K. A., FRY, B., FAN, J. B., SCHAFFNER, J. S., WAGGONER, S. G., TAHL, A. R. & SKLAR, P. (2010). Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Mol Psychiatry*, 15 (8), 810-815.
- PODSIADLO, D. & RICHARDSON, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.*, 39 (2), 142-148.
- POPE, Z. K., WILLARDSON, J. M. & SCHOENFELD, B. J. (2013). A brief review: Exercise and Blood Flow Restriction. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 27 (10), 2914-2926.
- PRINGSHEIM, T., JETTE, N., FROLKIS, A. & STEEVES, T. D. L. (2014). The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Movement Disorders*, 29 (13), 1583-1590.
- PRODOEHL, J., RAFFERTY, M., FABIAN, J. D., POON, C., VAILLANCOURT, D. E., COMELLA, C. L., LEURGANS, S., KOHRT, W. M., CORCOS, D. M. & ROBICHAUD, J. A. (2015). Two Year Exercise Program Improves Physical Function in Parkinson's Disease: the PRET-PD Study. *Neurorehabil Neural Repair*, 29 (2), 112-122.
- PRUUNSILD, P., KAZANTSEVA, A., AID, T., PALM, K. & TIMMUSK, T. (2007). Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, 90, 397-406.
- RAEFSKY, S. M. & MATTSON, M. P. (2017). Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance. *Free Radic Biol Med.*, 102, 203-216.
- R&D SYSTEMS (n.d.). Quantikine® ELISA. Human Free BDNF Immunoassay. Zugriff am 11.7.2017 unter <https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/dbd00.pdf>

- RASMUSSEN, P., BRASSARD, P., ADSER, H., PEDERSEN, M. V., LEICK, L., HART, E., SECHER, N. H., PEDERSEN, B. K. & PILEGAARD, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*, 94 (10), 1062-1069.
- REES, S. S., MURPHY, A. J. & WATSFORD, M. L. (2008). Effects of whole-body vibration exercise on lower-extremity muscle strength and power in an older population: a randomized clinical trial. *Phys Ther.*, 88 (4), 462-470.
- REUTER, I. & ENGELHARDT, M. (2007). Sport und M. Parkinson. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 58 (2), 122-131.
- REYNOLDS, B. A. & WEISS, S. (1992). Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*, 255, 1707-1710.
- RIDGEL, A. L., WALTER, B. L., CURTIS, T., WALTER, E. M., COLÓN-ZIMMERMANN, K., WELTER, E. & SAJATOVIC, M. (2016). Enhanced Exercise Therapy in Parkinson's disease: A comparative effectiveness trial. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 19, 12-17.
- RIEMANN, B. L. & LEPHART, S. M. (2002). The Sensorimotor System, Part II: The Role of Proprioception in Motor Control and Functional Joint Stability. *J Athl Train.*, 37 (1), 80-84.
- RIES, V. & OERTEL, W. H. (2013). Ursachen, Klinik, Klassifikation und Pharmakotherapie des Parkinson-Syndroms. *Neuroreha*, 3, 103-108.
- ROEDER, L., COSTELLO, J. T., SMITH, S. S., STEWART, I. B. & KERR, G. K. (2015). Effects of Resistance Training on Measures of Muscular Strength in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10 (7), 1-23.
- RÖTHIG, P. & PROHL, R. u.a. (Hrsg.) (2003). *Sportwissenschaftliches Lexikon*, (7. völlig neu bearb. Aufl.), Bd. 49/50: Beiträge zur Lehre und Forschung im Sport. Schorndorf: Hofmann.
- ROGAN, S., HILIKER, R., SCHMID, S. & RADLINGER, L. (2012). Stochastic resonance whole-body vibration training for chair rising performance on untrained elderly: A pilot study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 5, 468-473.
- ROGAN, S., RADLINGER, L., HILFIKER, R., SCHMIDTBLEICHER, D., DE BIE, R. A. & DE BRUIN, E. D. (2015). Feasibility and effects of applying stochastic resonance whole-body vibration on untrained elderly: a randomized crossover pilot study. *BMC Geriatrics*, 15, 25.
- ROJAS VEGA, S., STRÜDER, H. K., WAHRMANN, B. V., SCHMIDT, A., BLOCH, W. & HOLLMANN, W. (2006). Acute BDNF and cortisol response to low

- intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Research*, 1121, 59-65.
- ROJAS VEGA, S., ABEL, T., LINDSCHULTEN, R., HOLLMANN, W., BLOCH, W. & STRÜDER, H. K. (2008). Impact of exercise on neuroplasticity-related proteins in spinal cord injured humans. *Neuroscience*, 153 (4), 1064-1070.
- ROJAS VEGA, S., KNICKER, A., HOLLMANN, W., BLOCH W. & STRÜDER, H. K. (2010). Effect of Resistance Exercise on Serum Levels of Growth Factors in Humans. *Horm Metab Re.*, 42, 982-986.
- ROSENFELD, R. D, ZENI, L., HANIU, M., TALVENHEIMO, J., RADKA, S. F., BENNETT, L., MILLER, J. A. & WELCHER, A. A. (1995). Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum. *Protein Expr Purif.*, 6, 465-471.
- ROSS, S. E., ARNOLD, B. L., BLACKBURN, J. T., BROWN, C. N. & GUSKIEWICZ, K. M. (2007). Enhanced balance associated with coordination training with stochastic resonance stimulation in subjects with functional ankle instability: an experimental trial. *J Neuroeng Rehabil.*, 4 (47), 1-8.
- ROST, R. (Hrsg.) (2001). *Lehrbuch der Sportmedizin*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- RUIZ, C. R., SHI, J. & MEFFERT, M. K. (2014). Transcript specificity in BDNF-regulated protein synthesis. *Neuropharmacology*, 76, 657-663.
- SALGADO, S., WILLIAM, N., KOTIAN, R. & SALGADO, M. (2013). An evidence-based exercise regimen for patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Brain Sci.*, 3 (1), 87-100.
- SALTYCHEV, M., BÄRLUND, E., PALTAMAA, J., KATAJAPUU, N. & LAIMI, K. (2016). Progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 6 (1), 1-9.
- SCALZO, P., KÜMMER, A., BRETAS, T. L., CARDOSO, F. & TEIXEIRA, A. L. (2010). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.*, 257, 540-545.
- SCHEITHAUBER, L. J. (Hrsg.) (1981). *Faust. Der Trädodie erste Teil*. Stuttgart: Philipp Reclam Jun.
- SCHIFFER, T., SCHULTE, S., SPERLICH, B., ACHTZEHN, S., FRICKE, H. & STRÜDER, H. K. (2011). Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans. *Neuroscience Letters*, 488, 234-237.
- SCHILLING, B. K., PFEIFFER, R. F., LEDOUX, M. S., KARLAGE, R. E., BLOOMER, R. J. & FALVO, M. J. (2010). Effects of Moderate-Volume, High-Load Lower-Body Resistance Training on Strength and Function in Persons with Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Parkinson's Disease*, [824734], 1-6

- SCHLUMBERGER, A. & SCHMIDTBLEICHER, D. (2000). Grundlagen der Kraftdiagnostik in Prävention und Rehabilitation. *Manuelle Medizin*, 38, 223-231.
- SCHMIDT-KASSOW, M., SCHÄDLE, S., OTTERBEIN, S., THIEL, C., DOEHRING, A., LÖTSCH, J., & KAISER, J. (2012). Kinetics of serum brain-derived neurotrophic factor following low-intensity versus high-intensity exercise in men and women. *Neuroreport*, 23 (15), 889-893.
- SCHMIDT-KASSOW, M., ZINK, N., MOCK, J., THIEL, C., VOGT, L., ABEL, C. & KAISER, J. (2014). Treadmill walking during vocabulary encoding improves verbal long-term memory. *Behav Brain Funct.*, 10 (24), 1-9.
- SCHMIDTBLEICHER, D. (2007). Grundlagentheorie des Krafttrainings [unveröffentlichtes Skript zur gleichnamigen Vorlesung im Wintersemester 2007/2008], Institut für Sportwissenschaften, Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt a.M..
- SCHOENFELD, B. J. (2013). Potential Mechanisms for a Role of Metabolic Stress in Hypertrophic Adaptations to Resistance Training. *Sports Medicine*, 43 (3), 179-194.
- SCHRAG, A., BEN-SHLOMO, Y. & QUINN, N. (2002). How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 529-534.
- SCHRAG, A., SAMPAIO, C., COUNSELL, N. & POEWE, W. (2006). Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord.*, 21 (8), 1200-1207.
- SCHUHFRIED, O., MITTERMAIER, C., JOVANOVIĆ, T., PIEBER, K. & PATERNOSTRO-SLUGA, T. (2005). Effects of whole-body vibration in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Clinical Rehabilitation*, 19, 843-842.
- SCHWED, M. (2013). Lokomotion bei Morbus Parkinson: Assesments - Trainingseffekte - Trainingsstrategien. Unveröffentlichte Dissertation. Institut für Sportwissenschaften, Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt a.M.
- SEIFERT, T., BRASSARD, P., WISSENBERG, M., RASMUSSEN, P., NORDBY, P., STALLKNECHT, B., ADSER, H., JAKOBSEN, A. H., PILEGAARD, H., NIELSEN, H. B. & SECHER, N. H. (2010). Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 298, 372-377.
- SHI, S. S., SHAO, S. H., YUAN, B. P., PAN, F. & LI, Z. L. (2010). Acute stress and chronic stress change brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase-coupled receptor (TrkB) expression in both young and aged rat hippocampus. *Yonsei Med J.*, 51 (5), 661-671.

- SHULMAN, L. M., KATZEL, L. I., IVEY, F. M., SORKIN, J. D., FAVORS, K., ANDERSON, K. E., SMITH, B. A., REICH, S. G., WEINER, W. J. & MACKO, R. F. (2013). Randomized Clinical Trial of 3 Types of Physical Exercise for Patients with Parkinson Disease. *JAMA Neurol.*, 70 (2), 183-190.
- SLEIMAN, S. F., HENRY, J., AL-HADDAD, R., E., HAYEK, L., ABOU HAIDAR, E., STRINGER, T., ULJA, D., KARUPPAGOUNDER, S., HOLSON, E. B., RATAN, R. R., NINAN, I. & CHAO, M. V. (2016). Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *Elife*, 2 (5), 1-21.
- SPEICHER, U., NOWAK, S., SCHMITHÜSEN, J., KLEINÖDER, H. & MESTER, J. (2010). Kurz- und langfristige Trainingseffekte durch mechanische und elektrische Stimulation auf kraftdiagnostische Parameter. In Fischer, J. (Hrsg.), *BISp-Jahrbuch Forschungsförderung 2008/2009*. (S. 103-115). Bonn: Bundesinstitut für Sportwissenschaft.
- SPIEB, E. (2014). Validierung der Therapieeffekte einer repetitiven Stochastischen Resonanz-Therapie bei Symptomen des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Unveröffentlichte Dissertation. Medizinischen Fakultät, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- STEINACKER, J. M., WANG, L., LORMES, W., REIBNECKER, S. & LIU, Y. (2002). Strukturanpassungen des Skelettmuskels auf Training. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 53 (12), 354-360.
- SULLIVAN, A. M. & TOULOUSE, A. (2011). Neurotrophic factors for the treatment of Parkinson's disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22, 157-165.
- SUMIDE, T., SAKURABA, K., SAWAKI, K., OHMURAC, H. & TAMURAD, Y. (2009). Effect of resistance exercise training combined with relatively low vascular occlusion. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 12, 107-112.
- SVEINBJORNSDOTTIR, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139 (1), 318-324.
- TAJIRI, NAOKI, YASUHARA, T., SHINGO, T., KONDO, A., YUAN, W., KADOTA, T., WANG, F., BABA, T., TAYRA, J. T., MORIMOTO, T., JING, M., KIKUCHI, Y., KURAMOTO, S., AGARI, T., MIYOSHI, Y., FUJINO, H., OBATA, F., TAKEDA, I., FURUTA, T. & DATE, I. (2010). Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Research*, 1310, 200-207.
- TAKANO, H., MORITA, T., IIDA, H., ASADA, K., KATO, M., UNO, K., HIROSE, K., MATSUMOTO, A., TAKENAKA, K., HIRATA, Y., ETO, F., NAGAI, R., SATO, Y. & NAKAJIMA, T. (2005). Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol*, 95, 65-73.

- TAKARADA, Y., NAKAMURA, Y., ARUGA, S., ONDA, T., MIYAZAKI, S. & ISHII, N. (2000). Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J Appl Physiol.*, 88, 61-65.
- TAKARADA, Y., SATO, Y. & ISHII, N. (2002). Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *Eur J Appl Physiol.*, 86, 308-314.
- TAO, X., WEST, A. E., CHEN, W. G., CORFAS, G. & GREENBERG, M. E. (2002). A Calcium-Responsive Transcription Factor, CaRF, that Regulates Neuronal Activity-Dependent Expression of BDNF. *Neuron*, 33, 383-395.
- THOENEN, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 27 (270), 593–598.
- THÜMLER, R. (2002). Morbus Parkinson. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Berlin: Springer Verlag.
- TILLERSON, J. L., COHEN, A. D., CAUDLE, W. M., ZIGMOND, M. J., SCHALLERT, T. & MILLER, G. W. (2002). Forced Nonuse in Unilateral Parkinsonian Rats Exacerbates Injury. *The Journal of Neuroscience*, 22 (15), 6790-6799.
- TORVINEN, S., KANNUS, P., SIEVÄNEN, H., JÄRVINEN, T. A., PASANEN, M., KONTULAINEN, S., NENONEN, A., JÄRVINEN, T. L., PAAKKALA, T., JÄRVINEN, M. & VUORI, I. (2003). Effect of 8-month vertical whole body vibration on bone, muscle performance, and body balance: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.*, 18 (5), 876-884.
- TRAJKOVSKA, V., MARCUSSEN, A. B., VINBERG, M., HARTVIG, P., AZNAR, S. & KNUDSEN, G. M. (2007). Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res Bull.*, 73 (1-3), 143-149.
- TUDOR-LOCKE, C., CRAIG, C. L., AOYAGI, Y., BELL, R. C., CROTEAU, K. A., DE BOURDEAUDHUIJ, I., EWALD, B., GARDNER, A. W., HATANO, Y., LUTES, L. D., MATSUDO, S. D., RAMIREZ-MARRERO, F. A., ROGERS, A. Q., ROWE, D. A., SCHMIDT, M. D., TULLY, M. A. & BLAIR, S. N. (2011). How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *Int J Behav Nutr Phys Act.*, 8 (80), 1-19.
- TURBANSKI, S. (2005). Zur posturalen Kontrolle bei Morbus Parkinson - Biomechanische Diagnose und Training - Unveröffentlichte Dissertation. Institut für Sportwissenschaften, Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt a.M.
- TURBANSKI, S. (2009). Posturale Instabilität bei Morbus Parkinson. Ursachen, Erscheinungsformen, Evaluation und Therapieansätze. *Manuelle Therapie*, 13, 117-123.

- UHRBRAND, A., STENAGER, E., PEDERSEN, M. S. & DALGAS, U. (2015). Parkinson's disease and intensive exercise therapy--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci.*, 353 (1-2), 9-19.
- VAN PRAAG, H., CHRISTIE, B. R., SEJNOWSKI, T. J. & GAGE, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Neurobiology*, 96 (23), 13427-13431.
- VAYNMAN, S., YING, Z. & GOMEZ-PINILLA, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.*, 20 (10), 2580-2590.
- VAYNMAN, S. & GOMEZ-PINILLA, F. (2005). License to Run: Exercise Impacts Functional Plasticity in the Intact and Injured Central Nervous System by Using Neurotrophins. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 19 (4), 283-295.
- VERSCHUEREN, S. M., ROELANTS, M., DELECLUSE, C., SWINNEN, S., VANDERSCHUEREN, D. & BOONEN, S. (2004). 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.*, 19 (3), 352-359.
- VILAÇA-ALVES, J., NETO, G. R., MORGADO, N. M., SAAVEDRA, F., LEMOS, R., MOREIRA, T. R., JEFFERSON, T., NOVAES, S., ROSA, C. & REIS, V. M. (2016). Acute Effect of Resistance Exercises Performed by the Upper and Lower Limbs with Blood Flow Restriction on Hemodynamic Responses. *Journal of Exercise Physiology*, 19 (3), 100-109.
- WAHL, P., BLOCH, W. & MESTER, J. (2009). Moderne Betrachtungsweisen des Laktats: Laktat ein überschätztes und zugleich unterschätztes Molekül. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie*, 57 (3), 100-107.
- WERNBOM, M., APRO, W., PAULSEN, G., NILSEN, T. S., BLOMSTRAND, E. & RAASTAD, T. (2013). Acute low-load resistance exercise with and without blood flow restriction increased protein signalling and number of satellite cells in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol.*, 113, 2953-2965.
- WILCOX, R. R. (2012). *Introduction to robust estimation and hypothesis testing* (3rd Edition). Statistical modeling and decision science. Academic Press Amsterdam, Boston
- WINTER, B., BREITENSTEIN, C., MOOREN, F. C., VOELKER, K., FOBKER, M., LECHTERMANN, A., KRUEGER, K., FROMME, A., KORSUKEWITZ, C., FLOEL, A. & KNECHT, A. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem.*, 87 (4), 597-609.
- WIRTH, K., SZILVAS, E., HARTMANN, H., SANDER, A., KEINER, M. & ATZOR, K. (2014). Der Zusammenhang von dynamischen und isometrischen

- Maximalkraftparametern und Muskelquerschnitt bzw. Muskelvolumen. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie*, 62 (1), 32-38.
- WRANN, C. D. (2015). FNDC5/Irisin - Their Role in the Nervous System and as a Mediator for Beneficial Effects of Exercise on the Brain. *Brain Plasticity*, 1, 55-61.
- WU, S., WANG, T., YU, L., JEN, C. J., CHUANG, J., WUB, F., WU, C. & KUO, Y. (2010). Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25 (1), 135-146.
- WYDRA, G. (2002). Sit-Ups am Schrägbrett: Untersuchungen zur Effektivität als Bauchmuskeltraining und zur Verkürzung der Hüftbeugemuskulatur. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 53 (10), 285-290.
- XU, B., GOTTSCHALK, W., CHOW, A., WILSON, R. I., SCHNELL, E., ZANG, K. W., DENAN, N., ROGER, A., LU, B. & REICHARDT, L. F. (2000). The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor Receptors in the Mature Hippocampus: Modulation of Long-Term Potentiation through a Presynaptic Mechanism involving TrkB. *The Journal of Neuroscience*, 20 (18), 6888–6897.
- YARROW, J. F., WHITEC, L. J., MCCOYA, S. C. & BORSTA, S. E. (2010). Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neuroscience Letters*, 479, 161-165.
- YI, S. S., HWANG, I. K., YOO, K. Y., PARK, O. K., YU, J., YAN, B., KIM, I. Y., KIM, Y. N., PAI, T., SONG, W., LEE, I. S., WON, M. H., SEONG, J. K. & YOON, Y. S. (2009). Effects of treadmill exercise on cell proliferation and differentiation in the subgranular zone of the dentate gyrus in a rat model of type II diabetes. *Neurochem. Neurochem Res.*, 34 (6), 1039-1046.
- ZHENG, F., ZHOU, X., MOON, C. & WANG, H. (2012). Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.*, 4 (4), 188-200.
- ZIEBELL, M., KHALID, U., KLEIN, A. B., AZNAR, S., THOMSEN, G., JENSEN, P. & KNUDSEN, G. M. (2012). Striatal dopamine transporter binding correlates with serum BDNF levels in patients with striatal dopaminergic neurodegeneration. *Neurobiol Aging*, 33 (2), 428 e1-e5.
- ZIEKER, D., SCHÄFER, R., GLATZLE, J., NIESELT, K., COERPER, S., KLUBA, T., NORTHOFF, H., KÖNIGSRÄINER, A., HUNT, T. K. & BECKERT, S. (2008). Lactate modulates gene expression in human mesenchymal stem cells. *Langenbecks Arch Surg.*, 393 (3), 297-301.
- ZIGOVA, T., PENCEA, V., WIEGAND, S. J & LUSKIN, M. B. (1998). Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly

generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci.*, 11 (4), 234-245

ZIMMER, O., OBERSTE, M. & BLOCH, W. (2015). Einfluss von Sport auf das zentrale Nervensystem – Molekulare und zelluläre Wirkmechanismen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 66 (2), 42-49.

ZOLDAZ, J. A., PILIC, A., MAJERCZAK, J., GRANDYS, M., ZAPART-BUKOWSKA, J. & DUDA, K. (2008). Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59 (7), 119-132.

ZOLDAZ, J. A. & PILIC, A. (2010). The Effect of Physical Activity on the Brain Derived Neurotrophic Factor: From Animal to Human Studies. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 61 (5), 533-541.

ZUCCATO, C. & CATTANEO, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology.*, (5), 311-322.

10 Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Direkte und indirekte Basalganglienschleife.....	10
Abbildung 2: Genexpressionsschritte von der DNA bis zum BDNF.....	28
Abbildung 3: Synthese und Prozessierung von BDNF – konstitutiver und regulatorischer Weg. (modifiziert nach LEßMANN, GOTTMANN & MALCANGIO, 2003 & CATTANEO et al., 2016).	30
Abbildung 4: Beeinflussung des BDNF durch körperliche Aktivität.	35
Abbildung 5: Beeinflussung des BDNF durch weitere Einflussfaktoren.....	37
Abbildung 6: Schematische Darstellung von Sinusschwingungen, chaotischen Schwingungen, Noise, stochastischen Schwingungen und stochastischen Schwingungen mit Noise (modifiziert nach WÜLLNER, 2008 in SPIEß, 2014).	41
Abbildung 7: Modell der Schwellenüberschreitung durch die stochastische Resonanz (HAAS et al., 2006).....	44
Abbildung 8: Übersicht über die physiologischen Reaktionen des Organismus auf eine Blutflussrestriktion (MANINI & CLARK, 2009).....	54
Abbildung 9: Beeinflussung der BFR durch metabolischen Stress bzw. hormonelle/endokrine, metabolische, neuronale und mechanische Mechanismen.	56
Abbildung 10: Testor zur Bestimmung der zurückgelegten Wegstrecke (med.-lat. / ant.-post.).	69
Abbildung 11: Untersuchungsablauf vom Eingangsgespräch bis zur Beendigung der Querschnittstudie.	72
Abbildung 12: Schematische Darstellung der nach der Querschnittstudie über acht Wochen durchgeführten Längsschnittstudie.	74
Abbildung 13: Positionierung der Probanden auf dem Zeptor® (li) und Darstellung des Feedbacks via Schaltbild auf dem im Sichtfeld positionierten Laptop (re).....	77
Abbildung 14: Darstellung der angelegten Blutdruckmanschetten.	78
Abbildung 15: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen BDNF-Werte innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR-Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.	83
Abbildung 16: Boxplots zur Darstellung der Veränderungen der BDNF-Werte innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe.	84
Abbildung 17: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur BDNF-Beeinflussung.	85

Abbildung 18: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur BDNF- Beeinflussung.	86
Abbildung 19: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen Kraft-Werte innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.	88
Abbildung 20: Boxplots zur Darstellung der Veränderungen der Kraft-Werte innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe.	89
Abbildung 21: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intergruppenvergleiche zur Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.....	90
Abbildung 22: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.....	91
Abbildung 23: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen Werte der posturalen Stabilität in Parallelstellung innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.	92
Abbildung 24: Boxplots zur Darstellung der Veränderungen der Werte der posturalen Stabilität in Parallelstellung innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe.	93
Abbildung 25: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung der Füße.	94
Abbildung 26: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung der Füße.	95
Abbildung 27: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen Werte der posturalen Stabilität in Schrittstellung innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.	96
Abbildung 28: Bloxplots zur Darstellung der Veränderungen der Werte der posturalen Stabilität in Schrittstellung innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR-Gruppe.	97
Abbildung 29: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung der Füße.....	98
Abbildung 30: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung der Füße.....	99
Abbildung 31: Boxplots zur Darstellung der Verteilung der gemessenen Werte des TUG-Tests innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR- Gruppe für die Zeitpunkte pre und post.	100

Abbildung 32: Bloxplots zur Darstellung der Veränderungen der Werte des TUG-Tests innerhalb der Kontroll-, SRT*- und SRT*+BFR-Gruppe.....	101
Abbildung 33: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung des TUG-Tests.	102
Abbildung 34: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung des TUG-Tests.	103
Abbildung 35: Übersicht der Intragruppenvergleiche aller gemessenen Parameter (prozentuale Darstellung). Zwecks einer möglichst übersichtlichen Darstellung stellen positive Werte immer eine Verbesserung, negative Werte dagegen eine Verschlechterung dar.	104
Abbildung 36: Krafttrainingsbedingte Verbesserungen der Kraftentwicklung auf Basis neuronaler Anpassungen (modifiziert nach SCHMIDTBLEICHER, 2007 & SALE, in KOMI, 2008).	128
Abbildung 37: Schematische Darstellung der afferenten und efferenten Regelkreise mit Integration der CPG (DIETZ, 2003).....	154

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einstufung der Erkrankung nach Hoehn & Yahr (modifiziert nach HOEHN & YAHR, 1967 und GOETZ et al., 2004).....	64
Tabelle 2: Probandenbeschreibung des Gesamtkollektivs (n=30).	65
Tabelle 3: Verwendete Gerätschaften für die Blutentnahme, Probenbearbeitung und BDNF-Auswertung.....	66
Tabelle 4: Probandenbeschreibung der KG (n=8), der SRT* (n=11) und der SRT*+BFR (n=11). Zu Studienbeginn zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Gewicht, Größe, Dauer der Erkrankung, Einstufung nach Hoehn & Yahr und der durchschnittlichen wöchentlichen Aktivität (siehe *).	73
Tabelle 5: Abkürzungen der Ergebnisdarstellung.	82
Tabelle 6: Kennwerte zur Einordnung und Interpretation der Effektstärken von d und n^2 nach COHEN (1988).....	82
Tabelle 7: Absolute BDNF Werte der Testbedingungen (pg/ml).....	83
Tabelle 8: Ausgangswerte des BDNF der Kontrollmessung und der beiden Interventionsmessungen.	84
Tabelle 9: Absolute (pg/ml) Veränderungen der KG und der beiden Interventionsgruppen für den Parameter BDNF.....	84
Tabelle 10: Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur BDNF-Beeinflussung.	85
Tabelle 11: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur BDNF-Beeinflussung.	86
Tabelle 12: Eingangswerte der KG und der beiden Trainingsgruppen für alle getesteten motorischen Parameter. Zu Studienbeginn zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der motorischen Parameter (siehe *).	87
Tabelle 13: Erzielte Kraftwerte (N) für die KG und die beiden Trainingsgruppen (pre & post).	88
Tabelle 14: Absolute Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen für die erzielten Kraftwerte (N).	89
Tabelle 15: Ergebnisse der Intergruppenvergleiche zur Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.	90
Tabelle 16: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der isometrischen Maximalkraft.	91
Tabelle 17: Zurückgelegte Wegstrecke (mm) in die Richtungen ant.-post. & med.-lat. in Parallelstellung der Füße.	92
Tabelle 18: Absolute Veränderung der KG und der beiden Trainingsgruppen für die zurückgelegte Wegstrecke (mm) in die Richtungen ant.-post. & med.-lat. in Parallelstellung der Füße.	93
Tabelle 19: Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung der Füße.	94

Tabelle 20: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Parallelstellung der Füße.	95
Tabelle 21: Zurückgelegte Wegstrecke (mm) in die Richtungen ant.-post. & med.-lat. in Schrittstellung der Füße.	96
Tabelle 22: Absolute Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen für die zurückgelegte Wegstrecke (mm) in die Richtungen ant.-post. & med.-lat. in Schrittstellung der Füße.	97
Tabelle 23: Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung der Füße.	98
Tabelle 24: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung der posturalen Stabilität in Schrittstellung der Füße.	99
Tabelle 25: Erzielte Zeitwerte (s) für die KG und die beiden Trainingsgruppen (pre & post).	100
Tabelle 26: Absolute Veränderungen der KG und der beiden Trainingsgruppen für die erzielten Zeitwerte (s) im TUG.	101
Tabelle 27: Ergebnisse der Intragruppenvergleiche zur Beeinflussung des TUG-Tests.	101
Tabelle 28: Ergebnisse des Intergruppenvergleichs zur Beeinflussung des TUG-Tests.	102

10.3 Abkürzungsverzeichnis

l/min	Liter pro Minute
1RM	One-repetition maximum
ADL	activity's of daily living
ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
ant.-post.	anterior-posterior
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BFR	Blood-flow-restriction
Ca ²⁺	Calcium
CAMK	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CPG	Central Pattern Generator
CREB	cAMP response element-binding protein
CT	Computer-Tomografie
DBHB	D-β-hydroxybutyrate
DNA	deoxyribonucleic acid
EGF	Epidermal growth factor
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
et al.	et alii/et aliae
FNDC5	fibronectin type III domain containing protein 5
FT-Muskelfasern	fast-twitch-Muskelfasern
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GDNF	glial cell line-derived neurotrophic factor
H ⁺	Wasserstoff
HF _{max}	maximale Herzfrequenz
Hz	Hertz
IGF-I	insulin-like growth factor-I
KG	Kontrollgruppe
L-Dopa	Levodopa
LTP	long-term potentiation

MAPK	mitogen-activated protein kinase
mBDNF	matureBDNF
med.-lat.	medial-lateral
Met66Met	Methionin66Methionin
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
mTORC	mammalian target of rapamycin complex
N	Newton
NGF	Nerve growth factor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p75 ^{NRT} Rezeptor	p75 Neurotrophin Rezeptor
pBDNF	proBDNF
pre-mRNA	precursor messenger ribonucleic acid
RAS	Rat sarcoma
RNA	ribonucleic acid
ROS	reactive oxygen species
S6K1	Ribosomal protein S6 kinase 1
SRT	Stochastische Resonanztherapie
SRT*	Interventionsgruppe 1
SRT* + BFR	Interventionsgruppe 2 +Blutflussrestriktion
ST-Muskelfasern	slow-twitch (ST)-Muskelfasern
S-W-Test	Shapiro-Wilk-Test
Trk-B	Tropomyosin Related Kinase-B Rezeptor
tRNA	transfer ribonucleic acid
TUG-Test	Timed-Up-and-Go-Test
TVR	tonic vibration reflex
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Val66Met	Valin66Methionin
VEGF	vascular endothelial growth factor
ZNS	zentrales Nervensystem

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Steffen Nyhuis, die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre hiermit gleichermaßen, die Stellen der Dissertation, die ich anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen habe, durch Angaben der Quellen kenntlich gemacht zu haben.

Weiterhin erkläre ich, dass ich zuvor kein Promotionsverfahren beantragt habe und dass mir die Promotionsordnung bekannt ist.

Steffen Nyhuis, Frankfurt a. M. am 22.02.2018