

## FORSCHUNG

Uneingeschränkter Zugang



# Verbesserungen der klinischen Anzeichen von Parkinson-Krankheit mit Photobiomodulation: eine prospektive Proof-of-Concept-Studie

Ann Liebert<sup>1,2\*</sup>, Brian Bicknell<sup>3</sup>, E-Liisa Laakso<sup>4,5</sup>, Gillian Heller<sup>6,7</sup>, Parastoo Jalilatabaei<sup>8</sup>, Sharon Tilley<sup>9</sup>, John Mitrofanis<sup>8</sup> und Hosen Kiat<sup>10,11,12</sup>

## Abstrakt

**Hintergrund:** Die Parkinson-Krankheit (PD) ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung ohne Heilung und mit wenigen Behandlungsoptionen. Seine Inzidenz nimmt aufgrund alternder Bevölkerungen, längerer Krankheitsdauer und möglicherweise als Folge von COVID-19 zu. Die Photobiomodulation (PBM) wurde erfolgreich in Tiermodellen eingesetzt, um die Anzeichen von Parkinson zu reduzieren und dopaminerge Neuronen zu schützen.

**Ziel:** Bewertung der Wirksamkeit von PBM zur Linderung klinischer Anzeichen von PD in einer prospektiven Proof-of-Concept-Studie unter Verwendung einer Kombination aus transkranieller und Fernbehandlung, um über Best Practice für eine größere randomisierte placebokontrollierte Studie (RCT).

**Methoden:** Zwölf Teilnehmer mit idiopathischer PD wurden rekrutiert. Sechs wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, um 12 Wochen transkranielle, intranasale, Hals- und abdominale PBM zu beginnen. Die restlichen 6 wurden für 14 Wochen auf die Warteliste gesetzt, bevor sie mit der gleichen Behandlung begannen. Nach der 12-wöchigen Behandlungsdauer wurden alle Teilnehmer mit PBM-Geräten versorgt, um die Behandlung zu Hause fortzusetzen. Die Teilnehmer wurden vor Behandlungsbeginn, nach 4 Behandlungswochen, nach 12 Behandlungswochen und am Ende der Behandlung zu Hause auf Mobilität, Feinmotorik, Gleichgewicht und Kognition untersucht. Ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde verwendet, um die Wirksamkeit der Behandlung auf einem Signifikanzniveau von 5 % zu bewerten.

**Ergebnisse:** Messungen der Mobilität, Wahrnehmung, des dynamischen Gleichgewichts und der Feinmotorik wurden durch die PBM-Behandlung für 12 Wochen und bis zu einem Jahr signifikant verbessert ( $p < 0,05$ ). Viele individuelle Verbesserungen lagen über dem minimalen klinisch relevanten Unterschied, dem für die Teilnehmer als sinnvoll erachteten Schwellenwert. Die individuellen Verbesserungen waren unterschiedlich, aber viele hielten bis zu einem Jahr bei anhaltender häuslicher Behandlung an. Es gab einen nachweisbaren Hawthorne-Effekt, der unter dem Behandlungseffekt lag. Es wurden keine Nebenwirkungen der Behandlung beobachtet.

\* Korrespondenz: [ann.liebert@sydney.edu.au](mailto:ann.liebert@sydney.edu.au)

<sup>1</sup> School of Medical Sciences, University of Sydney, Camperdown, Australien

<sup>2</sup> Governance and Research Department, Sydney Adventist Hospital,

Wahroonga, Australien

Eine vollständige Liste der Autoreninformationen finden Sie am Ende des Artikels



© Der/die Autor(en). 2021 Open Access Dieser Artikel ist unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International License lizenziert, die die Verwendung, gemeinsame Nutzung, Anpassung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle angemessen nennen, stellen Sie einen Link zur Creative Commons-Lizenz bereit und geben Sie an, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder andere Materialien von Drittanbietern in diesem Artikel sind in der Creative Commons-Lizenz des Artikels enthalten, sofern in einer Quellenangabe für das Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Artikels enthalten ist und Ihre beabsichtigte Nutzung durch gesetzliche Vorschriften nicht gestattet ist oder die zulässige Nutzung überschreitet, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz finden Sie unter <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Verzicht auf Creative Commons Public Domain Dedication (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) gilt für die in diesem Artikel zur Verfügung gestellten Daten, sofern nicht anders in einem Kreditrahmen zu den Daten angegeben.

**Schlussfolgerungen:** PBM hat sich als sichere und potenziell wirksame Behandlung für eine Reihe von klinischen Symptomen erwiesen

**Symptome von PD.** Die Verbesserungen hielten an, solange die Behandlung fortgesetzt wurde, bis zu einem Jahr in a

neurodegenerative Erkrankung, bei der typischerweise ein Rückgang zu erwarten ist. Hausbehandlung von PD durch die Person selbst oder mit Hilfe einer Pflegeperson kann eine effektive Therapieoption sein. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass es sich um eine große RCT handelt garantiert.

Studienregistrierung : Australian New Zealand Clinical Trials Registry, Registrierungsnummer: [ACTRN1261800038291p](#), registriert am 01.12.2018.

Schlüsselwörter: Parkinson-Krankheit, Photobiomodulation, Kognition, motorische Symptome, Mobilität

## Einführung

Die Parkinson-Krankheit (PD) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach Alzheimer-Krankheit und die am schnellsten wachsende neurodegenerative Erkrankung, aufgrund einer alternde Bevölkerung, eine längere Krankheitsdauer und möglicherweise die Zunahme von Umweltbeiträgen, wie z. B. Fremdgifte und Umweltschadstoffe [1]. Es ist auch möglich, dass die aktuelle COVID-19-Pandemie in Zukunft zu einer erhöhten Inzidenz von PD führen wird [2, 3].

Verschlechterung der Symptome bei Patienten mit PD ist die Norm aufgrund der fortschreitenden Ausbreitung der  $\alpha$ -Synuclein-vermittelten Neuroinflammation, des Verlusts von Neuronen in der Substantia nigra und der anschließenden Verringerung des Dopamins Ebenen und die Abnahme der mitochondrialen Funktion [4]. Zu Bis heute gibt es keine wirksame Behandlung, die heilen oder verlangsamen kann das Fortschreiten von PD [5], obwohl Medikamente und Die Tiefenhirnstimulation kann einige motorische Symptome kontrollieren. Die zunehmende Anerkennung der Bedeutung von die Darm-Hirn-Achse bei PD und die frühe Präsentation von Darmsymptomen [6], legt die Möglichkeit nahe, dass der Darm als eine Ziel für PD-Therapien [7].

Photobiomodulation (PBM)-Therapie ist die Verwendung von schmalwellige Bänder von nicht-thermischem Licht (LED bzw Laser), um Zellreaktionen zu modulieren. Das Hauptziel von Es wird angenommen, dass PBM Cytochrom-C-Oxidase ist, die rotes und nahes Infrarotlicht absorbiert [8]. Es wird angenommen, dass dies reaktive Sauerstoffspezies (ROS) aus dem Komplex freisetzt, Förderung eines erhöhten mitochondrialen Membranpotentials, um die ATP-Produktion zu erhöhen und nachgeschaltet zu regulieren zelluläre Signalwege über ATP, cAMP, ROS, Ca<sup>2+</sup> und Stickoxid (NO) zur Beeinflussung der Gentranskription [8, 9]. Die PBM-Therapie hat eine jahrzehntelange Sicherheitsbilanz [10–12] mit einem Sicherheitsprofil, das dem von Ultraschalltests entspricht. Im Gegensatz zu vielen pharmazeutischen Therapien ist die PBM-Therapie kostenlos von schwerwiegenden schädlichen Nebenwirkungen und ist nicht-invasiv.

Denn PBM wirkt zellulär und mitochondrial Ebene hat die Therapie eine Vielzahl von gezeigt wohltuende Wirkungen im Körper und bei verschiedenen Erkrankungen, wie Heilung von Wunden und diabetischen Geschwüren, Schmerzlinderung, Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie Lungenentzündung, Osteoarthritis, Tendinopathien und andere

Erkrankungen des Bewegungsapparates [13, 14]. Zusätzlich zu Neben der lokalen Wirkung von PBM auf Zielzellen hat PBM auch eine systemische Wirkung [14–18] und eine verzögerte Wirkung aufgrund der Aktivierung von DNA-Transkriptionsfaktoren [8, 9]. Einer der primäre Downstream-Effekte von PBM betreffen Immunzellen, eine entzündungshemmende Wirkung, die tiefgreifende Folgen für viele Körperprozesse hat [14]. Das Interesse an der Nutzung ist in letzter Zeit sehr groß der transkraniellen PBM-Therapie zur Behandlung der Symptome von neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen [13].

Mehrere Studien haben ermutigende Ergebnisse für berichtet die Anwendung der PBM-Therapie in Tiermodellen von PD, und eine kürzlich durchgeführte Überprüfung von Tierbeweisen kam zu dem Schluss Versuche am Menschen sind gerechtfertigt [19]. PBM hat sich gezeigt Tiere (einschließlich nichtmenschlicher) vorkonditionieren und schützen Primaten) aus einem Toxin (MPTP)-induzierten PD-Modell, beides in den Zeichen der induzierten PD und des Schutzes der Neuronen in der Substantia nigra [20–22]. Dieser vorbereitende Effekt wurde auch beobachtet, wenn PBM in vom Gehirn entfernte Bereiche verabreicht wurde [15, 23–25], auch wenn der Kopf vor Licht geschützt war [26].

Derzeit werden mehrere kleine Versuche und Fallstudien durchgeführt mit transkranieller PBM durchgeführt [27–29]. Die Anwendung von Remote PBM wurde bisher nicht untersucht. In

In der aktuellen Studie bestand die Behandlung aus einer Kombination von transkranielle PBM- und Remote-PBM-Behandlung des Bauches und des Halses. Diese Standorte wurden ausgewählt basierend auf der Bedeutung der Darm-Hirn-Achse bei PD, der Reichtum des enterischen Nervensystems, die Nähe von der Vagusnerv im Nacken und beide den Erfolg diese Ziele sowohl in Tiermodellen als auch klinisch Erfahrung.

Das Ziel dieses prospektiven klinischen Proof-of-Concept Die Studie sollte die Wirksamkeit von PBM zur Minderung bewerten die klinischen Anzeichen von PD beim Menschen und darüber zu informieren Behandlungsschemata und Ergebnismessungen für eine Zukunft randomisierte placebokontrollierte Studie (RCT). Das primäre Ergebnismaß war die Verbesserung des Timed-up-and-go (TUG) als Maß für die Mobilität. Sekundäre Endpunkte waren Mobilität, Kognition, Feinmotorik

Geschicklichkeit, Mikrographie und statisches Gleichgewicht. Lebensqualität

Ergebnismessungen und von Patienten berichtete symptomatische Veränderungen, einschließlich Depressionen, sind Gegenstand eines separaten Berichts.

## Methoden

Die Studie wurde in Adelaide, Australien, durchgeführt. Die Studie wurde vom Human Research Ethics Committee der Griffith University (2018/16) für die Ethik der Humanforschung genehmigt und beim Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR – a primary register in the WHO International Clinical Trial Registry Platform), Registrierungsnummer, registriert : ACTR N12618000038291p, registriert am 01.12.2018. Alle Teilnehmer gaben vor der Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung ab, und alle Protokolle wurden in Übereinstimmung mit den Ethikrichtlinien durchgeführt. Die Richtlinien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) wurden für diese Studie befolgt, und ein CONSORT-Flussdiagramm (Abb. 1A) fasst die Behandlungen der Teilnehmer zusammen.

## Studiendesign

Die Studie hatte ein Wartelistendesign (Abb. 1B) mit 6 Teilnehmern (Gruppe A), die ab dem 14. Januar 2019 für 12 Wochen (Klinikbehandlungszeitraum) sofort mit der Behandlung in einer klinischen Umgebung begannen, und 6 Teilnehmern (Gruppe B), die ab dem 14. Januar 2019 behandelt wurden fungierten als ihre eigenen Kontrollen und begannen nach einer Wartezeit von 14 Wochen (Wartelistenzeitraum) ab dem 29. Juli 2019 mit demselben Behandlungsprotokoll. Nach Abschluss der klinischen Behandlungsphase setzten alle Teilnehmer die Behandlung mit selbst verabreichten PBM-Geräten zu Hause fort für entweder 40 Wochen (Gruppe A) oder 25 Wochen (Gruppe B).

## Teilnehmer

Die Teilnehmer dieser Studie bildeten eine selbstgewählte Stichprobe. Potenzielle Teilnehmer riefen als Antwort auf eine Anzeige im Parkinson SA Newsletter zuerst das Büro von Parkinson's South Australia (SA) an und erhielten die Liste der Einschluss- und Ausschlusskriterien. Einschlusskriterien für die Studie waren: Alter zwischen 60 und 80 Jahren, Diagnose einer idiopathischen PD durch einen Neurologen, Hoehn und Yahr Stadium I, II

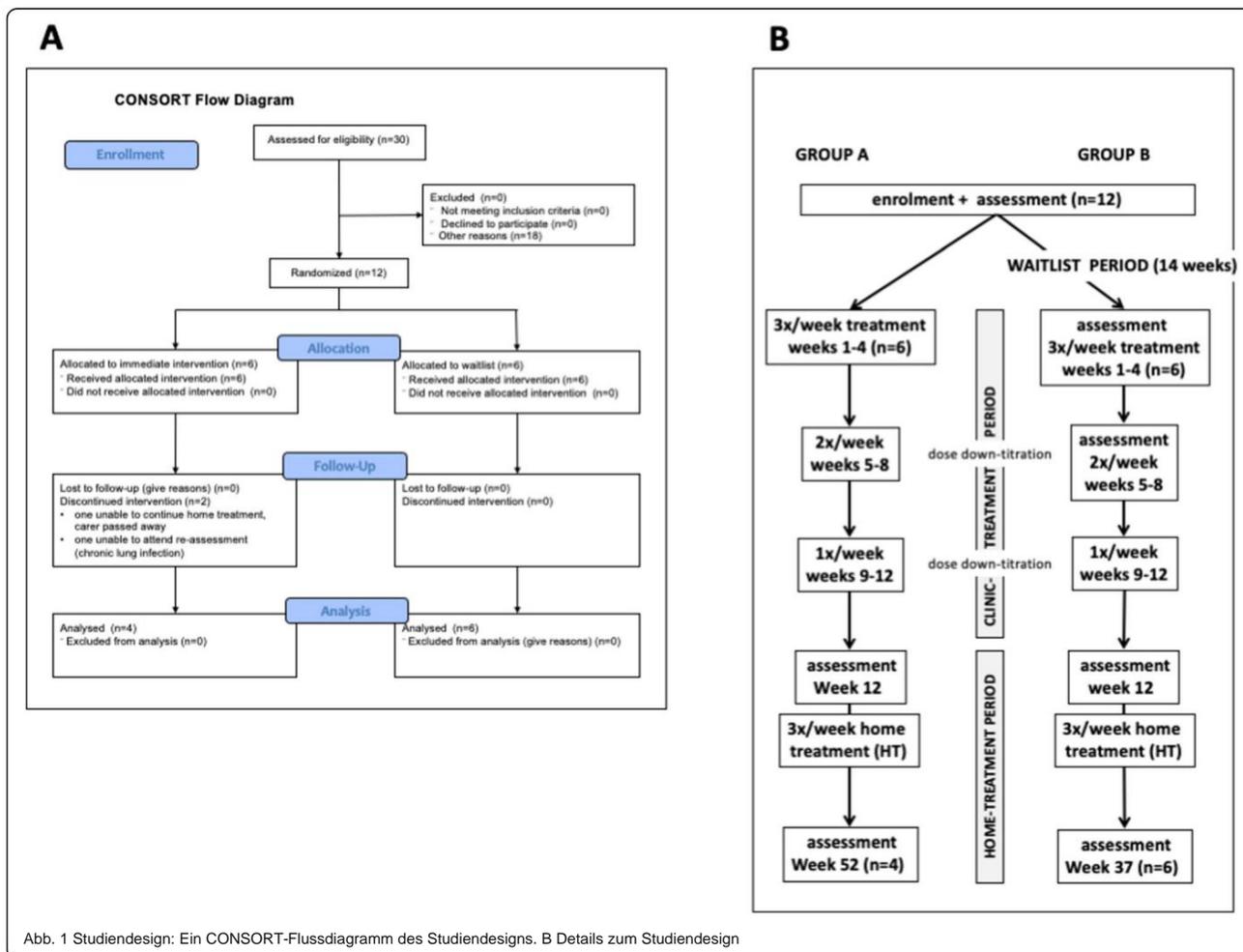


Abb. 1 Studiendesign: Ein CONSORT-Flussdiagramm des Studiendesigns. B Details zum Studiendesign

oder II und eine 6-monatige Vorgeschichte von stabilen Anti-PD-Medikamenten (falls genommen). Ausschlusskriterien waren: Unfähigkeit zur Selbstversorgung, a Punktzahl von weniger als 24 beim Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Test, jede psychotische Episode oder Suizidgedanken in den letzten 12 Monaten Co-Pathologien einschließlich unkontrolliert Herz-Kreislauf-Erkrankungen, schwere Gelenkerkrankungen oder Orthopädie Verletzungen, periphere Neuropathie, vaskuläre Verschlusszustände, schwere Muskel-Skelett-Beschwerden oder vestibuläre Erkrankungen und alle Zustände, die potenziell stören würden mit PBM-Behandlung wie strukturelle Hirnerkrankungen, Epilepsie oder die Verwendung von potenziell photosensibilisierenden Medikamenten (z. B. Imipramin, Hypericum, Phenothiazin, Lithium, Chloroquin, Hydrochlorothiazid, Tetracyclin).

Personen, die diese Kriterien erfüllten, reichten ein schriftliche Bewerbung. Die ersten 12 Bewerber wurden von einem Neurologen befragt und untersucht, der a MDS UPDRS-Bewertung, um die Eignung für die Aufnahme in die Studie sicherzustellen. Die Teilnehmer wurden eingeteilt Gruppen basierend auf der Reihenfolge der Anmeldung (Gruppe A zuerst 6; Gruppe B nachfolgende 6).

#### PBM-Behandlungsprotokoll

Das PBM wurde transkranial mit einem **Vie Light Neuro Gamma-Gerät** (4 LEDs, 240 Joule), intranasal mit einem **VieLight Gamma-Nasengerät** (1 LED, 15

Joule), transdermal in die C1/C2-Region des Halses und zum Abdomen mit einem Irradia MID 2.5 Lasergerät

(4 Laserdioden, 39,6 Joule) oder ein MIDCARE-Lasergerät (2 Dioden 39,6 Joule). Alle Teilnehmer erhielten das gleiche Gesamtenergiedosis aus der gesamten PBM-Behandlung die Studium. Die vollständigen PBM-Parameter sind in der ergänzenden Tabelle 1 angegeben. Das Behandlungsprotokoll verwendete LEDs und Laser der Klasse 1 ohne Schutzbrille.

Die Behandlung während der Klinik-Behandlungszeit war **3 Mal pro Woche** von einem registrierten Therapeuten verabreicht **für die Wochen 1 bis 4, reduziert auf zweimal pro Woche für die Wochen 5 bis 8 und weiter reduziert auf einmal pro Woche für die Wochen 9 bis 12** (Dosis-Down-Titration). Am Ende der 12-wöchigen Studienzeitraumteilnehmer wurden mit Behandlung versorgt Geräte, die denen der 12-wöchigen Behandlung entsprechen Zeitraum (Ergänzungstabelle 1). Teilnehmer und Betreuer erhielten eine 20-minütige Schulung in der Verwendung des Ausrüstung, die im Wesentlichen identisch mit dem Protokoll war die in den letzten 12 Wochen verwendet wurden. **Anschließend führten die Teilnehmer die PBM-Behandlung zu Hause (Heimbehandlungszeitraum) 3 Mal pro Woche selbst durch für weitere 40 Wochen (Gruppe A) oder 25 Wochen (Gruppe B)**. Die Einhaltung des Behandlungsprotokolls durch die Teilnehmer war von Betreuern überwacht und bei der Abschlussbeurteilung gemeldet.

#### Teilnehmerbewertung

##### Sicherheit

Alle Teilnehmer wurden auf mögliche Nebenwirkungen überwacht der PBM-Behandlung während der 12-wöchigen Klinik

Behandlungsdauer. Die Teilnehmer wurden darüber informiert, dass eine Minderheit von Menschen, die eine PBM-Therapie erhalten, davon betroffen sein kann geringfügige vorübergehende Nebenwirkungen wie Schwindel und/oder leichte Übelkeit innerhalb von 24 h. Die Teilnehmer wurden von befragt die Therapeuten bei der zweiten Behandlung und bei wöchentlich Behandlungen danach, um Nebenwirkungen zu erkennen und zu beurteilen. Teilnehmer und Betreuer wurden angewiesen, sich zu richten irgendwelche Bedenken oder wahrgenommenen Nebenwirkungen von der PBM-Behandlung an die Forscher oder Therapeuten während die Klinikbehandlung und die Heimbehandlungszeiträume. Teilnehmer und Betreuer berichteten bei der abschließenden Bewertung über Sicherheit und Nebenwirkungen.

##### Bewertung

Alle Teilnehmer wurden vor Beginn der Behandlung untersucht, nach 12 Behandlungswochen und nach der Heimbehandlung. Gruppe B wurde zuvor zusätzlich bewertet Wartelistenzeitraum und nach 4-wöchiger Behandlung (Abb. 1B).

##### Zielparameter

Der primäre Endpunkt (Tabelle 1) war TUG, a Maß für die funktionelle Mobilität (Gleichgewicht und Mobilität). Andere Ergebnismaße schlossen zusätzliche Tests von ein Mobilität (Stufentest, TUG motorisch, TUG kognitiv, Gehen Geschwindigkeit und Schrittlänge), Kognition, Feinmotorik und statisches Gleichgewicht. Alle Teilnehmer wurden bewertet (Abb. 1B) vor Beginn der Behandlung, nach der 12-wöchigen klinischen Behandlungsphase und nach der Heimbehandlungsphase (Gesamt-PBM-Behandlung von 52 Wochen für Gruppe A und 37 Wochen für Gruppe B). Gruppe B wurde zusätzlich bewertet bei Aufnahme in die Studie (14 Wochen vor der Behandlung begonnen) und nach 4-wöchiger Behandlung (vor der Dosis Abwärtstitration begonnen). Bewertungen mit Zeit waren gemessen mit Stoppuhr-Timern von 2 Gutachtern und der mittlere Zeit (Sekunden) wurde auf 2 Dezimalstellen aufgezeichnet.

##### statistische Analyse

Ergebnismessungen wurden für gepaarte Daten zwischen den Bewertungszeitpunkten unter Verwendung des Wilcoxon verglichen Signed Ranks Test, da die Stichprobengröße beurteilt wurde für ein komplexes statistisches Modell wie die Varianzanalyse (ANOVA) zu klein sein. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde durchgehend ohne Anpassung für mehrere verwendet Vergleiche wie eine Bonferroni-Korrektur, da die Die Reduzierung von Fehlern 1. Art wurde in diesem explorativen Proof-of-Concept als zweitrangig angesehen lernen. Zwei Teilnehmer aus Gruppe A wurden nach der häuslichen Behandlung nicht erneut untersucht; eine brach die Behandlung ab und eine hatte eine anhaltende Atemwegsinfektion Probleme. Änderungen der Ergebnismaße für einzelne Teilnehmer wurden unter Verwendung der minimalen klinisch bedeutsamen Differenz (MCID) mit der Änderung von an bewertet Ergebnismaß im Vergleich zu einer Grundlinie des Mittelwerts von alle 12 Teilnehmer, plus 7 Teilnehmer ab einer Sekunde

Tabelle 1 Ergebnismessungen, bewertet vor und nach der Behandlung mit PBM

Ergebnis messen	Prüfung	Bezeichnung	Referenz
<b>Primäre Ergebnismessung</b>			
Funktionell Mobilität	Timed up-and-go (TUG) Prüfung	Die Assessoren maßen die Zeit, die ein Teilnehmer brauchte, um von einem Stuhl aufzustehen, 3 m zu gehen und sich umzudrehen um eine Markierung herum, kehre zurück und setze dich hin	[30]
<b>Sekundäre Ergebnismessungen</b>			
Mobilität TUG-Motor		Wie beim TUG, außer dass der Teilnehmer einen Becher Wasser trug. Wie beim TUG, außer	[30]
	TUG kognitiv	dass der Teilnehmer gebeten wurde, von 40 in Zwischenschritten rückwärts zu zählen. Die Teilnehmer gingen eine 10-m-	[30]
	10-m-Gehtest (10MWT) Geschwindigkeit	Strecke. Nach dem Gehen von 2 m maßen die Gutachter die benötigte Zeit 6 m weiter gehen	[31]
	10 MWT Schrittlänge	Während des 10MWT zählten die Assessoren auch die Anzahl der Schritte, die gemacht wurden, um 6 m zu gehen.	[31]
Dynamisch Gleichgewicht	Stufentest	Die Teilnehmer standen mit geschlossenen Füßen, 10 cm von einer 10 cm hohen Stufe entfernt. Gutachter zählten die wie oft ein Teilnehmer seinen Fuß innerhalb von 15 s wiederholt auf die Stufe gestellt hat. Beide Beine wurden getestet	[32]
Erkenntnis	Montreal Kognitiv Bewertung (MoCA)	Der Teilnehmer hat die MoCA-Testversion 8.1 ( <a href="http://www.mocatest.org">www.mocatest.org</a> ) abgeschlossen, die von erzielt wurde ein Gutachter	[33]
Guter Motor Fähigkeiten	Spiraltest	Gutachter zeichneten die Zeit auf, die es dauerte, zwischen den Linien eines gedruckten Archimedischen Zeichens zu zeichnen Spiral. Eine Zeitstrafe von 3 s und 5 s wurde für das Berühren einer Linie oder das Überqueren einer Linie vergeben bzw. Dominante Hand wurde getestet	[34]
	Peg-Test mit neun Löchern (NHPT)	Die Gutachter zeichneten die Zeit auf, die benötigt wurde, um 9 Pegs in die Löcher zu setzen und die Pegs dann wieder einzusetzen Reservoir. Beide Hände wurden getestet	[35]
	Mikrographie	Die Teilnehmer wurden gebeten, bei jeder Bewertung denselben Satz zu schreiben. Das Gebiet u Der Umfang jedes Wortes wurde mit der Software Image J gemessen	
Statisch Gleichgewicht	Tandemstellung (TS)	Assessoren notierten die Zeit, die ein Teilnehmer mit einem Fuß vor dem stehen konnte andere (von der Ferse bis zu den Zehen) mit geschlossenen Augen, bis der Teilnehmer die Augen öffnete, ein Schritt war genommen, oder der Teilnehmer stützte sich mit einer Hand ab. Die Bewertung wurde beendet bei 30 s. Beide Beine wurden getestet	[36]
	Einbeinstand (SLS)	Die Assessoren zeichneten die Zeit auf, die ein Teilnehmer mit einem erhobenen Fuß in der Luft stehen konnte mit geschlossenen Augen, bis der Teilnehmer die Augen öffnete, ein Schritt gemacht wurde oder der Teilnehmer benutzten eine Hand, um sich abzustützen. Die Bewertung wurde nach 30 s beendet. Beide Beine waren geprüft	[36]

### parallele Proof-of-Concept-Studie (Ergänzungstabelle 2).

Es wurde davon ausgegangen, dass ein Teilnehmer einen MCID erreicht hatte Verbesserung, wenn sich das Ergebnismaß um mehr verbesserte als ½ Standardabweichung über der Grundlinie [37]. Größere Veränderungen wurden als 1 und 2 Standardabweichungen über dem Ausgangswert quantifiziert.

### Ergebnisse

#### Teilnehmer

Die Teilnehmer wurden im Januar in die Studie aufgenommen 2019 und bestand aus 7 Hündinnen und 5 Rüden, mit einem Durchschnittsalter von 67,6 Jahren und mit einem Hoehn und Yahr Stadium zwischen 1 und 3 (Tabelle 2). Gruppe A (sofortiger Behandlungsbeginn) bestand aus 4 Männchen und 2 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 71,3 Jahren, davon 5 (42 %) waren Rechtshänder, und alle hatten einen Beginn auf der linken Seite von PD (Tabelle 2). Gruppe B (Wartelistengruppe) bestand 5 Frauen und ein Mann mit einem Durchschnittsalter von 63,8 Jahre, davon 5 (42 %) Rechtshänder und 3 (25 %) waren linksseitiger Beginn der PD.

### Sicherheit und Compliance

Es bestanden keine nachteiligen Nebenwirkungen oder Sicherheitsbedenken von der PBM-Behandlung durch den Therapeuten, Teilnehmer oder Betreuer zur Verwendung gemeldet Therapie während der gesamten klinischen Behandlung und Behandlungszeiten zu Hause. Ein Teilnehmer (A2) litt wiederholt unter Atemwegsinfektionen Behandlungszeitraum zu Hause und war nicht in der Lage Diesen Teil der Studie und die Bewertung abschließen und eine zweite Teilnehmerin erhielt eine Chemotherapie gegen Brustkrebs, setzte die aber fort lernen. Beides wurde nicht als Nebenwirkung der PBM-Behandlung angesehen Protokoll. Zehn von 12 Teilnehmern absolvierten die Heimbehandlungszeitraum der Studie; A2 nicht aufgrund wiederholter Infektionen der Atemwege abgeschlossen und die Betreuerin von A3 starb und sie konnte das Behandlungsprotokoll nicht abschließen. Kein Teilnehmer meldete eine wesentliche Veränderung seiner PD Medikamente.

Tabelle 2 Zusammenfassung der demografischen Merkmale der Teilnehmer

	Sex	Hoehn & Yahr-Bühne	MDS UPDRS-Score	MDS UPDRS motorischer Score	Dominante Hand	Betroffene Seite
A1	M	2	89	31	R	L
A2	F	2	31	13	R	L
A3	F	3	57	37	R	L
A4	M	2	52	23	R	L
A5	M	2	53	15	R	L
A6	M	1	36	15	L	L
B1	F	2	53	23	R	L
B2	F	2	70	49	R	L
B3	F	2	42	19	R	R
B4	M	1	29	18	R	L
B5	F	2	36	20	L	R
B6	F	2	67	17	R	R

## Gruppierte Ergebnisse

Die vollständigen Daten zu Ergebnismessungen sind als ergänzende Tabelle 3 verfügbar. Die Teilnehmer zeigten Verbesserungen bei den Ergebnismessungen (Tabelle 3) nach der PBM-Therapie für bis zu 52 Wochen. Eine statistisch signifikante Verbesserung

(Wilcoxon Signed Ranks Test) wurde während des klinischen Behandlungszeitraums im primären Ergebnismaß von beobachtet TUG und eine weitere Verbesserung traten während des Zeitraums der Heimbehandlung auf. Das sekundäre Ergebnis misst das zeigte deutliche Verbesserungen gegenüber der Klinik

Tabelle 3 Mediane (Quartilsbereiche) der Ergebnismessungen bei der Aufnahme (vor der PBM-Behandlung) und nach der PBM-Behandlung für beide Gruppen

	Bei der Immatrikulation (n = 12)	Nach 12 Wochen klinischer Behandlung (n = 12)	Nach 25 oder 40 Wochen Heimbehandlung (n = 10)
<b>Mobilitätstests</b>			
10 MWT Gehgeschwindigkeit (m/s)	1,12 (0,29)	1,70 (0,35)**	1,74 (0,41)
10 MWT Schrittlänge (m)	0,52 (0,06)	0,67 (0,11)**	0,75 (0,06)
SCHLEPPER (s)	8,0 (1,6)	7,1 (1,3)**	6,58 (1,9)**
TUG-Motor (en)	8,6 (3,2)	7,6 (2,0)**	10,4 (2,5)*
TUG kognitiv (en)	10,4 (2,5)	6,9 (2,3)**	9,5 (5,1)**
<b>Dynamischer Gleichgewichtstest</b>			
Stufentest - betroffenes Bein (n)	12,0 (5,0)	16,5 (4,5)**	17,5 (5,3)**
Stufentest - nicht betroffenes Bein (n)	12,0 (2,0)	15,5 (4,8)**	19,5 (6,3)**
<b>Kognitionstest</b>			
MoCA	26 (3,0)	28 (2,0)**	29,9 (1,0)**
<b>Feinmotorik-Tests</b>			
NHPT - betroffene Hand(en)	22,8 (4,0)	27,5 (7,5)	23,9 (7,0)
NHPT - nicht betroffene Hand(en)	23,3 (6,0)	24,0 (7,2)	23,2 (6,2)
Spiraltest - dominante Hand (s)	30,9 (11,0)	27,3 (10,6)**	23,4 (9,3)* n = 11
<b>Statische Gleichgewichtstests</b>			
TS betroffenes Bein hinten (s)	2,0 (6,50)	5,8 (17,00)*	3,9 (26,6) n = 9
TS nicht betroffenes Bein hinten (s)	1,5 (4,75)	2,75 (19,08)	3,9 (26,8) n = 9
SLS-betroffenes Bein angehoben (s)	2,0 (4,5)	0,8 (3,3)	4,5 (2,8) n = 6
SLS nicht betroffenes Bein angehoben (s)	1,5 (2,0)	1,4 (3,4)	24,5 (21,5) n = 6

Signifikante Verbesserung der Ergebnismessung im Vergleich zu vor der PBM-Behandlung - \* p < 0,05 \*\* p < 0,01

10 MWT 10-m-Gehetest, TUG Timed Up-and-Go, MoCA Montreal Cognitive Assessment, NHPT Neun-Loch-Peg-Test, TS-Tandem-Haltung (Augen geschlossen), SLS-Einzelbein Haltung (Augen geschlossen)

Der Behandlungszeitraum umfasste andere Mobilitätstests (TUG motorisch, TUG kognitiv, 10 MWT Gehgeschwindigkeit und Schrittlänge), Gleichgewichtstests (Schritttest, TS-Test mit betroffenem Bein hinten), Kognition (MoCA) und Feinmotorik Fertigkeit (Spiraltest). Der Stufentest und die MoCA-Maßnahmen blieb deutlich über dem Ausgangswert nach dem verbessert Zeitraum der selbstverbreichten Behandlung zu Hause (Tabelle 4). Kein Ergebnismaß zeigte einen signifikanten Rückgang über Behandlungsdauer, obwohl es eine nicht signifikante Verlängerung der medianen Zeit bis zum Abschluss der Behandlung gab NHPT.

Für Gruppe B gab es während des Wartelistenzeitraums eine Verbesserung bei vielen Ergebnismessungen (Tabelle 4). was für Gehgeschwindigkeit und TUG signifikant war. Ein Teil von NHPT verbesserten sich die verbesserten Ergebnisse weiter nach Beginn der PBM-Behandlung. Für Schrittgeschwindigkeit, TUG, Kognitive TUG- und Tandem-Balance (mit betroffenem Fuß zurück) waren dies deutliche Verbesserungen. Eine Dosis-Down-Titration nach Woche 4 führte zu einer Reduktion vieler die Verbesserungen der Teilnehmer der Gruppe B (Tabelle 4), vor allem TS mit dem betroffenen Beinrücken. Trotz der Dosisreduktion über 8 Wochen verbesserten sich einige Ergebnisparameter weiter (insbesondere die Kognition und der Stufentest. Die Verbesserungen in der Mobilität,

Wahrnehmung und Spiraltest, die in Woche 4 erreicht wurden, wurden bis zur Beurteilung in Woche 12 aufrechterhalten.

Es gab keine signifikante Veränderung in der Handschrift der Teilnehmer und der Fläche und dem Umfang der Wörter dazwischen die drei Bewertungszeiten in jeder Gruppe (Abb. 2). Das Ergebnisse für einen Teilnehmer waren unvollständig und konnten nicht in die Analyse einbezogen werden.

#### Individuelle Daten

Änderungen an den Ergebnismessungen einzelner Teilnehmer sind als Heatmaps (Abb. 3) dargestellt, um Veränderungen darzustellen Grundlinie. Mehrere Ergebnismessungen verbesserten sich für alle Teilnehmer über den 12-wöchigen Klinikbehandlungszeitraum (Abb. 3a), von denen viele gleichwertig oder besser waren als eine MCID. Bei allen Teilnehmern hielten die Verbesserungen während der Heimbehandlungsphase an (Abb. 3b). Gehgeschwindigkeit, TUG, Schritttest, der MoCA und die Spirale Prüfung. Einige Ergebnismessungen, wie z. B. MoCA, wurden fortgesetzt sich während der Heimbehandlungsphase zu verbessern. Das Mindeste verbesserte Ergebnismaße waren der NHPT und statisch Gleichgewicht (TS und SLS).

Teilnehmer der Gruppe B zeigten eine Verbesserung in 64 von die 90 Ergebnismessungen, die während des Wartelistenzeitraums bewertet wurden (Abb. 3c). Nach Behandlungsbeginn 51 davon

**Tabelle 4 Mediane (Quartilsbereiche) der Ergebnismessungen vor und nach PBM-Behandlung für Gruppe B (n = 6)**

	Bei der Einschreibung	Vor der PBM-Behandlung	Nach 4 Wochen PBM-Behandlung	Nach 12 Wochen PBM-Behandlung
<b>Mobilitätstests</b>				
10 MWT Gehgeschwindigkeit (m/s)	1,21 (0,24)	1,82 (0,30)*	1,94 (0,28)*	1,93 (0,27)
10 MWT Schrittlänge (m)	0,52 (0,09)	0,67 (0,11)	0,71 (0,08)	0,70 (0,08)
SCHLEPPER (s)	7,9 (1,6)	7,4 (1,4)*	6,6 (0,8)*	6,9 (1,1)
TUG-Motor (en)	8,6 (1,2)	8,2 (1,4)	7,1 (0,7)	6,9 (1,4)
TUG kognitiv (en)	9,6 (1,8)	7,5 (1,1)	7,0 (1,3)*	6,8 (1,3)
<b>Dynamischer Gleichgewichtstest</b>				
Stufentest - betroffenes Bein (n)	10,0 (4,3)	14,0 (2,0)*	15,0 (2,3)	15,5 (4,0)
Stufentest - nicht betroffenes Bein (n)	11,5 (1,8)	12,5 (3,3)	15,0 (2,3)	16,0 (5,0)
<b>Kognitionstest</b>				
MoCA	26,0 (2,3)	27,5 (2,5)	28,0 (1,5)	29,0 (1,5)
<b>Feinmotorik-Tests</b>				
NHPT - betroffene Hand(en)	24,6 (6,3)	22,5 (7,0)	24,0 (4,1)	26,0 (9,7)
NHPT - nicht betroffene Hand(en)	22,1 (2,1)	25,4 (7,2)	23,9 (4,7)	24,0 (6,9)
Spiraltest - dominante Hand(en)	35,2 (4,4)	33,9 (10,9)	27,3 (10,6)	29,0 (6,2)
<b>Statische Gleichgewichtstests</b>				
TS betroffenes Bein hinten (s)	2,0 (3,0)	5,6 (6,2)	19,5 (24,2)*	5,8 (10,6)
TS nicht betroffenes Bein hinten (s)	1,0 (3,0)	4,2 (7,0)	3,2 (20,3)	2,3 (13,6)
SLS-betroffenes Bein angehoben (s)	1,5 (1,8)	1,6 (1,0)	1,2 (1,2)	0,8 (4,5)
SLS nicht betroffenes Bein angehoben (s)	1,0 (0,8)	2,1 (1,8)	0,1 (1,2)	0,9 (4,8)

Signifikante Verbesserung der Ergebnismessung - \* p < 0,05

10-Meter-Gehtest mit 10 MWT, TUG mit Zeitmessung, MoCA Montreal Cognitive Assessment, NHPT-Neun-Loch-Peg-Test, TS-Tandem-Haltung (Augen geschlossen), SLS-Einzelbein Haltung (Augen geschlossen)

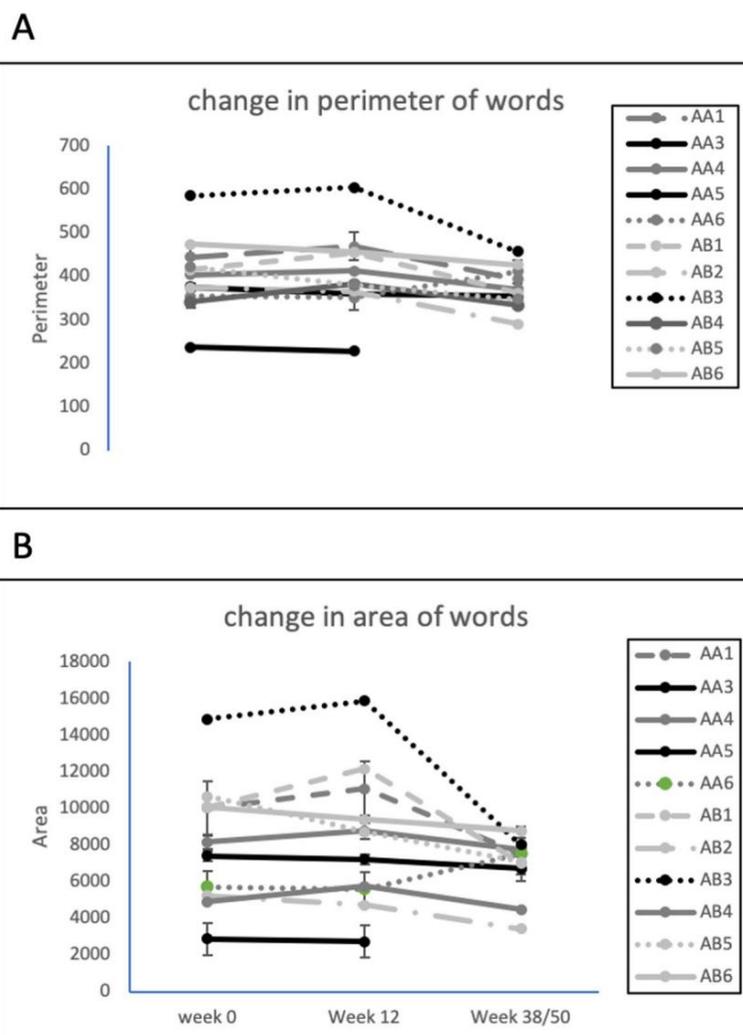


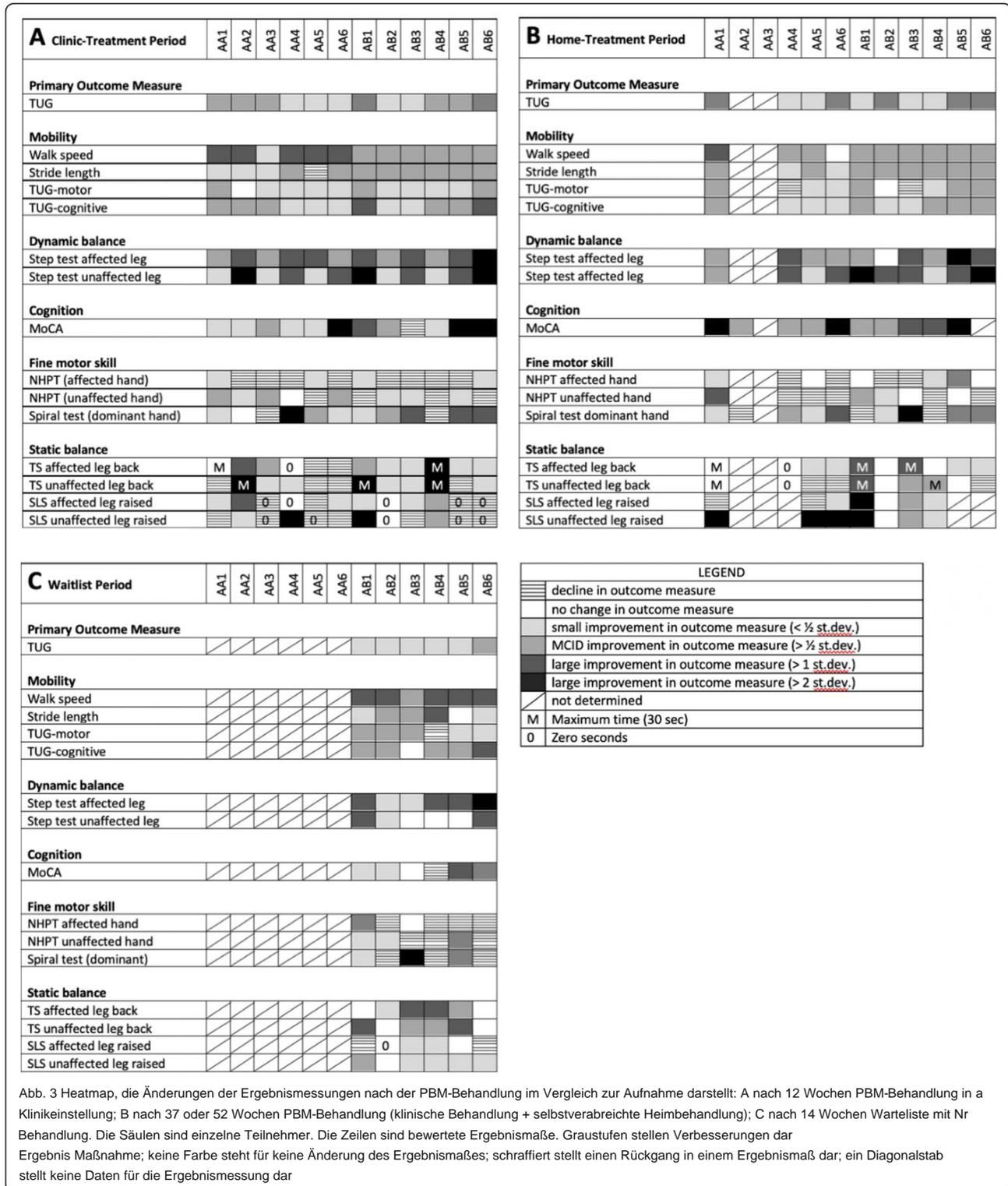
Abb. 2 Veränderungen der Mikrographien der Teilnehmer über den Behandlungszeitraum der Photobiomodulation. A – Umfang der Wörter; B – Bereich der Wörter. Gruppe A: n = 5, P = 0,95, F = 0,05; Gruppe B: n = 6, P = 0,24, F = 1,6

64 Ergebnismessungen zeigten eine weitere Verbesserung (at die 4-wöchige Bewertung), während 9 ablehnten. Die am wenigsten sichtbare Besserung nach Beginn der Behandlung war in TS (Tabelle 4), was auch das Ergebnismaß war zeigten den größten Rückgang nach Dosisreduktion (12-wöchige Bewertung).

Die Bewertung der Ergebnismessung wurde durch die individuellen Umstände der Teilnehmer beeinflusst. Zusätzlich zu die Krebstherapie eines Teilnehmers und der Atemwege Infektionen eines zweiten, der Partner eines dritten Teilnehmers während der Studie verstorben und der Teilnehmer war nicht in der Lage, die selbstverabreichte Behandlung zu Hause abzuschließen Protokoll und der Betreuer eines vierten Teilnehmers zog sich zurück aus ihrer häuslichen Beziehung während der Klinikbehandlungszeit.

## Diskussion

Wir haben gezeigt, dass die PBM-Behandlung eine Reihe klinischer Anzeichen der Parkinson-Krankheit verbessern kann, einschließlich des primären Ergebnismaßes von TUG, das bewertet die funktionelle Mobilität und auch andere mobilitätsbezogene Anzeichen, einige Feinmotorik und Kognition. Diese die Verbesserungen hielten bei fortgesetzter PBM-Behandlung bis zu einem Jahr an. Wichtig ist, dass es über ein Jahr keinen signifikanten Rückgang bei irgendeiner Ergebnismessung gab, obwohl es kleine (nicht signifikante) Rückgänge gab der NHPT und in der Mikrographie. Zum Besten von uns Wissen, das die hier beschriebene Studie darstellt erste klinische Studie bei PD-Patienten mit PBM-Behandlung eine Kombination von anatomischen Zielen, obwohl mehrere kleine Studien und Fallstudien mit transkranieller PBM für



PD laufen derzeit mit [27–29]. Obwohl die Die hier berichtete Studie war nicht ausreichend aussagekräftig, um unwiderlegbare Veränderungen der klinischen Anzeichen von PD zu erkennen, die Ergebnisse bauen auf Ergebnissen aus Tierversuchen auf demonstrieren die potenzielle klinische Relevanz des PBM

Behandlung zur Linderung der klinischen Anzeichen von PD. Wichtig die behandlung warf keine sicherheitsbedenken auf und die teilnehmer berichteten von keinen nachteiligen nebenwirkungen, was dies bestätigte Sicherheit von PBM, wie in zahlreichen anderen Studien zur PBM-Behandlung gezeigt wurde.

PD ist derzeit nicht heilbar und es gibt nur wenige Möglichkeiten, dies zu tun. Anhalten oder Verlangsamen der Anzeichen und Symptome der Krankheit und Die Behandlung basiert also auf der Linderung der Symptome. Das Gold Standardbehandlung ist die Substitution mit Dopamin. Levodopa, kombiniert mit Carbidopa zur Vorbeugung von Frühgeburten Umwandlung in Dopamin. Diese können motorische Symptome verbessern, aber auch nachteilige Nebenwirkungen wie Dyskinesie und Übelkeit verursachen und mit der Zeit weniger wirksam sein.

Andere klinisch nützliche Medikamente für motorische Symptome umfassen Dopaminagonisten, Mutterkorn, MAO-B-Hemmer, Anticholinergika und Adenosinagonisten, die verwendet werden können allein oder als Zusatztherapie [5]. Denn die Zeichen und Die Symptome der Parkinson-Krankheit sind vielfältig, die pharmakologische Behandlung des Symptommengemisches ist oft herausfordernd erfordert einen Cocktail pharmakologischer Interventionen [38], abhängig von den individuellen Patientenbedürfnissen [39, 40].

Jüngste evidenzbasierte Überprüfung der Behandlungsoptionen für motorische und nicht-motorische Anzeichen und Symptome von PD, beauftragt für die Internationale Parkinson und Die Movement Disorder Society [5, 41] kam zu dem Schluss, dass dort sind nur wenige nicht-pharmazeutische Optionen zur Motorsteuerung Symptome. Dazu gehören Bewegung und Physiotherapie gemeinsame Interventionen, die klinisch nützlich sind, während Nahrungsergänzungsmittel (z. B. Coenzym Q10, Kreatin, Vitamin D), fehlen klinische Beweise, obwohl sie bei Parkinson-Betroffenen beliebt sind [5]. Die Tiefenhirnstimulation ist eine etablierte Operationstechnik, die einige motorische Symptome kontrolliert (Steifheit, Zittern) und kann die Lebensqualität verbessern, aber Wie jede Operation birgt sie ein gewisses Risiko [42]. Für Nicht-Motor Symptome, wurde der Schluss gezogen, dass „keine klinisch sinnvollen Interventionen zur Behandlung von kognitiven Beeinträchtigungen auf Nicht-Demenz-Niveau identifiziert wurden.“ obwohl es waren einige pharmakologische Optionen für Demenz [41]. EIN Zahl der neuen Interventionen für PD sind derzeit in Untersuchung, einschließlich hochintensivem fokussiertem Ultraschall [43], Immuntherapie [44] und Stammzellen Zelltherapie [45]. Die aktuelle Studie liefert frühe klinische Beweise dafür, dass PBM das Potenzial hat, eine wirksame Behandlung zu sein, die die traditionelle Pharmakotherapie ergänzt Physiotherapie bei der Behandlung der klinischen Symptome von PD.

Der primäre Endpunkt der Studie war die funktionelle Mobilität, gemessen mit TUG. Nicht nur das Ergebnismessung deutlich verbessert nach dem 12-einwöchige Klinikbehandlung und die Heimbehandlung Zeitraum, aber alle Teilnehmer zeigten diese Verbesserung. Motorische Symptome von PD haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität von Parkinson-Betroffenen [46] und sind komplex, da sie eine Kombination aus Mobilität, Gleichgewicht und Kognition sind. Alle Mobilitätsmaße wurden bei allen Teilnehmern verbessert, mit signifikanten Verbesserungen in der Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge, Stufentest und TUG-Tests im gesamten Klinikbehandlung und Heimbehandlungsperioden. Beide 10MWT und die drei TUG-Tests sind für PD validiert

[31, 47], zeigen eine gute Zuverlässigkeit und ein gutes Verhältnis zu Mobilität, Sturzrisiko und Krankheitsverlauf [48]. Ein erhöhtes Sturzrisiko hängt auch mit dem Gleichgewichtsverlust, der Schwere der Parkinson-Erkrankung und früheren Stürzen zusammen [49]. Obwohl die Stufentest wurde ursprünglich für Schlaganfallpatienten und entwickelt enthält eine Komponente der körperlichen Leistungsfähigkeit, es ist einfach zu durchzuführen und hat einen gewissen Nutzen für PD-Patienten gefunden [36, 50]. Teilnehmer an der aktuellen Studie zeigten signifikant Verbesserung im Stufentest, wobei Verbesserungen sind während der häuslichen Behandlungsphase beibehalten. Auf der Andererseits waren die TS- und SLS-Tests des statischen Gleichgewichts, obwohl sie mit PBM etwas verbessert wurden, ebenfalls die am empfindlichsten auf Dosis-Down-Titration. Mobilitätsstörungen hängen auch mit Kognition und der Fähigkeit zusammen, sensorische Informationen und motorische Planung zu integrieren [ 51]. demonstriert durch Dual-Task-Schlepper (Schleppmotor und TUG kognitiv) bei PD [52]. Eine Verbesserung dieser Ergebnismaße hat das Potenzial, sich positiv auf die zu auswirken Mobilität von Personen mit PD und verringern so das Risiko von Stürze.

Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis der Studie war die Verbesserung der Kognition, wie vom MoCA bewertet, insbesondere wenn man bedenkt, dass bis zu 80 % der Parkinson-Patienten entwickeln Demenz innerhalb von 15–20 Jahren nach Beginn [53]. Das MoCA gilt als geeignetes kognitives Bewertungsscreening Werkzeug in PD [54] und hat eine ausgezeichnete Test-Retest-Zuverlässigkeit ohne signifikante Lerneffekte, selbst wenn sie verwendet werden innerhalb von 1 Monat ([www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)). Unterstützung der Die MoCA-Ergebnisse waren anekdotische Kommentare der Studie Teilnehmer und Betreuer, die Verbesserungen bemerkten in Stimmung, Engagement und Sozialisation (Daten nicht gezeigt). Es gab eine Reihe von früheren Berichten über eine verbesserte Wahrnehmung unter Verwendung von transkranieller PBM [55–57], oft in Verbindung mit intranasalem PBM [58], einschließlich der In der aktuellen Studie verwendetes **VieLight-Gerät** [59].

MDS UPDRS wurde nicht zur Bewertung der Ergebnisse dieser Studie verwendet, da der beratende Neurologe in verschiedenen Stadien der Studie nicht verfügbar war. Während der MDS UPDRS ist als „Goldstandard“ anerkannt für die PD-Diagnose kann es an der dafür erforderlichen Empfindlichkeit fehlen Veränderungen der Anzeichen und Symptome im Frühstadium der Parkinson-Krankheit erkennen und deren Verlauf [60–62], insbesondere für funktionelle Leistung [63] und Kognition [64]. Es bleibt zu sein ob der UPDRS geeignet wäre, die beobachteten Verbesserungen der klinischen Anzeichen von PD zu erkennen mit PBM-Behandlung in der aktuellen Studie.

Viele der Teilnehmer verbesserten sich in mehreren Ergebnismessungen, gemessen an der Verbesserung über ein MCID-Wert. MCID wird als Verbesserung interpretiert das für einzelne Teilnehmer relevant ist [65] und als „kleinster Unterschied in der Punktzahl in der Domäne“ vorgeschlagen wird von Interesse, die von Patienten als vorteilhaft empfunden werden was Mandat wäre, in Ermangelung von lästigen Nebenwirkungen und übermäßige Kosten, eine Änderung des Patienten

Verwaltung“ [66]. Die Verwendung einer halben Standardabweichung als einfaches Maß für MCID, wie von Norman vorgeschlagen et al. [37] ist nicht allgemein akzeptiert [67] und seine Verwendung in Unsere Studie mit ihrer geringen Teilnehmerzahl hat eine höhere Standardabweichung ergeben mit einer größeren Kohorte zu erwarten, was zu Ungenauigkeiten führt beim Erfassen einer MCID-Änderung, mit einer MCID-Änderung schwieriger zu erreichen, und eine Unterschätzung der Teilnehmerzahlen, die eine deutliche Verbesserung zeigen. Dies zeigt sich am deutlichsten in den Maßen von Statische Bilanz (TS und SLS), wobei die hohe Varianz dazu führte, dass nur wenige Teilnehmer einen MCID erreichten einige wesentliche Verbesserungen. Obwohl weniger als ideal, die Kategorisierung von Verbesserungen der klinischen Symptome als MCID bietet einen konsistenten, wenn auch hohen Benchmark an denen Verbesserungen gemessen werden können. Zu einem Zeitpunkt Die Verbraucherperspektive wird dabei als zwingend angesehen klinische Forschung, vor allem bei einer Krankheit mit so unterschiedlichen Symptome wie PD, zukünftige Studien mit einem Maß für MCID würde sich idealerweise auf die Wahrnehmungen der Teilnehmer beziehen, was sie selbst für „wichtig“ halten Unterschied“ zu ihren eigenen klinischen Anzeichen und Symptomen.

Es war offensichtlich, dass es erhebliche Schwankungen gab unter den Teilnehmern als Reaktion auf die PBM-Behandlung, Dies ist in diesem frühen Stadium der klinischen Studie wichtig zu berücksichtigen. Während alle Teilnehmer eine Verbesserung zeigten bei mehreren klinischen Zeichen die Anzahl und das spezifische Zeichen, sowie das Ausmaß der Verbesserung variierte zwischen ihnen Teilnehmer. Viele Teilnehmer zeigten eine Verbesserung nach PBM-Behandlung für eine Reihe von Ergebnismessungen (z. B. A1, A4, B1, B2, B5, B6), während einige Teilnehmer zeigten eine Verbesserung bei weniger Ergebnismessungen (z. B. A5). Dies ist aufgrund der Variabilität von nicht unerwartet Anzeichen und Symptome bei Parkinson-Patienten und die Heterogenität dieser kleinen Teilnehmergruppe. Die Schwankungen im individuellen Ansprechen auf die PBM-Behandlung können ebenfalls darauf zurückzuführen sein auf individuelle Reaktionen auf Licht im Allgemeinen und auf PBM im Allgemeinen insbesondere [68]. Eine Reihe von persönlichen und unvermeidlichen Umstände können auch die Durchführung von Beurteilungen nach der klinischen Behandlung negativ beeinflusst haben

Behandlungszeiten zu Hause. Zukünftige Studien müssen dauern Berücksichtigung der Variabilität in der Symptomologie von PD Teilnehmer und schreiben Sie eine ausreichende Anzahl in die Studie ein statistische Aussagekraft zum Nachweis von Verbesserungen zu gewährleisten bei klinischen Anzeichen und Symptomen.

Das bemerkenswerteste Einzelergebnis war die anhaltende Verbesserung einiger Ergebnismaße für bis zu einem Jahr bei fortgesetzter Selbstverabreichung Behandlung zu Hause. In der Tat sind einige Ergebnismaße, wie z da sich das MoCA während der häuslichen Behandlung weiter verbesserte und nur wenige der Ergebnismessungen in diesem Zeitraum abnahmen. Als neurodegenerative Erkrankung bei der die motorischen und nicht-motorischen Funktionen allmählich abnehmen würden, die Verbesserung mit PBM

Behandlung bei einigen der klinischen Anzeichen von PD und der Die Erhaltung dieser Verbesserung im Laufe der Zeit ist klinisch relevant und längerfristig einer weiteren Validierung würdig Versuche. Längerfristige Behandlung auch in der häuslichen Umgebung scheint eine praktische und kostengünstige Strategie zu sein, mit die Behandlung, die der Teilnehmer mit oder ohne Hilfe einer Pflegekraft durchführt. Ein zweites bemerkenswertes Ergebnis war die Verringerung der Verbesserung mit Heruntertitration von die PBM-Dosis, was zu einer Umkehrung von einigen führte die deutlichsten Verbesserungen in Woche 4 (wie TS). Dosis-Down-Titration ist eine gängige Strategie in der PBM-Therapie, entwickelt von Chow (persönliche Mitteilung) unter anderem basierend auf Protokollen zur Schmerzinderung [69]. Diese Strategie kann Aufschluss über die effektivste Dosis geben von PBM und ob die Therapie reduziert werden kann oder zurückgezogen, wie es bei der Schmerzbehandlung der Fall ist und Wundheilung mit PBM. Die Umkehrung der Verbesserungen mit Dosis-Down-Titration deutet darauf hin, dass die PBM Die Behandlung muss auf einem angemessenen Niveau gehalten werden dass das Dosierungsschema für die Maximierung des Behandlungserfolgs von zentraler Bedeutung ist. Diese Beobachtung informierte über die Dosis Schema der Heimbehandlung (3 mal pro Woche). Trotz der Verringerung der Besserung nach Woche 4 blieben die Ergebnismessungen signifikant verbessert Basislinie für die meisten Ergebnismessungen während die 12-wöchige klinische Behandlungsperiode.

Mikrographie ist ein häufiges und oft frühes Anzeichen von PD und können sich mit anderen Anzeichen und Symptomen von PD überschneiden [70]. Es gab keine signifikante Änderung bei den Teilnehmern Handschrift während der PBM-Behandlungszeit, die könnte eher auf eine Stabilisierung hindeuten als auf die erwartete Rückgang der Mikrographien der Teilnehmer. Die Stabilisierung der Handschrift wurde auch in einer Fallserie unter Verwendung festgestellt transkranielle PBM [28], wobei 6 von 6 PD-Teilnehmern keinen Rückgang über 24 Monate zeigten. Dopaminerge Therapie und Tiefenhirnstimulation verlangsamten sich nicht der Rückgang der Schriftgröße [71].

Der Placebo-Effekt kann in klinischen Studien ausgeprägt sein und ist in der PD-Therapie bekannt [72]. Die aktuelle Studie hatte keinen Placebo-Arm, um den Placebo-Effekt zu quantifizieren, aber der damit verbundene Hawthorne-Effekt konnte bewertet werden. Der Hawthorne-Effekt kann als Reaktion auf die Teilnahme an Forschungsarbeiten oder die Beobachtung während einer Studie auftreten [73, 74] und wurde als Störfaktor für die Ergebnisse erkannt B. in klinischen Studien zu PD [75], wie z. B. der Bewertung des Gangs (wenn auch nicht signifikant) davon betroffen sein, ob der Teilnehmer wurde offen oder verdeckt beobachtet [76]. Der Hawthorne-Effekt scheint vergänglich zu sein kurzlebig während der Behandlungsdauer [75] und viel um 3 Monate verringert [77]. In der aktuellen Studie wird die Teilnehmer auf der Warteliste (Gruppe B) zeigten eine Verbesserung der Ergebnismessungen vor Beginn der Behandlung mit Einige dieser Verbesserungen reichen aus, um sich zu qualifizieren als MCID, wodurch eine Messbarkeit demonstriert wird

Weißdorn-Effekt. Die andere Möglichkeit ist, dass sich die Teilnehmer durch einen Übungseffekt mit dem verbessert haben wiederholte Bewertungen. Es ist zwar möglich, aber unwahrscheinlich die Verbesserung während der 14 Wochen vollständig erklären Zeitraum zwischen Aufnahme und Behandlung. Ein Übungseffekt für eine spätere Verbesserung bei der 4-wöchigen Beurteilung nach Behandlungsbeginn kann nicht vollständig ausgeschlossen werden und ist ein potenzieller Confounder für diese Einschätzung. PD Es wurde gezeigt, dass Patienten eine verminderte Fähigkeit haben für das motorische Lernen und erfordern im Vergleich zu jüngeren mehr Übungseinheiten für gleichgewichtsbezogene Aufgaben gesunde Kontrollen [78].

Während ein Placebo, Hawthorne oder ein Übungseffekt als der einzige Erklärung für alle in dieser Studie festgestellten Verbesserungen nicht ganz ausgeschlossen werden kann, erscheint es eher unwahrscheinlich. Die meisten Ergebnismessungen zeigten nach Beginn der Behandlung eine anhaltende und beschleunigte Verbesserung (Tabelle 4) und die Verbesserungen der Ergebnismessungen blieben während des gesamten Zeitraums der häuslichen Behandlung erhalten (Tabelle 3, Abb. 3b). Die Hawthorne- und Placebo-Effekte wären voraussichtlich vorübergehend sein und zumindest während der häuslichen Behandlungszeit verringern, wenn dort Es gab keine fortgesetzte Interaktion mit Studientherapeuten und Forscher. Eine gründlichere randomisierte Placebo-kontrollierte Studie ist gerechtfertigt, um dies vollständiger zu untersuchen Placebo-Effekt bei der Behandlung von PD durch PBM.

Die Wirkungsweise der PBM-Behandlung bei PD-Verdienen weitere Forschung. Transkranielle PBM wurde kürzlich auf seine Wirksamkeit bei einer Reihe von Erkrankungen und Verletzungen des Gehirns, einschließlich Schlaganfall, untersucht [79], Schädel-Hirn-Trauma [55], posttraumatische Belastungsstörung [80], Depression [81] und Alzheimer-Krankheit [59]. Es wurde gezeigt, dass transkranielle Geräte modulieren neurale Oszillationen [82, 83]. Ein transkranielles Gerät hat auch wurde in einer Reihe von Fallstudien zur Behandlung von Parkinson eingesetzt [28, 84] mit ermutigenden Ergebnissen, insbesondere bei nicht motorischen Symptomen. Hinweise aus Versuchs- und Tiermodellen deuten darauf hin, dass transkranielles PBM über wirken könnte das Cytochrom-C-Oxidase-Ziel von nahem Infrarotlicht, um ATP zu erhöhen und nachgeschaltete zelluläre Signale zu beeinflussen, um oxidativen Stress und Neuroinflammation zu reduzieren und zur Hochregulierung der Synaptogenese und Neurogenese [85].

Behandlung von Bereichen, die von der Verletzung/Krankheit entfernt sind hat sich als wirksame Therapiestrategie erwiesen. Zum Beispiel kann das Zielen der Tibia mit PBM bei der Reparatur von Herzgewebe in einem Tiermodell helfen [17]. Das Mechanismus dieser systemischen Wirkung von PBM ist wahrscheinlich pluralistisch, durch die Stimulation von Stammzellen [17, 24], eine Immunmodulationsantwort [86], zirkulierende zellfreie funktionelle Mitochondrien [87] oder durch Zirkulieren chemische Botenstoffe [23]. Die Verwendung des 904-nm-Lasers Das PBM-Protokoll basierte auf experimentellen Modellen der PD-Fernbehandlung durch verschiedene Wellenlängen von LED und Laser in einem Mausmodell (unveröffentlichte Daten).

Die hier beschriebene Studie ist die erste, die eine Kombination aus transkranieller und abdomineller PBM-Fernbehandlung für PD verwendet.

Der Bauch ist ein geeignetes Ziel für Remote-Anwendung von PBM bei PD angesichts der starken Darm-Hirn-Achsen-Verbindung für die Krankheit und früherer Ergebnisse der Remote-Anwendung in Tiermodellstudien [23, 24]. Das Kombination von PBM-Behandlungen, die derzeit verwendet werden Studie verbesserte Mobilität und andere klinische Anzeichen und Symptome von PD, einschließlich Kognition, möglicherweise durch Kompensieren des Verlusts von neuronalen Verbindungen, der durch verursacht wird der fortschreitende Mangel an Dopamin. Weitere Studien sind erforderlich, um die optimalen Behandlungsstellen zu ermitteln optimales Dosierungsschema und der genaue Mechanismus von Handlung.

## Fazit

Nach bestem Wissen wurde die hier beschriebene Studie durchgeführt stellt die erste klinische Studie an Menschen mit Parkinson-Konsum dar PBM-Behandlung für eine Kombination anatomischer Ziele. PBM hat sich als sicher, nebenwirkungsfrei und kostengünstig erwiesen und eine potenziell klinisch wirksame Behandlung mit signifikanten Verbesserungen der primären und sekundären Outcome-Maßnahmen. Verbesserungen des Teilnehmerergebnisses Maßnahmen wurden bis zu einem Jahr bei fortgesetzter Behandlung aufrechterhalten, was ein überzeugender Hinweis auf die ist Wirkung der PBM-Behandlung. Die Ergebnisse legen nahe, dass PBM Die Behandlung kann einen Teil des erwarteten Rückgangs verlangsamen klinische Anzeichen und Symptome von PD und können sich ergänzen die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten. Das volle Potenzial von PBM als Intervention für die Anzeichen und Symptome von PD muss in einem größeren Rahmen weiter untersucht und validiert werden. prospektive, randomisierte placebokontrollierte Studie mit ausreichende Leistung und eine längere Nachbeobachtungszeit.

## Abkürzungen

10MWT: 10-m-Gehtest; ANOVA: Varianzanalyse; ANZCTR: Australisch Register für klinische Studien in Neuseeland; ATP: Adenosintri-phosphat; cAMP: Cyclisches Adenosinmonophosphat; CONSORT: Konsolidierte Standards der Berichterstattung über Versuche; COVID: Coronavirus-Krankheit von 2019; LED: Licht emittierend Diode; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied; MDS UPDRS: Bewegung Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA: Montréal kognitive Bewertung; MPTP: 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin; NHPT: Peg-Test mit neun Löchern; NO: Stickoxid; PD: Parkinson-Krankheit; PBM: Photobiomodulation; RCT: Randomisierte placebokontrollierte Studie; ROS: reaktive Sauerstoffspezies; SA: Südaustralien; SLS: Einbeinstand; TS: Tandemhaltung; TUG: Zeit abgelaufen und los; WHO: Weltgesundheitsorganisation

## Ergänzende Angaben

Die Online-Version enthält ergänzendes Material, das unter <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02248-y> verfügbar ist.

Zusätzliche Datei 1: Ergänzende Tabelle 1. Parameter der Photobiomodulationsgeräte und Behandlung, die in der Studie verwendet wurden.  
Ergänzende Tabelle 2. Mittelwert (st dev) der Maßnahmen der Feinmotorik Kontrolle, Mobilität, Gleichgewicht und Kognition vor der PBM-Behandlung in a zweite Studie zur PD-Behandlung mit PBM. Ergänzende Tabelle 3. Individuelle Daten der Teilnehmer vor und nach der Behandlung mit dem Photobiomodulationsprotokolle.

Danksagungen Die Autoren danken • Assoc Prof. Geoffrey Herkes

für Unterstützung, Diskussionen, Unterstützung beim Studiendesign und Redaktion des Manuskripts • Dr. Joanne Bullock-Saxton für Unterstützung beim Studiendesign • Dr. John Tillett für die neurologische Bewertung von MDS UPDRS • Dr • Vincent Pang für die beträchtliche Hilfe bei der Bearbeitung des Manuskripts • Frau Angela Torrisi für die Unterstützung bei der Durchführung der Bewertungen • Dr SA • Den Studienteilnehmern für ihre Zeit und ihr Engagement • Parkinson's SA für die finanzielle Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie • Spectro Analytic Irradia AB für die Lieferung der in der Studie verwendeten PBM-Geräte

Beiträge der Autoren AL, HK

& JM konzipierten und organisierten die Studie; E-LL, AL, BB trugen zum Studiendesign bei; AL koordinierte die Studie; AL, ST & BB führten Behandlungen und Bewertungen in der Studie durch; AL, BB, GH und PJ analysierten die Daten; AL, BB & HK bereiteten den Entwurf des Manuskripts vor; Alle Autoren haben zum Manuskript beigetragen, es überprüft und genehmigt.

Finanzierung

Die Studie wurde durch Zuschüsse von Parkinson's South Australia, der San Foundation, dem Cardiac Health Institute und Spenden von anonymen Spendern finanziert. Die in der Studie verwendeten Lasergeräte wurden von SUMOLITE Pty Ltd und Spectro Analytic Irradia AB geliefert. LED-Geräte wurden von Vielight Inc. geliefert.

Verfügbarkeit von Daten und Materialien Alle

Daten, die während dieser Studie für diesen Bericht generiert und analysiert wurden, sind in diesem veröffentlichten Artikel und seinen ergänzenden Informationsdateien enthalten. Zusätzliche Studiendaten können auf Anfrage beim korrespondierenden Autor angefordert werden.

## Erklärungen

Ethikgenehmigung und Einverständniserklärung zur

Teilnahme Alle Teilnehmer gaben vor der Teilnahme an der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Alle Protokolle wurden von der Griffith University Human Research Ethics Committee genehmigt und wurden in Übereinstimmung mit ihren Vorschriften und Richtlinien durchgeführt.

Zustimmung zur Veröffentlichung.  
Unzutreffend.

Konkurrierende Interessen

AL und BB sind seit Februar 2020 Mitbegründer, Direktoren und derzeitige Mitarbeiter von SYMBYX Pty Ltd., einem Medizintechnikunternehmen, das Behandlungen für neurologische Erkrankungen entwickelt. BB ist ein Vertreter von Spectro Analytic Irradia AB, einem Laserhersteller. Die anderen Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.

Angaben zum Autor

<sup>1</sup> School of Medical Sciences, University of Sydney, Camperdown, Australien.  
<sup>2</sup> Governance and Research Department, Sydney Adventist Hospital, Wahroonga, Australien.  
<sup>3</sup> Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Australian Catholic University, North Sydney, Australien.  
<sup>4</sup> Mater Research Institute, South Brisbane, Australien.  
<sup>5</sup> Menzies Health Institute Queensland, Griffith University, Gold 6 Coast, Australien.  
<sup>6</sup> NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney, Camperdown, Australien.  
<sup>7</sup> Institut für Mathematik und Statistik, Macquarie University, Macquarie Park, Australien.  
<sup>8</sup> Institut für Anatomie, University of Sydney, Camperdown, Australien.  
<sup>9</sup> Lymphödem und Laser Therapie, Stepney, Australien.  
<sup>10</sup> Medizinische Fakultät, Gesundheits- und Humanwissenschaften, Macquarie University, Macquarie Park, Australien.  
<sup>11</sup> Medizinische Fakultät, University of NSW, Kensington, Australien.  
<sup>12</sup> Institut für Herzgesundheit, Sydney, Australien.

Eingegangen: 28. November 2020. Angenommen: 18. Mai 2021

Published online: 02 July 2021

Referenzen

- Rocca WA. Die Last der Parkinson-Krankheit: eine weltweite Perspektive. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):928–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30355-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30355-7).
- Beauchamp LC, Finkelstein DI, Bush AI, Evans AH, Barnham KJ. Parkinsonismus als dritte Welle der COVID-19-Pandemie? *J Parkinson-Krankheit.* 2020;Vorabdruck: 1–11.
- Victorino DB, Guimaraes-Marques M, Nejm M, Scorza FA, Scorza CA. COVID 19 und die Parkinson-Krankheit: Haben wir es mit kurzfristigen Auswirkungen oder Schlimmerem zu tun? *J Parkinsons Dis.* 2020;10(3):899–902. <https://doi.org/10.3233/JPD-202073>.
- A. Grünewald, KR Kumar, CM Sue. Neue Einblicke in die komplexe Rolle der Mitochondrien bei der Parkinson-Krankheit. *Prog Neurobiol.* 2019;177:73–93. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.09.003>.
- Fox SH, Katzenschlager R., Lim SY, Barton B., de Bie RMA, Seppi K., et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update zu Behandlungen für die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit. *Bewegung Disord.* 2018;33(8):1248–66. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>.
- Scheperjans F, Derkinderen P, Borghammer P. Der Darm und Parkinson Krankheit: Hype oder Hoffnung? *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S31–S9. <https://doi.org/10.3233/JPD-181477>.
- Lubomski M., Davis RL, Sue CM. Die Darmmikrobiota: ein neuartiges therapeutisches Ziel bei der Parkinson-Krankheit? *Parkinsonismus Relat Disord.* 2019;66:265–6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.08.010>.
- Hamblin MR. Mechanismen und mitochondriale Redox-Signalübertragung Photobiomodulation. *Photochem Photobiol.* 2018;94(2):199–212. <https://doi.org/10.1111/php.12864>.
- Benson P, Kim JY, Riveros C, Lager A, Johnstone DM. Aufklärung des zeitlichen Verlaufs der Transkriptomantwort auf die Photobiomodulation durch Genkoexpressionsanalyse. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2020;208: 111916. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111916>.
- Khan I, Tang E, Arany P. Molekularer Weg des Nahinfrarotlasers Phototoxizität beinhaltet ATF-4 orchestrierten ER-Stress. *Sci Rep.* 2015;5(1):10581. <https://doi.org/10.1038/srep10581>.
- Moro C., Torres N., Arvanitakis K., Cullen K., Chabrol C., Agay D., et al. Nein Hinweise auf Toxizität nach Langzeit-Photobiomodulation bei normalen nichtmenschlichen Primaten. *Exp Gerontol.* 2017;235(10):3081–92. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-5048-7>.
- Cassano P, Caldieraro MA, Norton R, Mischoulon D, Trinh NH, Nyer M, et al. Berichtete Nebenwirkungen, Gewicht und Blutdruck, nach wiederholten Sitzungen der transkraniellen Photobiomodulation. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(10):651–6. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4678>.
- Hamblin MR. Photobiomodulation und das Gehirn – ist das Licht aufgegangen? *Biochemiker.* 2016;38(6):24–8. <https://doi.org/10.1042/BIO03806024>.
- Hamblin MR. Mechanismen und Anwendungen der entzündungshemmenden Wirkung der Photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017;4(3):337–61. <https://doi.org/10.3934/biophys.2017.3.337>.
- Johnstone DM, Mitrofanis J, Stone J. Targeting the body to protect the Gehirn: Induzieren von Neuroprotektion mit ferngesteuertem Nahinfrarotlicht. *Neurale Regenerationsres.* 2015;10(3):349–51. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.153673>.
- Liebert A, Bicknell B, Adams R. Protein Conformational Modulation by Photonen: ein Mechanismus für Laserbehandlungseffekte. *Mittlere Hypothesen.* 2014; 82(3):275–81. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.12.009>.
- Blatt A, Elbaz-Greener GA, Tuby H, Maltz L, Siman-Tov Y, Ben-Aharon G, et al. Eine Low-Level-Lasertherapie des Knochenmarks reduziert die Narbenbildung und verbessert die Herzfunktion nach einem akuten Myokardinfarkt beim Schwein. *Photomed Laser-Chirurgie* 2016;34(11):516–24. <https://doi.org/10.1089/pho.2015.3988>.
- Pires de Sousa MV, Ferraresi C, Kawakubo M, Kaippert B, Yoshimura EM, Hamblin MR. Die transkranielle Low-Level-Lasertherapie (810 nm) hemmt vorübergehend die periphere Nozizeption: Photoneuromodulation von Glutamatrezeptoren, saurer Phosphatase der Prostata und Adenosintriphosphat. *Neurophotonik.* 2016;3(1):015003.
- Salehpour F, Hamblin MR. Photobiomodulation für die Parkinson-Krankheit in Tiermodellen: eine systematische Überprüfung. *Biomoleküle.* 2020;10(4):610. <https://doi.org/10.3390/biom10040610>.

20. Shaw V, Ashkan K, Benabid A, Stone J, Baker G, Mitrofanis J. Neuroprotektion von dopaminergen Zellen des Mittelhirns bei MPTP-behandelten Mäusen nach Nahinfrarotlichtbehandlung. *J Comp Neurol*. 2010;518(1):25–40. <https://doi.org/10.1002/cne.22207>.
21. Purushothuman S, Johnstone D, Nandasena C, Mitrofanis J, Stone J. Die Photobiomodulation mit Licht im nahen Infrarot lindert die mit der Alzheimer-Krankheit in Zusammenhang stehende Pathologie in der Großhirnrinde – Beweise aus zwei transgenen Mausmodellen. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(1):2. <https://doi.org/10.1186/alzrt232>.
22. Mitrofanis J. Warum und wie bietet Lichttherapie Neuroprotektion in Parkinson-Krankheit? *Neurale Regenerationsres*. 2017;12(4):574–5. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.205092>.
23. Kim B, Brandli A, Mitrofanis J, Stone J, Purushothuman S, Johnstone DM. Remote-Gewebekonditionierung – ein aufkommender Ansatz, um den ganzen Körper vor Alterskrankheiten zu schützen. *Aging Res Rev*. 2017;37:69–78. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.005>.
24. Ganeshan V, Skladnev NV, Kim JY, Mitrofanis J, Stone J, Johnstone DM. Die Vorkonditionierung mit entfernter Photobiomodulation moduliert das Hirntranskriptom und schützt vor MPTP-Befall bei Mäusen. *Neurowissenschaft*. 2019; 400:85.
25. Gordon L.C., Johnstone DM. Remote-Photobiomodulation: ein aufstrebendes Strategie zur Neuroprotektion. *Neurale Regenerationsres*. 2019;14(12):2086–7. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.262573>.
26. Stone J, Johnstone D, Mitrofanis J. Das Helmhexperiment bei Parkinson Krankheit: eine Beobachtung des Mechanismus der Neuroprotektion durch nahes Infrarotlicht. *Gold Coast: 9. WALT-Kongress*; 2013.
27. Santos L, del Olmo-Aguado S, Valenzuela PL, Winge K, Iglesias-Soler E, Argüelles-Luis J, et al. Photobiomodulation bei der Parkinson-Krankheit: eine randomisierte kontrollierte Studie. *Hirnstimulation*. 2019;12(3):810–2. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.02.009>.
28. Hamilton CL, El Khoury H, Hamilton D, Nicklason F, Mitrofanis J. „Buckets“: frühe Beobachtungen zur Verwendung von Rot- und Infrarotlichthelmen bei Patienten mit Parkinson-Krankheit. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019; 37(10):615–22. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4663>.
29. Berman MH, Nichols TW. Behandlung von Neurodegeneration: Integration von Photobiomodulation und Neurofeedback bei Alzheimer-Demenz und Parkinson: eine Übersicht. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019;37(10): 623–34. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4685>.
30. A. Shumway-Cook, S. Brauer, M. Woolacott. Gehen Sie testen. *Phys. Ther*. 2000;80(9):896–903. <https://doi.org/10.1093/ptj/80.9.896>.
31. Lang JT, Kassin TO, Devaney LL, Colon-Semenza C, Joseph MF. Test-Retest-Zuverlässigkeit und minimale nachweisbare Veränderung für den 10-Meter-Gehtest bei älteren Erwachsenen mit Parkinson-Krankheit. *J Geriatr Phys Ther*. 2016;39(4):165.
32. Hill K, Bernhardt J, McGann A, Maltese D, Berkovits D. Ein neuer Test des dynamischen Gleichgewichts im Stehen für Schlaganfallpatienten: Zuverlässigkeit, Gültigkeit und quantitative klinische Tests. *Physiother Can*. 1996;47:257–62.
33. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal Cognitive Bewertung als Screening-Tool für kognitive Beeinträchtigungen bei der Parkinson-Krankheit. *Bewegung Disord*. 2008;23(7):1043–6. <https://doi.org/10.1002/mds.22017>.
34. Pullmann SL. Spiralanalyse: eine neue Technik zur Tremormessung mit einem Digitalisiertablett. *Bewegung Disord*. 1998;13(S3):85–9.
35. Earhart GM, Cavanaugh JT, Ellis T, Ford MP, Foreman KB, Dibble L. Der 9-Loch-PEG-Test der Funktion der oberen Extremitäten: Durchschnittswerte, Test-Retest-Zuverlässigkeit und Faktoren, die zur Leistung bei Menschen mit Parkinson-Krankheit beitragen. *J Neurol Phys Ther*. 2011;35(4):157–63. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e318235da08>.
36. Smithson F, Morris ME, Iansek R. Leistung bei klinischen Gleichgewichtstests bei der Parkinson-Krankheit. *Phys. Ther*. 1998;78(6):577–92. <https://doi.org/10.1093/ptj/78.6.577>.
37. Norman GR, Sloan JA, Wyrych KW. Interpretation von Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: die bemerkenswerte Universalität einer halben Standardabweichung. *Medizinische Versorgung*. 2003;41(5):582–92. <https://doi.org/10.1097/01.MLR.0000062554.74615.4C>.
38. Cabreira V, Soares-da-Silva P, Massano J. Zeitgenössische Optionen für die Behandlung motorischer Komplikationen bei der Parkinson-Krankheit: aktualisierte klinische Überprüfung. *Drogen*. 2019;79(6):593–608. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01098-w>.
39. Titova N, Chaudhuri KR. Nicht-motorische Parkinson-Krankheit: neue Konzepte und personalisiertes Management. *Med. J. Aust*. 2018;208(9):404–9. <https://doi.org/10.5694/mja17.00993>.
40. Lauretani F., Saginario A., Ceda GP, Galuppo L., Ruffini L., Nardelli A., et al. Behandlung der motorischen und nicht-motorischen Symptome bei Morbus Parkinson nach Darstellung der Cluster-Symptome. *Curr Drug Targets*. 2014;15(10): 943–7. <https://doi.org/10.2174/1389450115666140826104030>.
41. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R., Perez Lloret S., et al. Update zu Behandlungen für nichtmotorische Symptome der Parkinson-Krankheit – eine evidenzbasierte Medizinübersicht. *Bewegung Disord*. 2019;34(2):180–98. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>.
42. Bratsos S., Karponis D., Saleh SN. Wirksamkeit und Sicherheit der tiefen Hirnstimulation bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit: eine systematische Überprüfung und Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien. *Kurus*. 2018;10(10):e3474.
43. Moosa S, Martínez-Fernández R, Elias WJ, Del Alamo M, Eisenberg HM, Fischmann PS. Die Rolle von hochintensivem fokussiertem Ultraschall als symptomatische Behandlung der Parkinson-Krankheit. *Bewegung Disord*. 2019;34(9):1243–51. <https://doi.org/10.1002/mds.27779>.
44. Antonini A, Bravi D, Sandre M, Bubacco L. Immunization therapies for Parkinson-Krankheit: Stand der Technik und Überlegungen für zukünftige klinische Versuche. *Expertenmeinung zur Untersuchung von Drogen*. 2020;29(7):685–95. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1771693>.
45. Parmar M, Grealish S, Henchcliffe C. Die Zukunft der Stammzelltherapien für Parkinson Krankheit. *Nat Rev. Neurosci*. 2020;21(2):103–15. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0257-7>.
46. Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinanten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Parkinson-Krankheit: eine systematische Überprüfung. *Parkinsonismus Relat Disord*. 2011;17(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.parkrelidis.2010.08.012>.
47. Morris S, Morris ME, Iansek R. Zuverlässigkeit von Messungen, die mit dem zeitgesteuerten „Up & Go“-Test bei Menschen mit Parkinson-Krankheit erhalten wurden. *Phys. Ther*. 2001; 81(2):810–8. <https://doi.org/10.1093/ptj/81.2.810>.
48. Paker N, Bugdayci D, Goksenoglu G, Demircioylu DT, Kesiktas N, Ince N. Ganggeschwindigkeit und verwandte Faktoren bei der Parkinson-Krankheit. *J. Phys. Ther. Sci*. 2015;27(12): 3675–9. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.3675>.
49. Bloem BR, Grimbergen YAM, Cramer M, Willemsen M, Zwiderman AH. Prospektive Bewertung von Stürzen bei Morbus Parkinson. *J Neurol*. 2001;248(11): 950–8. <https://doi.org/10.1007/s004150170047>.
50. Rahmati Z, Behzadipour S, Schouten AC, Taghizadeh G, Firoozbaksh K. Lerndynamik der posturalen Kontrolle bei der Parkinson-Krankheit: frühe Verbesserung mit Plateau in der Stabilität und kontinuierlicher Progression in Flexibilität und Mobilität. *Biomed Eng Online*. 2020;19:1–22.
51. Barbosa AF, Chen J, Freitag F, Valente D, Souza CO, Voos MC, et al. Gangart, Haltung und Kognition bei der Parkinson-Krankheit. *Demenz Neuropsychol*. 2016; 10(4):280–6. <https://doi.org/10.1590/s1980-5764-2016dn1004005>.
52. Christoforetti G, Andrade LP, Beinotti F, Borges G. Kognition und Dual-Task-Leistung bei älteren Erwachsenen mit Parkinson und Alzheimer. *Int. J. Gen. Med*. 2014;7:383.
53. Aarsland D, Kurz MW. Die Epidemiologie der Demenz im Zusammenhang mit Parkinson Krankheit. *Gehirn Pathol*. 2010;20(3):633–9. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x>.
54. Mazancova AF, Ržijčková E, Jech R, Bezdicek O. Testen Sie die Besten: Klassifikationsgenauigkeiten von vier kognitiven Bewertungsskalen für die leichte kognitive Beeinträchtigung der Parkinson-Krankheit. *Arch Clin Neuropsychol*. 2020;35(7):1069–77. <https://doi.org/10.1093/arclin/aaac039>.
55. Naeser MA, Zafonte R, Kregel MH, Martin PI, Frazier J, Hamblin MR, et al. Signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistung nach transkranieller Behandlung mit roten/nahinfraroten Leuchtdioden bei chronischen, leichten traumatischen Hirnverletzungen: Open-Protocol-Studie. *J Neurotrauma*. 2014;31(11):1008–17. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3244>.
56. Chan AS, Lee TL, Yeung MK, Hamblin MR. Die Photobiomodulation verbessert die frontale kognitive Funktion älterer Erwachsener. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019; 34(2):369–77. <https://doi.org/10.1002/gps.5039>.
57. Berman MH, Halper JP, Nichols TW, Jarrett H, Lundy A, Huang JH. Photobiomodulation mit Nahinfrarot-Licht in einer placebokontrollierten klinischen Pilotstudie bei Demenzpatienten, die Gedächtnis und Kognition testet. *J Neurol Neurosci*. 2017;8(1):176.
58. Salehpour F, Hamblin MR, DiDuro JO. Schnelle Umkehrung des kognitiven Verfalls, der olfaktorischen Dysfunktion und der Lebensqualität durch multimodale Photobiomodulationstherapie: Fallbericht. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019;37(3):159–67. <https://doi.org/10.1089/photob.2018.4569>.
59. Saltmarche AE, Naeser MA, Ho KF, Hamblin MR, Lim L. Signifikante Verbesserung der Kognition bei leichten bis mittelschweren Demenzfällen, die mit transkranieller plus intranasaler Photobiomodulation behandelt wurden: Fallserienbericht. *Photomed Laser-Chirurgie* 2017; 35(8):432–41. <https://doi.org/10.1089/pho.2016.4227>.
60. Brooks C., Eden G., Chang A., Demanuele C., Kelley Erb M., Shaafi Kabiri N., et al. Quantifizierung diskreter Verhaltenskomponenten des MDS-UPDRS. *J Clin Neurosci*. 2019;61:174–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.043>.

61. A. Regnault, B. Borojerdj, J. Meunier, M. Bani, T. Morel, S. Cano  
MDS-UPDRS bieten die Präzision, um das Fortschreiten der Parkinson-Krankheit im Frühstadium zu beurteilen? Erkenntnisse aus der Kohorte der Parkinson-Fortschrittsmarker-Initiative. *J Neurol.* 2019;266(8):1927–36. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09348-3>.
62. Evers LJ, Krijthe JH, Meinders MJ, Bloem BR, Heskes TM. Messung der Parkinson-Krankheit im Laufe der Zeit: die reale Innersubjektzuverlässigkeit des MDS-UPDRS. *Bewegung Disord.* 2019;34(10):1480–7. <https://doi.org/10.1002/mds.27790>.
63. Brusse K, Zimdars S, Zalewski K, Steffen T. Testing Functional Performance in People with Parkinson disease. *Phys. Ther.* 2005;85(2):134–41. <https://doi.org/10.1093/ptj/85.2.134>.
64. Holroyd S, Currie LJ, Wooten GF. Gültigkeit, Sensitivität und Spezifität der Subskala Mentalität, Verhalten und Stimmung des UPDRS. *Neurol-Res.* 2008; 30(5):493–6. <https://doi.org/10.1179/016164107X251772>.
65. Fleischmann M, Vaughan B. Kommentar: statistische Signifikanz und klinisch Signifikanz - ein Aufruf zur Berücksichtigung der vom Patienten berichteten Ergebnismessungen, der Effektgröße, des Konfidenzintervalls und des minimalen klinisch relevanten Unterschieds (MCID). *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(4):690–4. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2019.02.009>.
66. Jaeschke R, Sänger J, Guyatt GH. Messung des Gesundheitszustands. Ermittlung des minimalen klinisch bedeutsamen Unterschieds. *Clin-Studien kontrollieren.* 1989;10(4): 407–15. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6).
67. Beaton DE. Möglichst einfach? Oder zu einfach?: Mögliche Grenzen des Universalität der halben Standardabweichung. *Medizinische Versorgung.* 2003;41(5):593–6. <https://doi.org/10.1097/01.MLR.0000064706.35861.B4>.
68. Liebert A. Neue Anwendungen der Photobiomodulationstherapie: die Interaktion zwischen Metabolomics und dem Mikrobiom. *Photomed Laser-Chirurgie* 2018;36(10):515–7. <https://doi.org/10.1089/pho.2018.4527>.
69. Chow RT, Heller GZ, Barnsley L. The effect of 300 mW, 830 nm laser on Chronische Nackenschmerzen: eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie. *Schmerz.* 2006;124(1–2):201–10. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.05.018>.
70. Shukla AW, Ounpraseuth S, Okun MS, Grey V, Schwankhaus J, Metzger WS. Mikrographie und verwandte Defizite bei der Parkinson-Krankheit: eine Querschnittsstudie. *BMJ geöffnet.* 2012;2(3):e000628.
71. Bidet-Ildes C, Pollak P, Kandel S, Fraix V, Orliaguet J. Handschrift bei Patienten mit Parkinson-Krankheit: Wirkung von L-Dopa und Stimulation des subthalamischen Kerns auf die motorische Antizipation. *Hum Mov Sci.* 2011;30(4):783–91. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2010.08.008>.
72. de la Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ. Der Placebo-Effekt bei der Parkinson-Krankheit. *Trends Neurosci.* 2002;25(6):302–6. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02181-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02181-1).
73. McCambridge J., Witton J., Elbourne DR. Systematische Überprüfung des Hawthorne-Effekts: Neue Konzepte sind erforderlich, um Forschungsbeteiligungseffekte zu untersuchen. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(3):267–77. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.08.015>.
74. Benedetti F, Carlino E, Piedimonte A. Zunehmende Unsicherheit in klinischen ZNS-Studien: die Rolle von Placebo-, Nocebo- und Hawthorne-Effekten. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):736–47. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00066-1).
75. Morberg BM, Mallang AS, Jensen BR, Gredal O, Wermuth L, Bech P. Der Hawthorne-Effekt als Prä-Placebo-Erwartung bei Parkinson-Patienten, die an einer randomisierten placebokontrollierten klinischen Studie teilnahmen. *Nordische J Psychiatrie.* 2018;72(6):442–6. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1468480>.
76. Robles-Garcia V, Corral-Bergantianos Y, Espinosa N, Jacome MA, Garca C. Sancho, J. Cudeiro et al. Raumzeitliche Gangmuster während offener und verdeckter Auswertung bei Patienten mit Parkinson-Krankheit und gesunden Probanden: Gibt es einen Hawthorne-Effekt? *J Appl Biomech.* 2015;31(3):189–94. <https://doi.org/10.1123/jab.2013-0319>.
77. Choi WJ, Jung JJ, Grantcharov TP. Auswirkungen des Hawthorne-Effekts auf medizinisches Fachpersonal: eine systematische Überprüfung. *Univ Tor Med J.* 2019;96(2):21–32.
78. Foreman KB, Sondrup S, Dromey C, Jarvis E, Nissen S, Dibble LE. Die Auswirkungen des ubens auf die gleichzeitige Ausführung einer Sprach- und Haltungsaufgabe bei Personen mit Parkinson-Krankheit und gesunden Kontrollpersonen. *Parkinson-Krankheit.* 2013; 2013:987621.
79. Casalechi HL, Dumont AJL, Ferreira LAB, de Paiva PRV, Machado CSM, de Carvalho PTC, et al. Akute Auswirkungen der Photobiomodulationstherapie und des Magnetfelds auf die funktionelle Mobilität bei Schlaganfall-überlebenden: eine randomisierte, scheinkontrollierte, dreifach verblindete, klinische Crossover-Studie. *Laser Med Sci.* 2020; 35(6):1253–62. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02898-y>.
80. Lamartiniere, R., Bergeron, R., Aung-Din, R., Bennett, M., Stephan, W., Banas, L. Kapitel 42 – Photobiomodulationsbehandlung für Hirnerkrankungen: posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) und Demenz. In: Hamblin MR, Huang YY, Herausgeber. *Photobiomodulation im Gehirn*: Academic Press; 2019. p. 589–97. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815305-5.00042-7>.
81. Johnston AL, Schiffer F, Ravichandran CT, Polcari A, Teicher MH, Webb RH, et al. Psychologische Vorteile 2 und 4 Wochen nach einer Einzelbehandlung mit nahem Infrarotlicht auf der Stim: eine Pilotstudie mit 10 Patienten mit schweren Depressionen und Angstzuständen. 2009.
82. Zomorodi R, Loheswaran G, Pushparaj A, Lim L. Im nahen Infrarot gepulst transkranielle und intranasale Photobiomodulation moduliert signifikant neurale Oszillationen: eine explorative Pilotstudie. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–11.
83. H. El Khoury, J. Mitrofanis, LA Henderson. Untersuchung der Auswirkungen von Nahinfrarotlicht auf Ruhe- und evozierte Gehirnaktivität beim Menschen mittels Magnetresonanztomographie. *Neurowissenschaft.* 2019;422:161–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.10.037>.
84. Hamilton C, Hamilton D, Nicklason F, Mitrofanis J. Transcranial Photobiomodulationstherapie: Beobachtungen von vier Patienten mit Bewegungsstörungen. In: Caldieraro M, Cassano P, Herausgeber. *Photobiomodulation im Gehirn*: Elsevier; 2019. p. 463–72. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815305-5.00033-6>.
85. Cassano P., Petrie S., Hamblin M., Henderson T., Iosifescu D. Review of transkranielle Photobiomodulation bei schweren depressiven Störungen: Ausrichtung auf Gehirnstoffwechsel, Entzündungen, oxidativen Stress und Neurogenese. *Neurophotonik.* 2016;3(3):031404. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.3.3.031404>.
86. Lima AAM, Spınola LG, Baccan G, Correia K, Oliva M, Vasconcelos JF, et al. Bewertung der Corticosteron- und IL-1 $\beta$ -, IL-6-, IL-10- und TNF- $\gamma$ -Expression nach 670-nm-Laser-Photobiomodulation bei Ratten. *Laser Med Sci.* 2014;29(2):709–15. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1356-8>.
87. Al Amir Dache Z, Otandault A, Tanos R, Pastor B, Meddeb R, Sanchez C, et al. Blut enthält zirkulierende zellfreie respiratorisch kompetente Mitochondrien. *FASEB J.* 2020;34(3):3616–30. <https://doi.org/10.1096/fj.201901917RR>.

## Hinweis des Herausgebers

Springer Nature bleibt neutral in Bezug auf Zustandigkeitsanspruche in veroffentlichten Karten und institutionellen Zugehorigkeiten.

## Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)

