

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**Abgrenzung dyskinetischer von willkürlichen  
Bewegungszuständen mittels Bewegungssensoranalyse  
beim idiopathischen Parkinsonsyndrom**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Hennefarth, Kim-Susann Alisha**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß  
2. Berichterstatter: Professorin Dr. I. Krauß

Tag der Disputation: 19.08.2024

Diese Dissertation  
ist meiner liebevollen Familie gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>Einleitung .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Problemstellung .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) .....</b>	<b>13</b>
1.2.1 Pathologie.....	13
1.2.2 Symptomkomplex motorische und nichtmotorische Symptome.....	15
1.2.3 Alltagsrelevanz .....	15
<b>1.3 Therapiemöglichkeiten.....</b>	<b>16</b>
<b>1.4 Krankheitsverlauf und Komplikationen.....</b>	<b>18</b>
<b>1.5 Dopaminerge Sensitivierung und Levodopa Induzierte         Dyskinesien (LID) .....</b>	<b>19</b>
1.5.1 Molekulare Grundlagen.....	19
1.5.2 Phänomenologie der Dyskinesie und Alltagsrelevanz .....	21
<b>1.6 Therapiemonitoring und deren Problematik .....</b>	<b>22</b>
1.6.1. Der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und die Subjektivität des Klinikern .....	22
1.6.2. Patiententagebücher und mangelnde Compliance .....	22
1.6.3. Der Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) .....	23
<b>1.7 Moderne Technologien in Form von Bewegungssensoren zur         Erfassung von Krankheitssymptomen .....</b>	<b>23</b>

1.8 Hypothesen .....	26
<b>Material und Methoden .....</b>	<b>28</b>
2.1 Patienten .....	28
2.2 Versuchsablauf.....	31
2.3 Medikamentenaufdosierung .....	34
2.4 Definition des Motor States .....	35
2.5 Videoanalyse mittels Konsensusverfahren.....	36
2.6 Kinematische Ganganalyse .....	38
2.7 Statistik.....	40
<b>Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
3.1 Allgemeines .....	43
3.1.1 Entwicklung der erhobenen klinischen Scores die erfassten Studienmessungen und Definition des Motor State .....	43
3.1.2 Rating-/Konsensusverfahren .....	47
<b>3.2 Provozieren Willkürbewegungen Dyskinesien in der aktivierten Extremität?.....</b>	<b>47</b>
3.2.1 Dyskinetisches Aktivierungsmuster der manuellen Aufgaben im Vergleich zur der Ruhekondition .....	47
3.2.2 Zeigen sich bei den manuellen Aufgaben „Essen“ und „Trinken“ häufiger Dyskinesien in den oberen Extremitäten? .....	48
3.2.3 Dyskinetisches Aktivierungsmuster bei der Aufgabe „Gehen“ im Vergleich zur Ruhekondition .....	52
3.2.4 Zeigen sich bei der Aufgabe „Gehen“ häufiger Dyskinesien in den unteren Extremitäten?.....	53
<b>3.3 Induzieren kognitive Aufgaben mehr dyskinetische Bewegungen als motorische Alltagsaufgaben im MedOnDys? .....</b>	<b>55</b>
<b>3.4 Datenanalyse temporo-spatialer Parameter der Bewegungssensoren .....</b>	<b>58</b>

<b>Diskussion .....</b>	<b>63</b>
<b>4.1 Das Patientenkollektiv .....</b>	<b>63</b>
<b>4.2 Die angewandte Methode.....</b>	<b>64</b>
<b>4.3 Vor- und Nachteile der Methode im Vergleich .....</b>	<b>65</b>
<b>4.4 Diskussion der Dyskinesiemuster und der         Bewegungssensordaten .....</b>	<b>67</b>
<b>4.5 Klinische Bedeutung der Ergebnisse .....</b>	<b>69</b>
<b>4.6 Ausblick.....</b>	<b>72</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>
<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>76</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Schematische Darstellung der Kinematische Ganganalyse im Raum.....	39
Abb. 2 Formel zur Berechnung des Korrelationskoeffizient (r) .....	41
Abb. 3 Entwicklung des MDS-UPDRS III-Scores über die drei aufgezeichneten Studienmessungen MedOff, MedOn I, MedOn II.....	44
Abb. 4 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien im Vergleich „Ruhe Sitzen“, „Essen“ und „Trinken“ .....	48
Abb. 5 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien für die Aufgabe „Essen im MedOnDys“ .....	49
Abb. 6 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien für die Aufgabe „Trinken“ im MedOnDys .....	50
Abb. 7 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien im Vergleich „Ruhe Stehen“ und „Gehen“ .....	53
Abb. 8 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien für die Aufgabe „Gehen“ .....	54
Abb. 9 Absolute Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien nach Alltagsaufgaben	56
Abb. 10 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien im MedOnDys im Vergleich „Ruhe Sitzen“ und „Rechnen“.....	57
Abb. 11 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien für die Aufgabe „Rechnen“ .....	58

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1 Klinische Charakteristika der Patienten-Kohorte .....	29
Tab. 2 Studienablauf .....	33
Tab. 3 Madopar LT- Aufdosierungsschema über die einzelnen Motor States .	35
Tab. 4 Exemplarische Datentabelle des Ratingverfahrens für P 15 .....	37
Tab. 5 Exemplarische Datentabelle des Ratingverfahrens für P 15 für das Induktions- sowie Inhibitionsmuster der Dyskinesie .....	38
Tab. 6 Tab. 6 Entwicklung der klinischen Scores MDS-UPDRS III und UDysRS Teil 3 und 4 über die drei Studienmessungen .....	45
Tab. 7 Klassifikation der Motor State (MedOff, MedOnEu, MedOnDys) nach Studienmessreihenfolge.....	46
Tab. 8 Testung der Häufigkeitsverteilung und deren Signifikanz mittels Binomialtests für die Aufgabe „Essen“MedOnDys.....	51
Tab. 9 Testung der Häufigkeitsverteilung und deren Signifikanz mittels Binomialtests für die Aufgabe „Trinken“.....	52
Tab. 10 Testung der Häufigkeitsverteilung und deren Signifikanz mittels Binomialtests für die Aufgabe „Gehen“ .....	55
Tab. 11 Mittelwerte und Standardabweichungen der Schrittlänge und -geschwindigkeit.....	60
Tab. 12 Ränge des Wilcoxon-test für die Gangparameter Schrittlänge und -geschwindigkeit zwischen MedOnEu und MedOnDys .....	61
Tab. 13 Statistik für den Wilcoxon Test angewandt für die Gangparameter.....	62

## Abkürzungsverzeichnis

C1	Erste Studienmessung
C2	Zweite Studienmessung
C3	Dritte Studienmessung
Dys-Zustand	Überwiegen der Medikamentenwirkung mit Überbeweglichkeit und dyskinetischer Bewegungsmuster
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
IoT	Internet of Things/Internet der Dinge
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
ICD	Impulse Control Disorders/Impuls-Kontroll-Störungen
LED	Levodopa Äquivalenzdosis
LID	Levodopa induzierte Dyskinesien
MOCA	Montreal cognitive assessment
MDS-UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale der Movement Disorder Society
MedOff	Medikamenten Off = Keine Medikamente
MedOnEu	Eukinetischer Zustand nach einmaliger Morgendosis
MedOnDys	Dyskinetischer Zustand nach 1,5facher Morgendosis
OFF-Zustand	Dominanz der Parkinsonsymptome wie Akinese, Rigor, Tremor, meist ohne Medikamente,
On-Zustand	Gute Medikamenteneinstellung, gute Beweglichkeit, Abwesenheit der Parkinsonsymptome
OEre	Obere Extremität rechts
OEl	Obere Extremität links
On-Off-Zustand	Unvorhersehbarer Wechsel von guter Beweglichkeit zu Unbeweglichkeit vor allem im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation

UDysRS	Unified Dyskinesia Rating Scale
UEre	Untere Extremität rechts
UEli	Untere Extremität links
UPDRS III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale Motorische Untersuchung (Fragebogen zur Einschätzung von Parkinson-Patienten) Teil 3
UPDRS IV	Unified Parkinson's Disease Rating Scale Komplikationen der Behandlung Teil 4

# Einleitung

## 1.1 Problemstellung

*„Das dürfte wohl klar sein, denn du siehst doch, wie Gelähmte oder Menschen, die vor Kälte schlottern oder steif vor Frost sind, ihre zitternden Glieder z.B. den Kopf oder die Hände ohne die Erlaubnis der Seele bewegen. Mit all ihren Kräften kann die Seele also die Glieder nicht am Zittern hindern.“*

Leonardo Da Vinci, 1452-1519

Bereits früh historisch finden sich Dokumentationen über die Parkinson-Erkrankung und deren Symptome. Es ist kein neues Krankheitsbild, sondern den Menschen bereits seit Jahrhunderten bekannt. So berichtet der Medizinjournalist John Palfreman in seinem 2015 erschienen Werk „Brain Storms“ über Beschreibungen der Erkrankung zu allen Zeitpunkten der Geschichte wie auf ägyptischen Papyrusrollen des 12. Jahrhunderts, in alten indische Ayurveda-Texten, durch den griechischen Arzt Galen sowie durch Shakespeare in Heinrich VI im 2. Akt. Darüber hinaus zählt er zahlreiche berühmte Beispiele wie im 17. Jahrhundert der Philosoph Thomas Hobbes, Schauspieler Michael J. Fox, Komiker Robin Williams oder der Boxer Muhammed Ali auf. Abschließend hebt er hervor, dass obwohl die Parkinson-Erkrankung ein fester Bestandteil aktueller Forschung ist, die Ätiologie bisher jedoch nicht abschließend geklärt werden konnte. James Parkinson beschrieb 1817 in seinem "Essay on the Shaking Palsy" erstmalig medizinisch dieses Krankheitsbild, knapp 50 Jahre später klassifizierte es Martin Charcot nochmals genauer und grenzte es unter anderem zu anderen neurologischen Krankheitsbildern ab, welche sich ebenfalls durch Tremor präsentieren (Goetz 2011).

Im 20. Jahrhundert schaffte George Cotzias, ein Neuropharmakologe aus New York, den Durchbruch in der Therapie der Parkinsonerkrankung, als er die Wirksamkeit des Levodopas in der richtigen Dosierung nachwies. (Fahn 2015). Die

medikamentöse Behandlung von Morbus Parkinson ist bislang symptomatisch und stützt sich auf eine pharmakologische Neurotransmitter-Ersatztherapie. (Weiss et al. 2021). Jedoch kommt es im Rahmen des Krankheitsprogress aufgrund der immer intensiveren dopaminergen Langzeitbehandlung und einer zunehmenden dopaminergen Denervierung des Striatums zu einer "dopaminergen Sensitivierung", was zur steten Zunahme von motorischen und nicht-motorischen (u.a. neuropsychiatrischen) Komplikationen führt (Weiss et al. 2021). Vor allem die motorischen Fluktuationen, also schnelle Wechsel von guter Beweglichkeit (On) in die Unterbeweglichkeit (Off) oder sogar die Überbewegung (Dyskinesie) machen es den Ärzten nicht einfach ihre Patienten für den Alltag gut medikamentös einzustellen (Hechtner et al. 2014). Neue tragbare Technologien in Form von Bewegungssensoren sollen als objektives Werkzeug in Diagnostik, Therapieüberwachung und Studiendurchführung den Klinikalltag revolutionieren (Kleinholdermann et al. 2019). Doch was in der Theorie einfach klingen mag, stellt die Medizin und ihre Kliniker in der Praxis in Bezug auf Umsetzung und Auswertung noch vor einige Herausforderungen gerade in Bezug auf eine genaue Quantifizierung des zugrunde liegenden Motor State mittels der Sensoren (Erb et al. 2020). Die vorliegende Arbeit beleuchtet den aktuellen Stand der Forschung bezüglich des Einsatzes der modernen Technologien, sowie deren Grenzen im Bereich der Parkinsonerkrankung, hebt die Bedeutung der klinischen Einschätzung der Bewegungsmuster hervor und widmet sich der Frage, inwieweit Bewegungssensoren aktuell in der Lage sind, pathologische Bewegungsmuster, insbesondere die Levodopa induzierten Dyskinesien (LID) bei Parkinsonpatienten von willkürlichen Alltagsbewegungen abzugrenzen.

## **1.2 Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS)**

Morbus Parkinson ist nach Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, Inzidenz steigend, bei dem die meisten der Betroffenen unter dem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) leiden (Stoker und Greenland 2018). Aufgrund der alternden Gesellschaft mit höherer Lebenserwartung, der durch bessere Therapien längeren Krankheitsdauer, der differenzierten Diagnostik mit früherer Diagnosestellung sowie einer möglicherweise längeren Exposition gegenüber Umwelteinflüssen steigt die Zahl an „Parkinson-Kranken“ zukünftig immer stärker und damit ebenfalls die Relevanz für die Gesellschaft (Dorsey et al. 2018).

### **1.2.1 Pathologie**

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung, die auf der Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta beruht. Der daraus resultierende Dopaminmangel führt zu den klassischen Bewegungsstörungen Bradykinese mit Rigor und/oder Ruhetremor (Zheng und Zhang 2021). Die Regulation der Bewegungen und deren Ausmaß findet anatomisch in den Basalganglien, genauer der Basalganglienschleife statt. Dieses Modell wurde Ende der 1980er und Anfang der 1990er entwickelt (Albin et al. 1989). Die Übersichtsarbeit von McGregor und Nelson von 2019 legt ein Zusammenspiel zwischen Inhibition und Disinhibition durch Neurotransmitter dar. Sie zeigen auf Basis dieses Modells die Bedeutung des Dopamins und des Verlustes der Dopamin-Neuronen im Mittelhirn für die Entwicklung der motorischen Parkinson-Symptome: Im klassischen Modell werden die Neuronen des Striatums in einen direkten und indirekten Weg unterschieden. Beim direkten Weg projizieren sie in den Globus pallidus internus sowie in die Substantia nigra pars reticulata (GPi/SNr) und exprimieren D1-ähnliche Dopaminrezeptoren (Herve' et al., 1995; Deng et al., 2006). Eine Aktivierung des direkten Weges hemmt die Aktivität der Basalganglien, woraus eine Enthemmung des Thalamus und Bewegungsförderung resultiert (McGregor und Nelson 2019).

Auf der anderen Seite nehmen die Neuronen beim indirekten Weg über den Globus pallidus externus (GPe) sowie den Nucleus subthalamicus (STN) indirekt Einfluss auf den Basalganglien-Output und D2-ähnliche Dopaminrezeptoren (Herve' et al., 1995; Deng et al., 2006). Beim indirekten Weg wird die hemmende Leistung der Basalganglien auf den Thalamus erhöht und somit Bewegungen unterdrückt. Somit hat Dopamin in diesem Model entgegengesetzte Wirkungen: Es fördert den direkten Weg und reduziert die Bewegungshemmung, woraus zusammenfassend eine Bewegungsförderung resultiert (McGregor und Nelson 2019). Bei Menschen mit IPS und dem Verlust dopaminergener Neuronen besteht eine Dysbalance zwischen beiden Wegen zu Gunsten des indirekten Weges und der GPI-vermittelten thalamischen Hemmung der Bewegung (McGregor und Nelson 2019, S. 1044). Die Folgen der Depigmentierung, des Neuronenverlustes und der Gliose beim Parkinsonpatienten machen sich erst bemerkbar, nachdem bereits 60-70% der gesamten dopaminergen Substanz untergegangen sind (Schapira und Jenner 2011).

Die genaue Ätiologie ist bislang noch nicht geklärt. Einer der größten Risikofaktoren, ein IPS zu entwickeln, ist das Alter. (Schapira und Jenner 2011) Des Weiteren besteht ein allgemeiner Konsens für die Theorie, dass mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress, veränderte Proteinverarbeitung und entzündliche Veränderungen zu Zeldysfunktion und Zelltod durch Apoptose oder Autophagie und somit zum Neuronenverlust führen (Schapira und Jenner 2011). Genetische Faktoren spielen bei einem Teil der Patienten mit monogenetischen Erkrankungen eine Rolle. Zudem sind zwischenzeitlich vielfältige Suszeptibilitätsfaktoren identifiziert worden, die das Erkrankungsrisiko modifizieren. Nicht zuletzt sind die genetisch identifizierten Genprodukte und damit Stoffwechselwege auch relevant, die Pathomechanismen des sporadischen Parkinsonsyndroms zu verstehen und Krankheits-modifizierende Therapiestrategien zu entwickeln (Ye et al. 2023).

### **1.2.2 Symptomkomplex motorische und nichtmotorische Symptome**

Das IPS zeichnet sich durch fortschreitende Verlangsamung der Bewegungen (Bradykinesie), Muskelsteifigkeit (Rigor), und einem Ruhe Tremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz aus. Ergänzend findet sich auch eine posturale Instabilität ohne andere Genese (Gibb und Lees 1988). Darüber hinaus umfasst die Erkrankung aber auch zahlreiche nichtmotorische Symptome, die bereits Jahre vorausgehen (Kalia und Lang 2015).

Die Diagnose IPS kann bereits klinisch anhand einer Anamnese mit anschließender körperlicher Untersuchung mit dem Hauptsymptom Bradykinesie plus Tremor und Rigor gestellt werden (Postuma et al. 2015). Neben den motorischen wird aber auch den nicht motorischen Symptomen eine immer größere Bedeutung eingeräumt. Sie umfassen ein großes Feld und kommen meist früh vor Manifestation der motorischen Symptome zum Ausdruck (Armstrong und Okun 2020). Zu ihnen zählen Defizite im Geruchssinn (Hypo- oder Anosmie), Visuelle Störungen (Halluzinationen, Diplopie), Schmerz und somatosensorische Störungen. Außerdem Neuropsychiatrische Auffälligkeiten wie Angstzustände, Depression, Apathie und Fatigue, autonome Funktionsstörungen mit Blasen- und gastrointestinale Funktionsstörungen (Obstipation) und kardiovaskuläre Komplikationen. Ergänzend zeigen sich oft Psychosen und REM-Schlafverhaltensstörungen mit lebhaften Träumen sowie vor allem mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmende kognitive Defizite und Demenz (Schapira et al. 2017).

### **1.2.3 Alltagsrelevanz**

Angulo et al. beschreiben in ihrer Arbeit aus 2019 motorische und nichtmotorische Symptome als Beginn weiterer Folgeerscheinungen: Durch die Selbstwahrnehmung der Unzulänglichkeit aufgrund des Autonomieverlustes und Hilfsbedürftigkeit sowie der wahrgenommenen Verschlechterung des Körperbildes der Parkinsonpatienten ziehen sich die Betroffenen oft aus der Gesellschaft zurück. Sie beschreiben es als Folge der Scham aufgrund der krankheitsbedingten Symptome (Angulo et al. 2019).

### 1.3 Therapiemöglichkeiten

Obwohl das IPS nicht heilbar ist und keine verlaufsmodifizierenden Therapien erhältlich sind, stehen viele Therapiemöglichkeiten für eine bessere Symptomkontrolle zur Verfügung, um die Lebensqualität der Patienten zu steigern (Connolly und Lang 2014). Die Leitsubstanz der pharmakologischen Therapie für die motorischen Symptome ist nach wie vor das Levodopa. Gerade zu Beginn der Therapie zeigen sich Levodopa-Präparate, Dopaminagonisten und Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B -Hemmer) sehr effizient (Fox et al. 2018). Bei Patienten mit Tremor-dominantem Typ sind insbesondere Levodopa, Anticholinergika oder die Tiefe Hirnstimulation (THS) effektiv, allerdings können Anticholinergika kognitive Nebenwirkungen und prodelirogene Eigenschaften aufweisen. Die Medikamente sollen zu möglichst wenigen, aber festen Tageszeitpunkten über den Tag verteilt eingenommen und die Intervalle je nach klinischer Symptomatik angepasst werden. Die Auswahl aus den verschiedenen Wirkstoffklassen sollte sich nach den individuellen anamnestischen und klinischen Umständen richten (Fox et al. 2018).

Aufgrund des Krankheitsprogress aber auch bei speziellen Fragestellungen ist eine intensiviertere Therapie in Form von THS oder medikamentösen Pumpen (Apomorphin- oder Levodopa-Pumpen) erforderlich (Volkman et al. 2013). Im Rahmen einer Operation für die THS werden ein- oder beidseitige Elektroden intrakraniell in die Basalganglien (den Nucleus subthalamicus oder den Globus pallidus internus) implantiert. (Fox et al. 2018). Verbunden sind die Elektroden mittels kleiner Kabel mit einer Batterie unterhalb der Clavicula, vergleichbar mit einem Herzschrittmacher, und nach einer kurzen Heilungsphase kann der Stimulator von extern individuell präzise eingestellt sowie die Medikamente entsprechend angepasst werden (Fox et al. 2018). Die THS wird vor allem zur Behandlung von motorischen Symptomen, Tremor und Dyskinesie eingesetzt (Fox et al. 2018).

Wang et al. beschreiben in ihrer Arbeit aus 2018 Pumpentherapien als eine Alternative zur THS. Zum einen kann L-Dopa mittels Jejunalsonde verabreicht werden. Zum anderen gibt es die subkutane Applikation mittels Apomorphinpumpe.

Beiden gemein ist die kontinuierliche Gabe des Wirkstoffes und daraus resultierenden möglichst konstanten Levodopa-Plasmaspiegeln und somit gute Therapie von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien. Die enterale Levodopa-Carbidopa-Suspension ist ein Levodopa-Gel, das durch eine perkutane endoskopische transgastrische Jejunostomie verabreicht wird. Komplikationen sind meist im Rahmen der Anlage des Gerätes neben den üblichen Operationsrisiken häufig Bauchschmerzen, Dislokation des Schlauchs und Verknotungen (Wang et al. 2018).

Zusätzlich zum intestinalen Levodopa-Carbidopa Gel (LCIG) ist seit wenigen Jahren das Kombipräparat aus Levodopa/Carbidopa mit Entocapon (LECIG) erhältlich, welches mit einer reduzierten Levodopa-Dosis ein vergleichbar wirksamen Steady-State-Plasmaspiegel von Levodopa erzielen kann. (Senek et al. 2017). Eine weitere chirurgisch minimal invasive Therapiemöglichkeit könnte zukünftig das subkutan zu verabreichende Foslevodopa-Foscarbidopa sein, welches bereits vielversprechende Ergebnisse bezüglich motorischer Wirkungsfluktuationen zeigte. Die Lösung der Prodrugs Levodopa und Carbidopa, welche über 24 Stunden verabreicht wird, zeigte eine wesentliche Reduktion der Off-Zeiten sowie der Dyskinesien während der On-Phasen (Soileau et al. 2022).

Neben der THS und der intestinalen Levodopagabe kann die subkutane Apomorphinpumpe eine weitere Therapieoption darstellen. Sie zeigte in der multizentrisch durchgeführten, doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten TOLEDO-Studie einen signifikanten Therapieeffekt mit Reduktion der Off-Zeit im Vergleich zur Placebogruppe (Katzenschlager et al. 2018). Apomorphin hat als Dopaminagonist eine kurze Halbwertszeit, wird schnell resorbiert und ist dafür bekannt, die Off-Zustände zu verbessern, welche nicht auf Levodopa ansprechen (Gaire et al. 2021). Eine feine Nadel wird ins subkutane Fettgewebe eingebracht und durch einen dünnen Schlauch mit der Medikamentenpumpe verbunden. Unerwünschte Nebenwirkungen sind Übelkeit, Hautreaktionen, orthostatische Hypotonie und autoimmune hämolytische Anämie (Gaire et al. 2021).

Ergänzend sollten supportive Therapien im Rahmen einer multidisziplinären Betreuung durchgeführt werden. Über die motorischen Symptome hinaus haben

Parkinsonpatienten vor allem im Alltag weitere Einschränkungen, die mittels Physio-, Ergo- oder künstlerischen Therapien, wie zum Beispiel Musiktherapien, behandelt werden können (Radder et al. 2017).

#### **1.4 Krankheitsverlauf und Komplikationen**

Das oberste Therapieziel ist die möglichst langfristige Stabilisierung des motorischen On-Zustandes und Sicherung einer guten Lebensqualität, jedoch kommt es vor allem in späteren Krankheitsstadien vermehrt zu motorischen Wirkungsfluktuationen, in denen die Patienten unvorhersagbar zwischen Off-, On- und dyskinetischen Zuständen wechseln, was sie erheblich in ihrer Lebensqualität einschränkt (Hechtner et al. 2014). Denn obwohl Levodopa das wirksamste Medikament zur Behandlung der motorischen Symptome ist, nimmt mit Fortschreiten des Krankheitsprogresses die regelrechte Wirksamkeit ab und die Nebenwirkungen wie motorische Fluktuationen und das Auftreten unwillkürlicher Bewegungen im Rahmen von Levodopa-induzierte Dyskinesien (LID) zu (Aradi und Hauser 2020). Die zugrunde liegende Pathologie wird im nachfolgenden Kapitel der „dopaminergen Sensitivierung“ erklärt. Die häufigsten motorischen Wirkungsfluktuationen als Komplikation bei der Therapie sind "wearing-off"-Phänomene, also die Abnahme der Dopaminwirkung mit abnehmender Beweglichkeit gegen Ende der Wirkdauer einer Einzeldosis. Direkt dahinter liegt die Häufigkeit des Auftretens von LID (Cenci und Crossman 2018).

Um einen möglichst konstanten Dopaminspiegel und damit stabiles Wirkungsprofil zur Vermeidung von Plasmaspitzen und damit Dyskinesien zu gewährleisten, kommen oben ausführlich erklärte kontinuierliche dopaminerge Therapien zum Einsatz, (Aradi und Hauser 2020).

Mit dem Krankheitsprogress und Zunahme der motorischen Symptome kommt es durch die Dosiserhöhung der medikamentösen Therapie nicht selten auch zu psychiatrischen Auffälligkeiten (Hejazi 2020). Darunter fallen Halluzinationen und Impuls-Kontroll-Störungen (ICD) (Hejazi 2020). Die ICD beschreiben bei der Parkinsonerkrankung zwanghafte Verhaltensweisen, wie pathologisches Glücksspiel, Hypersexualität, zwanghaftes Essen und exzessives Kaufen, was auf

einem relativen Dopamin-Defizit und vermindertem Belohnungsempfinden bei toxischer Freisetzung von Dopamin beruht (Weintraub 2019). Ein erhöhtes Risiko für dieses Verhalten besteht bei Therapie mit Dopaminagonisten, dem männlichen Geschlecht, jungen Patienten, Depressionen, Rauchen, Drogenmissbrauch, Parkinson-Mutation und bei ICD in der Familienanamnese (Bhattacharjee 2018).

Das Auftreten solcher Komplikationen kennzeichnet das fortgeschrittene Stadium der Parkinsonerkrankung (Antonini und Nitu 2018). Eine Anpassung der Therapie sollte frühzeitig und nicht erst nach Auftreten von Komplikationen erfolgen, da trotz der Eskalation der Therapie nur bedingt eine Vermeidung der motorischen Nebenwirkungen aufgrund der bereits stattgefundenen abnormen synaptischen Plastizität und Konnektivitätsveränderungen bezweckt werden kann (Antonini und Nitu 2018).

## **1.5 Dopaminerge Sensitivierung und Levodopa Induzierte Dyskinesien (LID)**

### **1.5.1 Molekulare Grundlagen**

LIDs entstehen aufgrund einer dopaminergen Sensitivierung welche durch eine zunehmende dopaminerge Denervierung des Striatums beruht (Weiss et al. 2021). Da die Patienten bei Einnahme dopaminerger Medikamente immer dieselben unwillkürlichen Bewegungsmuster zeigen, wurden bereits früh Veränderungen in der Basalganglienfunktion vermutet, welche als Grundlage für die Entstehung der Dyskinesien gelten. (Jenner 2008). Die nigrale Denervierung sowie der Verlust des striatalen Dopamin-Inputs verändern die glutamaterge synaptische Konnektivität im Striatum, was die LIDs erzeugt. Daraus resultierend kommt es durch die pharmakologische Therapie zu einer inadäquaten Signalübertragung zwischen motorischen Kortex und dem Striatum in Form von Dyskinesie (Jenner 2008). Die Pathologie spielt sich auf molekularer Ebene ab: Es ist ein dynamischer Prozess, bei dem sich Dopamin-Rezeptoren im Rahmen der

neuronalen Plastizität zum einen durch die Degeneration der dopaminergen Strukturen und zum anderen durch eine Hochregulierung im Rahmen der L-Dopa-Therapie verändern (Lanza und Bishop 2021). Eine Einzeldosis Levodopa führt so zu einer erhöhten endogenen Freisetzung von Dopamin. Dies führt zur Sensibilisierung des dorsalen und ventralen Striatums, welches jeweils für motorische sowie neuropsychiatrische Schaltkreise zuständig ist (Weiss et al. 2021).

Eine Korrelation zwischen Schweregrad der dopaminergen Läsion und der LID fand sich in experimentellen 6-Hydroxydopamin- (6-OHDA) und 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin- (MPTP) Modellen (Jenner 2008). Wiederum zeigen Menschen ohne Neurodegeneration von Dopamin-Neuronen keine Dyskinesie, wenn sie L-Dopa erhalten (z. B. Patienten mit essentiellen Tremor, Dystonie oder nicht-degenerativem Parkinsonismus) (Rajput et al. 1997). Eine Übersicht verschiedener klinischer Arbeiten zeigt, dass die Entwicklung und Stärke der LID unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Levodopa ist, was wiederum die dopaminerge Denervierung als wichtigste pathologische Voraussetzung für die dopaminergen Sensitivierung identifiziert (Weiss et al. 2021)

Die mesolimbischen D3-Rezeptoren in D1-Rezeptor tragenden Zellen sind bei LIDs hochreguliert und somit ein attraktives Ziel für pharmakologische Therapien der LIDS (Lanza und Bishop 2021). Bereits erste D3R-Antagonisten sind Teil klinischer Studien. Mit der Zunahme an Informationen steigt auch das Potential zur Behandlung der LIDS aber auch weiterer Pathologien, die auf einer fehlerhaften D3R-Aktivität beruhen (Becanovic et al. 2020). Als anti-dyskinetisch wirksames Medikament hat sich auch Amantadin, ein Glutamat-Antagonist, der an den NMDA-Rezeptoren aktiv ist, gezeigt. In kleinen, randomisierten, placebokontrollierten Studien konnten bei Patienten mit motorischen Fluktuationen und Dyskinesien letztere reduziert werden, ohne die On-Zeit zu beeinflussen. Der Effekt hält leider nur ein paar Monate (Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al. 2004). Auf Grundlage der oben eingeführten dopaminergen Sensitivierung in Folge der Dopamineinnahme, welche nicht nur motorische Komplikationen in Form von Dyskinesien, sondern auch neuropsychiatrische und ICDS begünstigt, wird ein noch frühere Indikationsstellung einer THS im Ncl. subthalamicus postuliert. So könnten diese Nebenwirkungen längerfristig aufgrund einer Desensitivierung

durch die postoperative Medikamentenreduktion reduziert werden. (Weiss et al. 2021).

### **1.5.2 Phänomenologie der Dyskinesie und Alltagsrelevanz**

Die Mehrheit der Parkinsonpatienten entwickelt innerhalb der ersten zehn Jahre nach Behandlungsstart LID, gut die Hälfte bereits nach fünf Jahren. Zudem scheinen Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (Early-Onset) ein hohes Risiko zu haben, früh LIDs zu entwickeln. (Manson et al. 2012) Daneben spielen das fortgeschrittene Erkrankungsstadium sowie hohe Levodopadosen in der Therapie bei der Entstehung der LID seine Rolle (Linazasoro 2005). Des Weiteren scheint das frühe Auftreten von "wearing-off"-Phänomenen ein früher Prädiktor für die Entwicklung von Dyskinesien zu sein (Stocchi et al. 2010). Diese motorischen Wirkungsfluktuationen verschlechtern die Lebensqualität der Patienten erheblich. (Hechtner et al. 2014).

Am häufigsten zeigen sich LID, wenn die Plasmaspiegel des Medikaments am höchsten sind (peak-dose-dyskinesias), seltener beim Anstieg oder Abfall des Spiegels (biphasische Dyskinesien) oder als Off-Dystonien der unteren Gliedmaßen bei zu niedrigem L-Dopa-Spiegel (Fabbrini et al. 2007). Aus der Studie von Luquin et al. aus 1992 wird klar, dass LID schon seit dem Beginn der Therapie des Parkinsons bekannt sind und bereits früh versucht wurde, sie klinisch zu klassifizieren. Man teilt die LID in drei Klassen: Die erste umfasst plötzliche unwillkürliche, unregelmäßige Bewegungen (Chorea), ruckartige rhythmisch bis arrhythmische Zuckungen (Myoklonus) und erhöhte Muskelspannung (dystone Bewegungen) vor allem im On-Zustand, die zweite vor allem dystone Bewegungen der unteren Extremität führend im OFF-Zustand und die dritte mit biphasischen Komponenten jedoch vor allem mit wiederholenden stereotypen Bewegungen der unteren Extremität. Die Mehrheit der Patienten zeigt meist nur ein Muster, die Klassen können aber auch kombiniert auftreten (Luquin et al. 1992). Linazasoro beschreibt 2005 neben choreoiforme und dystone auch langsame, unkontrolliert wurmartige (athetotische) Bewegungen, welche oft in der Kopf-Halsregion präsent sind. Während frühe Formen den Patienten eher nicht bewusst sind oder

von ihnen sogar als angenehm empfunden werden, sind spätere Formen laut Linazasoro stark beeinträchtigend. Durch die Dyskinesien begünstigt werden nichtmotorische Symptome wie Mangelernährung und Gewichtsverlust, was ein Fortschreiten der Erkrankung, kognitiven Verfall, orthostatische Hypotonie mit Stürzen, nachfolgender Behinderungen und letztlich eine erhöhte Mortalität zur Folge hat (Ma et al. 2018).

## **1.6 Therapiemonitoring und deren Problematik**

### **1.6.1. Der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und die Subjektivität des Klinikers**

Der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), welcher in der 1980er Jahren entwickelt und Anfang der 2000er durch die Movement Disorder Society überarbeitet wurde (MDS-UPDRS), gilt als der Goldstandard des Klinikers zur Überwachung von dem IPS hervorgerufenen Behinderung und Beeinträchtigung (Rovini et al. 2017, Evers et al. 2019). Hierbei werden in vier Teilen folgende Teilbereiche erfasst: kognitive Funktionen und Stimmung (Teil I), motorische Behinderungen bei Aktivitäten im täglichen Leben (Teil II), motorische Beeinträchtigungen (Teil III) und behandlungsbedingte motorische und nicht-motorische Komplikationen erfasst (Teil IV) (Goetz et al. 2008). Also motorische sowie nicht-motorische Symptome (Goetz et al. 2008). Der Score zeigt jedoch erhebliche Unterschiede in Abhängigkeit des durchführenden Untersuchers somit hohe Subjektivität der Einschätzung (Post et al. 2005) und liefert nur eine Momentaufnahme des Patienten und des motorischen Status. (Evers et al. 2019).

### **1.6.2. Patiententagebücher und mangelnde Compliance**

Patiententagebücher galten bisher ebenfalls als der Goldstandard zur Überwachung der Medikamentenwirkung und Erfassung motorischer Wirkungsfluktuationen (Rovini et al. 2017, Papapetropoulos 2012). Im Gegensatz zu den gängigen Scores, welche eine detaillierte Aussage zum Krankheitsstaus eines einzigen

Zeitpunktes liefern, gewähren sie Einblicke in die Krankheitsdynamik über den Tag (R. A. Hauser et al. 2000). Dennoch sind Patiententagebücher meist durch die subjektiven Einschätzungen sowie bei Parkinsonpatienten überdurchschnittlich repräsentierte Anosognosie verfälscht und aufgrund mangelnder Adhärenz vor allem im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium im Einsatz begrenzt (Kleinholdermann et al. 2019). Doch diese Lücken hinsichtlich Genauigkeit und krankheitsbedingter mangelnder Compliance zeigen die Notwendigkeit eines objektiven und präziseren Monitoring Tools (Erb et al. 2020).

### **1.6.3. Der Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS)**

Zur Beurteilung der Dyskinesien wird der Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) herangezogen, welcher sich ebenfalls aus vier Teilen zusammensetzt. Erfasst werden die in der letzten Woche durch den Patienten wahrgenommene Behinderung der On-Dyskinesie (Teil I) und Off-Dystonie (Teil II) mit maximal 44 Punkten, objektive Beeinträchtigung über sieben Körperregionen und Typ (choreaform oder dystonisch) basierend auf vier Alltagsaktivitäten (Sprechen, Trinken aus einer Tasse, Anziehen eines Mantels und Gehen) mit maximal 28 Punkten sowie die objektive Beeinträchtigung basierend auf den Aktivitäten (Teil IV) mit maximal 16 Punkten. (Goetz et al. 2009). Der UDysRS ist ein effektives Werkzeug, um den Schweregrad der Dyskinesie zu erfassen, ohne dass das Geschlecht, Alter, die ethnische Herkunft oder Bildung eine Rolle spielen (Luo et al. 2017).

## **1.7 Moderne Technologien in Form von Bewegungssensoren zur Erfassung von Krankheitssymptomen**

Mit der zunehmenden Digitalisierung und Entwicklung der drahtlosen, mobilen Geräte zu Beginn des 21. Jahrhunderts eröffneten sich ganz neue Wege im Alltag, aber auch in der Medizin (Topol 2010). Besonders Smartwatches mit integrierten Bewegungssensoren haben sich in ihrer Eigenschaft zur Überwachung der Fitness und Aktivität ihres Trägers bewährt (Rawassizadeh et al. 2015). Solche tragbaren Sensoren ermöglichen eine unauffällige, passive und vor allem

kontinuierliche Überwachung verschiedener physiologischer Prozesse (Steinhubl et al. 2015). So zeigen Studien, dass sie auch für die medizinisch-klinische Anwendung gut geeignet sind (Reeder und David 2016) wie beispielsweise beim Bewegungsmonitoring der Parkinsonerkrankung (Patel et al. 2009). Apps sollen sogar Patienten im Frühstadium identifizieren und nicht nur motorische, sondern auch nichtmotorische Symptomverschlechterungen detektieren (Reichmann et al. 2023). Insbesondere Bewegungssensoren werden es in Zukunft erlauben, umfassende Informationen zur Erkrankung, aber auch der Therapieauswirkungen zu erheben und das selbstständig im häuslichen Umfeld der Patienten (Hansen et al. 2018). Sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome können so erfasst und deren Alltagsrelevanz mittels trainierter Analyse-Software erfasst werden (Hansen et al. 2018). Damit kommt man der personalisierten Medizin einen großen Schritt näher (Hansen et al. 2018). Mobile Sensoren finden aufgrund ihrer verschiedenen Funktionen einen breiten Einsatz in der Medizin. Je nach Art des Sensors können physiologische (z. B. Muskelaktivität), biochemische (z. B. Blutzusammensetzung) und motorische Parameter (z. B. Gelenkbewegungen) erfasst werden (Gordt et al. 2018). Für die Parkinsonerkrankung sind die Messung kinematischer Bewegungsdaten essenziell. Die Sensoren bestehen aus einem so genannten mikroelektromechanischen System (MEMS), das die Bewegung erfasst und das mechanische Signal in ein elektrisches Signal umwandelt (Brognara et al. 2019). Es werden nicht nur dynamische Beschleunigungen durch die Bestimmung der Trägheit der Masse, sondern auch statische Gravitationsbeschleunigungen gemessen. Die drei einachsigen Beschleunigungssensoren werden in einem 3D-Sensor integriert, um drei orthogonale Achsen gleichzeitig zu erfassen. Oftmals wird in den Systemen auch die Winkelgeschwindigkeit mitbestimmt (Brognara et al. 2019).

Mithilfe bereits eines Sensors an der Taille kann so zwischen On- und Off-Zustand während alltäglicher Aufgaben unterschieden werden (Pérez-López et al. 2016). Während die Abgrenzung dyskinetischer Muster bei häufigen alltäglichen Aufgaben wie Laufen sicher gelingt, zeigen bestimmte Aktivitäten, die choreiforme Bewegungen nachahmen, wie z. B. Klavierspielen, jedoch hohe falsch-positive Raten für Dyskinesien (Powers et al. 2021). Limitierend und

herausfordernd für den breiten Einsatz der Sensoren sind die noch fehlende Äquivalenz der Erkennung motorischer Einschränkungen und klinischer Beurteilung (Toosizadeh et al. 2015). Denn gerade die Bestimmung von motorischen Beeinträchtigungen bei körperlichen Aktivitäten des Alltags im Vergleich zu objektiven Tests im Labor oder der Klinik sind deutlich schwieriger (Toosizadeh et al. 2015). Die bisherigen Algorithmen haben Schwierigkeiten die Bewegungsmuster beispielsweise im Rahmen von Alltagsaktivitäten dynamisch zu erkennen. So zeigt die Quantifizierung des motorischen Zustandes über den Tag eine hohe Korrelation zu den Patiententagebüchern, aber auch Fehler in einer höheren zeitlichen Auflösung (Ossig et al. 2016). Die Ergebnisse zeigen jedoch auch, dass die Genauigkeit der Quantifizierung bei einigen Dyskinesien stark beeinträchtigt ist, da vor allem schwache Dyskinesien in den distalen Extremitäten nicht korrekt erkannt werden können (Pérez-López et al. 2016). Somit stellen verzerrende Bewegungsmuster wie Dyskinesien und willkürliche Bewegungen einen Störfaktor in der Bewegungsanalyse dar (Pérez-López et al. 2016).

## 1.8 Hypothesen

Die derzeitige Herausforderung für den Kliniker ist die frühzeitige objektive Erfassung von therapeutischen Komplikationen in der Therapie der Parkinsonkrankheit. Die bislang, auf klinischer Einschätzung gestützten Werkzeuge, stellen ein gut bewährtes, jedoch wenig objektives Verfahren dar. Im Zuge der Digitalisierung stehen uns immer mehr Technologien nicht nur im Alltag, sondern auch in der Medizin zur Verfügung. Vor allem der Einsatz von Bewegungssensoren gerade in Diagnostik und Therapie des IPS gewinnt immer mehr an Bedeutung. Die bisherigen Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Sensoren im Bereich der Klassifizierung des Bewegungszustandes, nachfolgend „Motor State“, fehleranfällig sind. Besonders bei der Abgrenzung von willkürlichen Bewegungen im medikamentösen On zum dyskinetischen Bewegungszustand findet sich eine zu geringe Genauigkeit in der Quantifizierung und fordert weitere kontrollierte Untersuchungen zur Einordnung des Verhaltens der LID während der Ausführung von Willkürbewegungen und Möglichkeiten der Bewegungsklassifizierung durch Bewegungssensoren. In diesem Zusammenhang bedarf es ebenso einer genauen klinischen Einschätzung zur Beantwortung der Frage nach der richtigen Platzierung der Sensoren am Körper zur genauen Erfassung des Motor State.

Die Notwendigkeit einer genaueren objektiven Abgrenzung von Willkür- und dyskinetischen Bewegungen sowie die Notwendigkeit der Beantwortung der Frage nach der Platzierung von Bewegungssensoren zur genauen Erfassung des Motor State bildeten die Grundlage für die nachfolgende Studie. Hierbei führten die Patienten standardisierte Alltagsaufgaben in verschiedenen dopaminergen Behandlungszuständen/Motor States wie dem medikamentösen Off (MedOff), medikamentösen On ohne Dyskinesien (MedOnEu), und medikamentösen on mit Dyskinesie (MedOnDys) aus. Die dabei gezeigten Bewegungsmuster wurden klinisch bewertet sowie mittels Inertialsensoren aufgezeichnet. Klinisch wurde eine genaue Klassifikation der gezeigten Bewegungsmuster nach jeweiligen Motor State sowie aufgeteilt nach Aufgaben und Extremitäten vorgenommen und auf dieser Grundlage die erfassten Bewegungsparameter der mobilen Sensoren zur Detektion dyskinetischer Muster explorativ analysiert. Anschließend wurden die Ergebnisse vor dem Stand der aktuellen Forschung diskutiert.

Wir stellten konkrete Hypothesen auf, welche die Grundlage für die anschließenden Analysen bildeten

1. Willkürbewegungen einer Extremität verstärken die Dyskinesien in dieser, das heißt bei manuellen Tasks (Essen und Trinken) finden sich vermehrt Dyskinesien in der oberen Extremität, wohingegen sich beim Gehen mehr Dyskinesien in der unteren Extremität finden.
2. Unter kognitiver Aktivierung (Rechnen) finden sich verglichen zu motorischen Alltagsaufgaben (Essen, Trinken, Gehen) vermehrt Dyskinesien
3. Die Bewegungssensoren erfassen Unterschiede in den temporo-spatialen Gangparametern (Schrittlänge, Schrittgeschwindigkeit) zwischen den Motor States (MedOnEu und MedOnDys).

## **Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

Untersucht wurden 15 Patienten, 7 männlich, 8 weiblich, im Alter von durchschnittlich  $60,73 \pm 11,05$  Jahren. Alle hatten die Diagnose des IPS vom akinetisch-rigiden ( $n=9$ ), beziehungsweise Äquivalenztyps ( $n=6$ ), bei denen unter Behandlung mit L-Dopa Dyskinesien auftraten. Diese wurden zur Durchführung einer L-Dopa Challenge im Rahmen des Screenings zur Tiefen Hirnstimulation in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen aufgenommen. Die Krankheitsdauer betrug im Schnitt  $11,4 \pm 4,5$  Jahren. Alle ausführlichen Informationen zur Patientenkohorte sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt (s. Tab 1).

Vor Studienstart wurden alle Probanden über Zweck und Ablauf der Studie informiert und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde in Form eines Amendments von der Ethikkommission der Universität Tübingen (Ethikantrag Nr. 142/2016BO1 Titel „Bewegungssensoranalyse zur Klassifikation motorischer Zustände beim idiopathischen Parkinsonsyndrom-Amendment“) genehmigt.

**Tab. 1 Klinische Charakteristika der Patienten Kohorte** Patientenkodierung P1-P15, Alter in Jahren, Geschlecht (m= männlich, w= weiblich), Erkrankungsalter in Jahren zur Zeitpunkt der Diagnose, Seitenbetonung des IPS, LED= tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis in mg, MOCA= Montreal Cognitive Assessment Score, UDysRS 1B = Unified Dyskinesia Rating Scale Teil 1B (Grad der Einschränkung im Alltag) in absoluten Zahlen, MDS-UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale in absoluten Zahlen, MDS-UPDRS III Off = Motorische Untersuchung im Off-Zustand, MDS-UPDRS IV = Motorische Komplikation, MW= Mittelwert, SW= Standardabweichung

Patient	Klinische Charakteristika				erhobene Scores					
	Alter	Geschlecht	Erkrankungs- alter	Erkrankungs- dauer	Seiten- betonung	LED	MOCA	UDysRS 1B	MDS- UPDRSIII Off	MDS- UPDRSIV
P1	71	m	61	10	rechts	1304	28	17	51	12
P2	57	m	47	10	links	1414	26	17	37	18
P3	46	m	34	13	links	1492	28	26	70	19
P4	60	m	49	12	rechts	1646	27	22	70	13
P5	77	w	67	10	rechts	850	26	10	41	16
P6	59	w	56	4	rechts	500	29	27	38	12
P7	45	w	42	8	rechts	90	29	25	46	20
P8	75	w	59	15	links	47	30	24	58	20
P9	70	m	51	19	beidseits	765	30	26	59	16
P10	72	w	66	6	links	550	26	14	48	9
P11	61	m	47	15	links	731	26	10	43	9
P12	59	w	40	19	rechts	665	27	16	39	15
P13	61	w	47	15	links	320,5	29	12	54	15
P14	58	m	48	10	rechts	675	27	11	36	11
P15	40	w	35	5	beidseits	1687	26	10	50	12
MW	60,73	-	49,93	11,4		849,1	27,6	17,8	49,33	14,47
SD	11,05	-	10,22	4,64		539,32	1,5	6,59	11,13	3,7

### **2.1.2 Voruntersuchung der Patienten**

In der Voruntersuchung wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Sie wurde meist am Tag vor den Studienversuchen bei guter Beweglichkeit medikamentösen eukinetischen Zustand (MedOnEu) durchgeführt. Sie beinhaltete zudem das Erheben einer kurzen Anamnese zum bisherigen Krankheitsverlauf und der Symptome (s. Studienprotokoll), sowie die Durchführung des MDS- UPDRS Teil III und IV, UDysRS 1A und B (s. Tab 2).

### **2.1.3 Einschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien für die Studie wurden definiert:

- Vorbestehende dopaminerge motorische Wirkungsfluktuationen mit L-Dopa induzierten Dyskinesien bei IPS
- Vorbehandlung mit L-Dopa Präparaten
- MOCA  $\geq$  25 Punkte
- Schriftliche Einverständniserklärung

### **2.1.4 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien für die Studie wurden definiert:

- Teilnahme an anderen klinischen Studien
- Unverträglichkeit von L-Dopa
- Zerebrale Lähmung und sonstige Lähmungssyndrome
- Maligne Grunderkrankungen
- Schwere kardiovaskuläre Vorerkrankungen wie beispielsweise eine höhergradige Herzinsuffizienz oder eine instabile koronare Herzerkrankung
- Schwere Formen hirngorganischer / psychiatrischer Erkrankungen

## 2.2 Versuchsablauf

Die Patienten nahmen am Vorabend der Messung die letzten Parkinsonmedikamente um spätestens 22:00 Uhr ein, damit über Nacht am nächsten Morgen ein dopaminerges Off erreicht wurde. Um die Zeit im dopaminergen Off möglichst kurz zu halten, wurden die Patienten bereits am frühen Morgen von der Station noch vor der ersten Levodopa-Dosis zur Versuchsdurchführung abgeholt. Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, wurden sie während der gesamten Messung vom Versuchsleiter begleitet.

### 2.2.1 Alltagsaufgaben

Die Aufgaben gliederten sich in sitzende und stehende beziehungsweise gehende Tätigkeiten. Die Patienten mit gerader Zuweisungsnummer begannen im MedOff gehend und führten danach die sitzenden Tätigkeiten aus. Um die Sensoren belassen zu können, begannen sie im MedOnEu dann mit den sitzenden Aufgaben, im dyskinetischen Zustand, dann wieder gehend. Bei Patienten mit ungerader Zuweisungsnummer war es umgekehrt.

- Aufgabenblock 1 (im Sitzen): Messer und Gabel werden neben einem Teller bereitgelegt. Der Proband a) greift Messer und Gabel (Gabel links, Messer rechts) b) führt die Schneidebewegung auf dem Teller durch (Ansetzen der Gabel und forciertes Schneiden mit dem Messer) c) Beladen der Gabel mit der Nahrung (beispielsweise Brot) d) führt die Gabel zum Mund, e) setzt ab und legt das Besteck zurück. Jede einzelne Aufgabe wurde zwischen drei- und fünfmal wiederholt und in jedem motorischen Zustand ausgeführt.
- Aufgabenblock 2 (im Sitzen): Eine Wasserflasche und ein Glas werden bereitgestellt a) der Patient greift nach der Wasserflasche (Rechtshänder mit rechts), b) schraubt diese mittels typischer Ab- und Adduktionsbewegungen im Handgelenk auf, c) gießt Wasser in ein Glas ein, d) greift das Wasserglas und führt es zum Mund, e) trinkt einen Schluck daraus, f) setzt ab und stellt das Glas zurück.

- Aufgabe 3: Beginnend aus einer Ruhephase im Stand soll der Proband eine festgelegte Wegstrecke von ca. 7 Metern in einem selbstgewählten zügigem Alltagsgehtempo zurücklegen.
- Aufgabe 4: Der Proband wird angewiesen a) ruhig zu sitzen und sich zu entspannen und b) dann von 100 immer wieder die Sieben abzuziehen.

### **2.2.2 Erhebung klinischer Scores**

Es wurden Scores zur Einschätzung des Patienten und seiner Einschränkungen am Tag vor der Studienmessung im medikamentösen On-Zustand erfasst (MDS-UPDRS III, IV, UDysRS 1B) und laufend Scores während der Messung, um die klinische Krankheitsausprägung zu erheben (MDS-UPDRS III, UDysRS 3,4). Dies passierte während der drei Bewegungszustände dopaminerges Off (MedOff), eukinetisches medikamentöses On (MedOnEu) und dyskinetisches medikamentöses On (MedOnDys). Der MDS-UPDRS Teil III umfasst eine motorische Testung der Patienten, um deren Bewegungszustand zu quantifizieren. Erwartungsgemäß sollte der Score mit Einnahme der dopaminergen Medikation sinken. Eine Verringerung um mehr als ein Drittel vom Off ins On spricht für ein gutes Ansprechen auf L-Dopa. Der UDysRS umfasst mehrere Fragebögen und Testungen, die die Schwere der Dyskinesie und die damit verbundenen Einschränkungen im Alltag näher quantifizieren sollen. Zum genaueren Überblick des Studienablaufs dient nachstehende Tabelle 2.

**Tab. 2 Studienablauf an Tag 1 zur Vor- und Tag 2 zur Studienuntersuchung**

Studientask	Tag 1 Voruntersuchung	Tag 2 Studienuntersuchung		
		MedOff	MedOnEu	MedOnDys
Prüfung Ein- und Ausschlusskriterien	+			
Aufklärung und Einwilligungserklärung	+			
Anamnese	+			
MDS-UPDRS III + IV	+			
UDysRS (Teil 1B)	+			
UDysRS (Teil 3,4)		+	+	+
MDS-UPDRS III		+	+	+
Alltagsaufgaben (Essen, Trinken, Gehen, Rech- nen)		+	+	+
+ Videodokumentation, Bewegungssensoren		+	+	+

### 2.3 Medikamentenaufdosierung

Zum Durchlaufen der drei Bewegungszustände MedOff, MedOnEu und MedOnDys wurde Madopar LT in Wasser gelöst. Nach Durchführung der Alltagsaufgaben im medikamentösen Off wurde die einfache reguläre Morgendosis eines Patienten verabreicht (bis ca. 9Uhr individuell 50-350mg Levodopa) mit dem Ziel ein eukinetisches On zu erreichen. Nach den Score-Erhebungen und Ausführung der Alltagsaufgaben im MedOnEu wurde zusätzlich eine weitere Einzeldosis von gelöstem Levodopa in Höhe einer weiteren halben individuellen Morgendosis verabreicht mit dem Ziel ein MedOnDys zu erreichen. Sollte sich beim Probanden keine Dyskinesien einstellen, erfolgte nach einer halben Stunde, im Falle guter Verträglichkeit, eine zusätzliche Viertel Gabe der individuellen Morgendosis Insgesamt wurde versucht, die kleinstmögliche Levodopadosis zu ermitteln, die zum Übertritt zwischen den Motor States führt.

Zeigten sich bereits nach erster Medikamentengabe im MedOnEU leichte bis milde Dyskinesien, die fluktuierend, nicht reproduzierbar waren sowie die Willkürbewegungen nicht verzerrten ( $UDysRs3 < 15$ ), wurde wie nach obigem Schema weiter ins MedOnDys aufdosiert. Bei Vorliegen starker dyskinetischer Bewegungsmuster in allen Aufgaben des UDysRS ( $UDysRS \geq 15$ ) nach der individuellen einfachen Morgendosis wurde diese Kondition als MedOnDys gewertet und in Absprache mit dem Patienten innerhalb der maximalen Untersuchungszeit auf einen Rückgang der dyskinetischen Symptome gewartet ( $UDysRS < 15$ ) und daraufhin die Durchführung der Alltagsaufgaben im MedOnEu dokumentiert. Hier sei beispielsweise Patient P13 genannt. Das genaue Aufdosierungsschema ist in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tab. 3 Madopar LT- Aufdosierungsschema über die einzelnen Motor States für P1-P15, L-Dopa Äquivalenzdosis über den Tag in mg/d aus der Hausmedikation, L-Dopa Äquivalenzdosis (erste Morgendosis) aus der Hausmedikation in mg, Aufdosierungsdosis in MedOnEu in mg, Aufdosierungsdosis in MedOnDys in mg**

Patienten	L-Dopa Äquivalenzdosis über den Tag	L-Dopa Äquivalenzdosis (erste Morgendosis)	Aufdosierungsdosis in MedOnEu	Aufdosierungsdosis in MedOnDys
P1	1304	233	200	150+50
P2	1414	316	250+100	100+50
P3	1492	400	125	25
P4	1795	316	350	150
P5	850	250	200	100+50
P6	500	225	100	100+100
P7	910	225	200	100
P8	475	175	100	12,5
P9	765	200	X	150
P10	550	100	X	100
P11	731	225	100	50+50+50
P12	665	100	50	12,5
P13	320,5	233	X	100
P14	675	200	50	50+50+50
P15	1687	400	100	50

## 2.4 Definition des Motor States

Zur Quantifizierung des motorischen Zustandes fand der motorische MDS- UP-DRS III hier ebenfalls Anwendung. Eine Transition von MedOFF zu MedOnEu lag bei einer Verbesserung von mehr als 30% vor (Goetz et al. 2003).

Als dyskinetisch wurden choreoiforme Bewegungsmuster festgelegt. Also sowohl schnelle, repetitive, tänzelnde Bewegungsmuster, als auch langsam, sich

windende Formen. Dies operationalisierten wir mittels UDysRS Teil 3 mit  $<1$  sowie UDysRS Teil 4  $< 0$  als klar eukinetisch somit zum MedOnEu zugehörig. Bei einem UDysRS Teil 3  $<15$  und UDysRS Teil 4  $< 5$  fanden sich milde Dyskinesien mit klinisch fehlender Verzerrung der Willkürbewegungen. Aufgrunddessen wurde es als MedOnEu klassifiziert. Bei einem UDysRS Teil 3  $\geq 15$  sowie UDysRS Teil 4  $\geq 5$  fanden sich laut Definition eindeutig die Alltagsaufgaben verzerrende Dyskinesien und die Patienten wurden zum Motor State MedOnDys zugewiesen. Zeigte sich kein eukinetischer Zustand ohne Dyskinesien ohne Verzerrung der Willkürbewegungen, entfiel die entsprechende Kondition für die spätere Ergebnisauswertung.

Vor Klassifikation des Motor State der Patienten wurde zunächst die Entwicklung der erhobenen klinischen Scores während der drei Studienmessungen betrachtet. Die erste Studienmessung fand zweifelsfrei im MedOff statt. Wie bereits in der Medikamentenaufdosierung dargelegt, gab es Einzelfälle, bei denen die Messung der Kondition MedOnDys vor der Kondition MedOnEu bei verfrühter Entwicklung verzerrender Willkürbewegungen (UDysRS Teil 3  $> 15$  sowie Teil 4  $> 5$ ) stattfand. Zunächst wurde das MedOn somit in MedOn I und MedOn II nach beziehungsweise aufsteigenden Scorewerten gegliedert. Die Klassifikation MedOn I und MedOn II diente somit zunächst einer rein deskriptiven Beschreibung. Anschließend wurden auf Basis der Medikamentenaufdosierung sowie der klinischen Scoreerhebung der Motor State nach Studienmessreihenfolge definiert.

## **2.5 Videoanalyse mittels Konsensusverfahren**

Aufgeschlüsselt nach den sechs Extremitäten (Kopf, Rumpf, obere rechte Extremität - OEre, obere linke Extremität – Oeli, untere rechte Extremität- UEre, untere linke Extremität- Ueli) wurde im MedOnDys-Motor-State mittels Ratingsystem bewertet, bei welcher Aufgabe und in welcher Körperregion der Proband Dyskinesien während der Durchführung zeigte. Die Videos wurden von der Promovenden (Kim-Susann Hennefarth) (Rater 1) und Dr. Marlieke Scholten (Rater 2) und unabhängig voneinander nicht verblindet bewertet. Sollte das Urteil voneinander abweichen, entschied ein dritter Rater (Prof. Dr. Daniel Weiß). Es wurden

dichotome Variablen vergeben mit 0 = eukinetisch und 1= dyskinetisch. Eine exemplarische Darstellung für das Ratingverfahren für P 15 findet sich in nachfolgender Tabelle 4.

**Tab. 4 Exemplarische Datentabelle des Ratingverfahrens für P 15 mit 0= eukinetisch sowie 1= dyskinetisch nach Alltagsaufgaben (Ruhe Sitzen, Essen Trinken, Rechnen, Ruhe Stehen, Gehen) sowie nach Extremitäten (Kopf, Rumpf, OE re, O Eli, UE re und UE li)**

Aufgabe Extremität	Ruhe Sitzen	Essen	Trinken	Rechnen	Ruhe Stehen	Gehen
Kopf	0	1	1	0	0	1
Rumpf	0	1	1	1	1	1
OE re	1	1	1	1	1	1
OE li	1	1	0	1	1	1
Ue re	1	1	1	1	1	1
UE li	1	1	1	1	1	1

Darüber hinaus wurde das Induktions- und Inhibitions muster der Dyskinesien im MedOnDys-Motor-State bewertet, indem wir nach Extremitäten und Alltagsaufgaben vom Ausgangspunkt 0 in der Kondition „Ruhe Sitzen“ (entweder dyskinetisch oder eukinetisch) eine Dyskinesieinduktion mit 1 sowie Dyskinesieinhibition mit -1 bewertet. Dies findet sich ebenfalls exemplarisch für P15 in nachfolgender Tabelle 5.

**Tab. 5 Exemplarische Datentabelle des Ratingverfahrens für P 15 für das Induktions- sowie Inhibitions muster der Dyskinesie mit 0= Ausgangsmotorstate im Ruhe Sitzen (entweder dyskinetisch oder eukinetisch), 1 = Dyskinesieinduktion und -1= Dyskinesieinhibition nach Alltagsaufgaben (Ruhe Sitzen, Essen Trinken, Rechnen, Ruhe Stehen, Gehen) sowie nach Extremitäten (Kopf, Rumpf, OE re, O Eli, UE re und UE li)**

Aufgabe Extremität	Ruhe Sitzen	Essen	Trinken	Rechnen	Ruhe Stehen	Gehen
Kopf	0	1	1	0	0	1
Rumpf	0	1	1	1	1	1
OE re	0	0	0	0	0	0
OE li	0	0	-1	0	0	0
Ue re	0	0	0	0	0	0
UE li	1	1	1	1	1	1

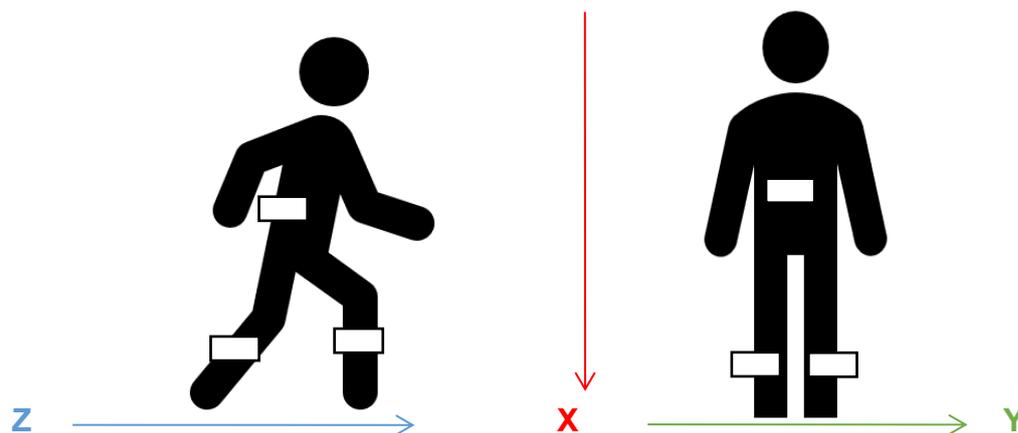
## 2.6 Kinematische Ganganalyse

### 2.6.1. Allgemeines

Die Datenerhebung der Gangparameter erfolgte durch kombinierte Accelerometrie, Gyrometrie und Magnetometrie mittels dreier Bewegungssensoren (OPAL Mobility Lab, APDM Inc., Portland, USA). Diese waren dorsolumbal auf Höhe von L5 sowie oberhalb des rechten und linken Malleolus lateralseitig befestigt. Die Datenanalyse erfolgte mit Matlab (R2017b, The Mathworks, Natick, MA, USA)

Die Bewegungssensoren messen in Bezug zu drei räumlichen Achsen: Kranial-kaudal (X), medial-lateral (Y), dorsal-ventral (Z) (s. Abb. 1). Die Akzelerometrie beschreibt hier die Beschleunigung der unteren Extremitäten und des Lendenbereichs während des Gehens in  $m/s^2$ . Die räumliche Veränderung des Probanden

in Bezug auf das Erdmagnetfeld erfasst die Magnetometrie (Einheit: mikrottesla). Zuletzt wird in Radiant pro Sekunde (rad/s) die Winkelgeschwindigkeit durch die Gyroskopie gemessen. So wären beispielsweise ein Drehvorgang zum Umkehren an den Ausgangspunkt eine Bewegung um die X-Achse, jede Schwungphase der Beine eine Bewegung um die Y-Achse und ein lateralwärts gerichteter Schritt eine Bewegung um die Z-Achse.



**Abb. 1 Schematische Darstellung der Kinematische Ganganalyse im Raum anhand der die Achsen kranial-kaudal (X-Achse), medial-lateral (Y), dorsal-ventral (Z). Schematisch dargestellt von der Seite und von Frontal. Die weißen Kästen zeigen die Positionen der Sensoren während der Ganganalyse an**

### 2.6.2. Berechnung der Gangparameter/temporo-spatialen Maße

Die seitliche Positionierung der unteren Sensoren wurde bei der standardisierten Berechnung der temporo-spatialen Maße mittels Skripts der Arbeitsgruppe berücksichtigt, indem die Z- und Y-Achse vor der Berechnung miteinander getauscht wurde, sodass die weitere Analyse der Gangparameter wie nach Standard (Sensor Knöchel an Tibiavorderkante) erfolgen konnte. Für die weiteren Analysen wurden die räumlichen Gangparameter Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit berechnet.

Die Berechnung der Schrittlänge umfasst zwei Bestandteile: Zum einen werden die Gyroskopdaten der Sprunggelenke um die mediolaterale Achse (Y) während einer Schwungphase (von „toe-off“ bis „heel-strike“ des ipsilateralen Beines) und zum anderen die Gyroskopdaten vom Zeitpunkt des Aufsetzens („heel-strike“) bis

zum Zeitpunkt, an dem das Bein vollständig extendiert ist und vertikal zum Boden steht (definiert als „midstance“), verwendet. Die Schrittgeschwindigkeit in m/s eines Schrittes wird aus der Schrittlänge in Metern geteilt durch die Zeit in Sekunden vom Absetzen („toe“ off) des Beines bis zum nächsten Absetzen („toe off“) des ipsilateralen Beines errechnet.

## 2.7 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS 26 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Germany) vorgenommen, die Graphiken mit Office Version 2110 (Build 16.0.14527.20234) erstellt.

Zur initialen Einordnung der erfassten klinischen Scores (MDS-UPDRS III, UDysRS Teil 3 und 4) und Ermittlung eines relevanten Unterschiedes zwischen den Motor States (MedOff, MedOnEu, MedOnDys) wurden für die nominalverteilten Variablen im Zuge der deskriptiven Statistik Mittelwerte und Standardabweichung ermittelt.

Zur Überprüfung der Hypothese, dass Willkürbewegungen Dyskinesien in der aktivierten Extremität verstärken, wurde zuerst deskriptiv analysiert. Zur Visualisierung der Ergebnisse des Konsensusverfahrens (Klassifikation des Bewegungsmusters während der Alltagsaufgaben als dyskinetisch oder eukinetisch, s.oben) wurden Tortendiagramme erstellt und hier die absoluten (a) sowie relativen (%) Anteilen angegeben. Ob die Häufigkeitsverteilung der vermuteten Verteilung entspricht, also dass mehr Dyskinesien in der oberen Extremität während der manuellen Aufgabe, sowie mehr Dyskinesien in den unteren Extremitäten beim Gehen auftreten, wurden die dichotome Daten mittels Binomialtests getestet. Als signifikant wurde ein p-Wert von  $p < 0,05$  gewertet. Der Testanteil lag bei 0,50.

Für die Annahme, dass kognitive Aufgaben gegenüber motorischen Aufgaben mehr dyskinetische Muster induzieren, wurde die Häufigkeitsverteilungen der Dyskinesien nach Alltagsaufgaben und Extremitäten in absoluten (a) sowie relativen (%) Anteilen angegeben. Dies wiederum graphisch mittels Balken- und Tortendiagrammen veranschaulicht.

Die Hypothese, dass die Bewegungssensoren Unterschiede in den temporo-spatialen Gangparametern (Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge) erfassen, wurde mittels explorativer Datenanalyse geprüft. Hierzu wurden die Daten der Bewegungssensoren aus Matlab (R2017b, The Mathworks, Natick, MA, USA) in eine Excel-Tabelle exportiert. Hier dann die Mittelwerte sowie Standardabweichungen mittels SPSS als deskriptive Statistik berechnet. Die gemittelten Daten wurden sowohl mittels Shapiro-Wilk- sowie des Kolmogorov-Smirnov-Tests als auch grafisch als Histogramm, QQ-Plot und Normalverteilungskurve sowie Schiefe und Kurtosis auf Normalverteilung geprüft. Dies, um im Zuge der Dependenzanalyse den richtigen statistischen Test für verbundene Stichproben anzuwenden. Sowohl graphisch als auch im Zuge der Tests mit einer Signifikanz von  $p > 0,05$  Zur Überprüfung von signifikanten Zunahmen der temporo-spatialen Parametern zwischen MedOnEu, sowie MedOnDys wurde der Test nach Wilcoxon für abhängige Stichproben als Alternative für den T-Test angewendet bei nicht vorliegender Normalverteilung und kleiner Stichprobe. Unter Verwendung von Rängen wurde hierunter getestet, ob die zentrale Tendenz zweier abhängiger Stichproben verschieden ist. Ein Positiver Rang beschreibt im Rahmen dieses Testes die Häufigkeit einer Zunahme von Schrittlänge oder Schrittgeschwindigkeit vom MedOnEu zum MedOnDys. Negative Ränge beschreiben eine Abnahme derselbigen für die in die Analyse eingeschlossenen Probanden. Die Beurteilung der Signifikanz der Teststatistik erfolgte aufgrund der kleinen Stichprobengröße  $n < 20$  in SPSS mittels exakter Signifikanz (1- und 2-seitig). Bei signifikanten Ergebnissen wurde zur Überprüfung der Effektstärke mittels Korrelationskoeffizient ( $r$ ) geprüft (s. Abbildung 2).

$$r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$$

**Abb. 2 Formel zur Berechnung des Korrelationskoeffizient ( $r$ ) zur Einordnung der Effektstärke**

Zur Beurteilung der Größe des Effektes diene die Einteilung von Cohen (Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (1988), S. 79-81): Effektgrenzen 0,1-0,3 (schwach), 0,3-0,5 (mittel) und größer 0,5 (stark).

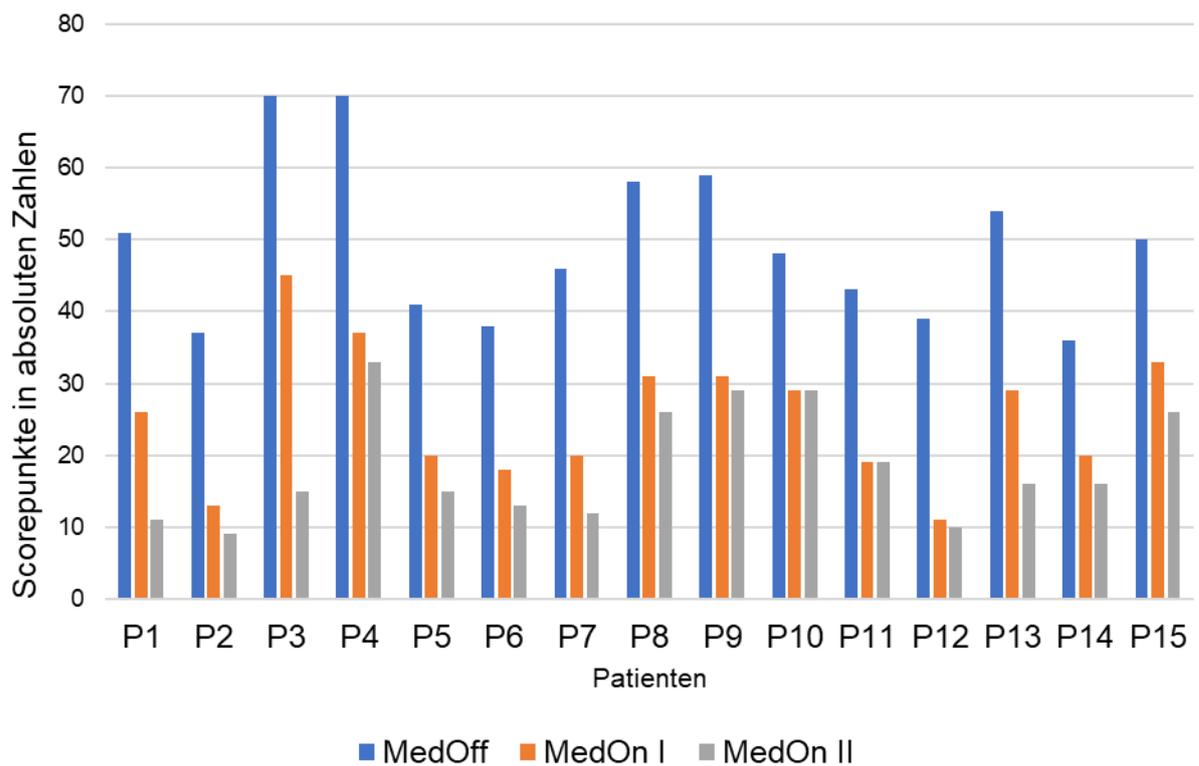
## Ergebnisse

### 3.1 Allgemeines

#### 3.1.1 Entwicklung der erhobenen klinischen Scores die erfassten Studienmessungen und Definition des Motor State

Wie in der Methodik zur Definition des Motor State eingeführt, erfolgt zunächst die Darlegung der Entwicklung der erhobenen klinischen Scores während der drei Studienmessungen. Zur Überprüfung einer regelrechten Aufdosierung, sowie Transition vom MedOff ins MedOn wurde zunächst, wie oben erwähnt, der MDS - UPDRS III verwendet. Alle Patienten zeigten erwartungsgemäß ein gutes Ansprechen auf L-Dopa. Sie verbesserten sich bei Betrachtung der absoluten Score-Daten individuell vom MedOff ins MedOn I um etwa ein Drittel. Im Zuge der deskriptiven Statistik ergab sich ein Mittelwert von  $49,79 \pm 11,41$  im MedOff mit Verbesserung zum MedOn I auf  $25,93 \pm 9,47$  von maximal erreichbaren 76 Punkten. Im MedOn II besserte sich die Punktzahl im MDS- UPDRS III weiter auf  $18,57 \pm 8,19$ .

Die Entwicklung des MDS-UPDRS III Scores über die Studienmessungen wird in der nachfolgenden Abbildung 3 veranschaulicht. Zu sehen ist der Score für MedOff sowie die anschließenden MedOn Konditionen I und II für alle gemessenen Patienten P1-P15. Eine numerische Darstellung der Entwicklung des MDS-UPDRS III Scores findet sich in Tab. 6.



**Abb. 3 Entwicklung des MDS-UPDRS III-Scores über die drei aufgezeichneten Studienmessungen MedOff, MedOn I, MedOn II angeordnet nach abfallender Scorehöhe für alle Patienten P1-15, n=15, der Score wird in absoluten Zahlen angegeben**

Der UDysRS Teil 3 sowie Teil 4 diente im MedOn zur Operationalisierung des Motor State und Abgrenzung des MedOnEu vom MedOnDys. Bei 14 der 15 Patienten konnten während der Studienuntersuchungen Dyskinesien provoziert werden (UDysRS > 0). Keiner der Patienten zeigte im Off-Zustand Dyskinesien (UDysRS Teil 3 < 1). Die genaue Entwicklung der über die drei Studienmessungen (MedOff, MedOn I, MedOn II) zeigt untenstehende Tabelle 6.

Statistisch deskriptiv betrachtet, zeigten acht der Patienten im MedOn Im Mittel mit  $5,29 \pm 5,82$  im UDysRS Teil 3 und  $1,57 \pm 1,91$  Punkten in Teil 3 und 4 Dyskinesien. im MedOn II stiegen die Scores im Teil 3 auf  $26,50 \pm 13,72$  (individuell UDysRS  $\geq 15$ ) sowie im Teil 4 auf  $4,93 \pm 1,21$  Punkte. Bei maximal erreichbaren 112 Punkten in Teil 3 und 16 Punkten des Teil 4 des UDysRS.

**Tab. 6 Entwicklung der klinischen Scores MDS-UPDRS III und UDysRS Teil 3 und 4 über die drei Studienmessungen (MedOff, MedOn I, MedOn II) angeordnet nach ab- beziehungsweise aufsteigenden Scorewerten für alle Patienten P1-15, der Score wird in absoluten Zahlen angegeben**

Patienten	MDS-UPDRS III			UDysRS Teil 3			UDysRS Teil 4		
	MedOff	MedOn I	MedOn II	MedOff	MedOn I	MedOn II	MedOff	MedOn I	MedOn II
P1	51	26	11	0	0	41	0	0	4
P2	37	13	9	0	0	28	0	0	4
P3	70	45	15	0	5	43	0	1	7
P4	70	37	33	0	0	10	0	0	5
P5	41	20	15	0	8	25	0	0	4
P6	38	18	13	0	0	13	0	0	4
P7	46	20	12	0	9	9	0	4	5
P8	58	31	26	0	2	21	0	1	4
P9	59	31	29	0	16	18	0	4	7
P10	48	29	29	0	13	38	0	4	4
P11	43	19	19	0	0	0	0	0	0
P12	39	11	10	0	8	15	0	0	4
P13	54	29	16	0	0	34	0	0	7
P14	36	20	16	0	0	22	0	0	5
P15	50	33	26	0	13	54	0	4	5

Auf Basis obiger Entwicklung der klinischen Scores über die Studienmessungen sowie der Medikamentenaufdosierung ließ sich die in Tabelle 7 nachfolgende Klassifikation des Motor State nach Studienmessungsreihenfolge (C1-C3) ableiten. Diese Klassifikation bildet die Grundlage der nachfolgenden Analysen. Es zeigt sich, dass ein Patient aufgrund fehlender Entwicklung von Dyskinesien im Rahmen des Studiensettings

**Tab. 7 Klassifikation der Motor State (MedOff, MedOnEu, MedOnDys) nach Studienmessreihenfolge (C1-C3) für alle Patienten P1-P15, C1 = erste Studienmessung, C2 = zweite Studienmessung, C3 = dritte Studienmessung,**

Patienten	C1	C2	C3
P1	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P2	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P3	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P4	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P5	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P6	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P7	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P8	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P9	MedOff	MedOnDys	MedOnDys
P10	MedOff	MedOnDys	MedOnEu
P11	MedOff	MedOnEu	MedOnEu
P12	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P13	MedOff	MedOnDys	MedOnEu
P14	MedOff	MedOnEu	MedOnDys
P15	MedOff	MedOnEu	MedOnDys

### **3.1.2 Rating-/Konsensusverfahren**

Im Zuge der genaueren klinischen Einschätzung des Motor State der Extremitäten, während der Alltagsaufgaben im Rahmen des Konsensusverfahrens (Auswertung mit 0= eukinetisch, 1= dyskinetisch) wurden insgesamt 636 Items erfasst, wovon 59 im Konsensusverfahren unter kritischer Betrachtung eines dritten Raters ausgewertet werden mussten, was 9,3% entspricht. Somit waren über 90 % der gezeigten Bewegungsmuster in der ersten Stufe des Ratingverfahren eindeutig übereinstimmend dyskinetisch zugeordnet worden. In die endgültige Auswertung flossen jedoch alle Items im Rahmen des Ratings (1.-3. Rater) ein.

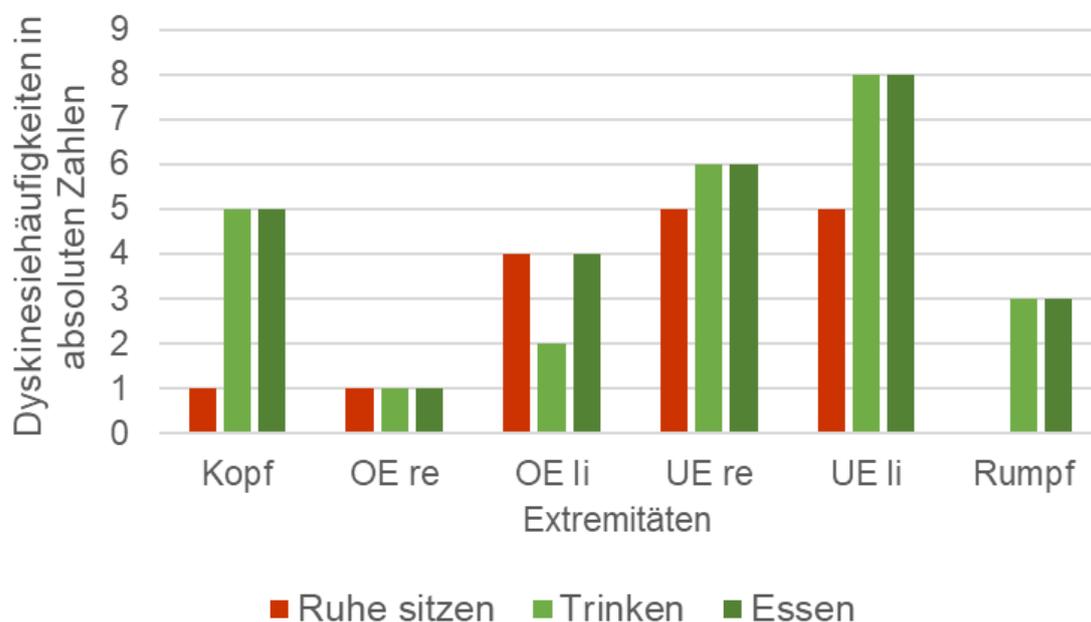
### **3.2 Provozieren Willkürbewegungen Dyskinesien in der aktivierten Extremität?**

Im Zuge der Konzeption der Studie wurde postuliert, dass Willkürbewegungen Dyskinesien in der ausführenden Extremität provozieren. Um dies zu überprüfen, wurden zunächst die Ergebnisse der klinischen Einschätzung aus dem Ratingverfahren im Motor State MedOnDys betrachtet, wie oben bereits eingeführt. Dies für alle drei motorischen Aufgaben („Essen“, „Trinken“, „Gehen“). Weiter ausgewertet wurde dies für die zehn Patienten, die alle Aufgaben im MedOnDys ausführten (n=10 (P3, P5,6, P8-10,12-15)). Ausgeschlossen wurden die, die Aufgaben frühzeitig abgebrochen haben oder nicht alle durchführen konnten.

#### **3.2.1 Dyskinetisches Aktivierungsmuster der manuellen Aufgaben im Vergleich zur der Ruhekondition**

Um zunächst herauszufinden, welche Auswirkungen die Durchführung der Alltagsaufgaben auf die Dyskinesien hat, also ob diese provoziert oder supprimiert werden, wurde die Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien in der Kondition „Ruhe Sitzen“ gegenüber den manuellen Aufgaben „Essen“ und „Trinken“ betrachtet. Dies für die zehn Patienten, die alle Aufgaben im MedOnDys durchliefen. Es

zeigte sich, dass im Vergleich zur Ruhe mehr Patienten Dyskinesien in den unteren Extremitäten entwickelten, wohingegen die Dyskinesien an den oberen Extremitäten stabil blieben oder sogar beim „Trinken“ abnahmen. Eine deutliche häufigere Entwicklung von Dyskinesien im Vergleich zur Ruhekondition zeigte sich am Stamm der Patienten (Kopf und Rumpf). Eine genaue graphische Darstellung mit Angabe der identifizierten Dyskinesiehäufigkeiten in absoluten Zahlen nach Extremität zeigt nachfolgende Abbildung 4.

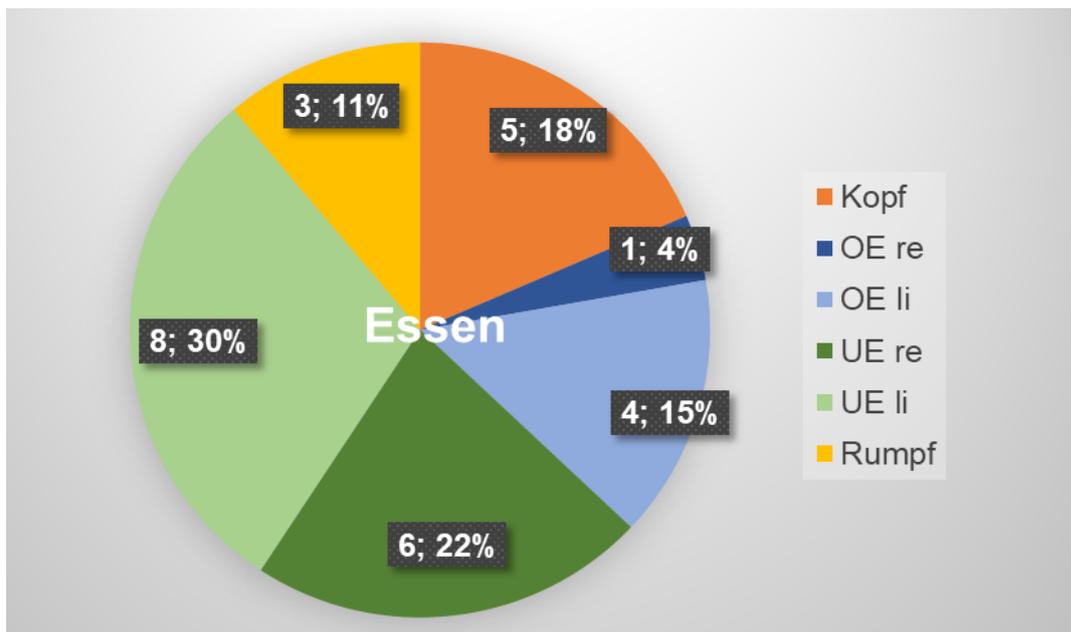


**Abb. 4 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien im Vergleich „Ruhe Sitzen“, „Essen“ und „Trinken“ im MedOnDys in absoluten Zahlen über die sechs analysierten Körperregionen Kopf, UE re=Obere rechte Extremität; OE li=Obere linke Extremität, UE re=Untere rechte Extremität, UE li=Untere linke Extremität und Rumpf, n=10**

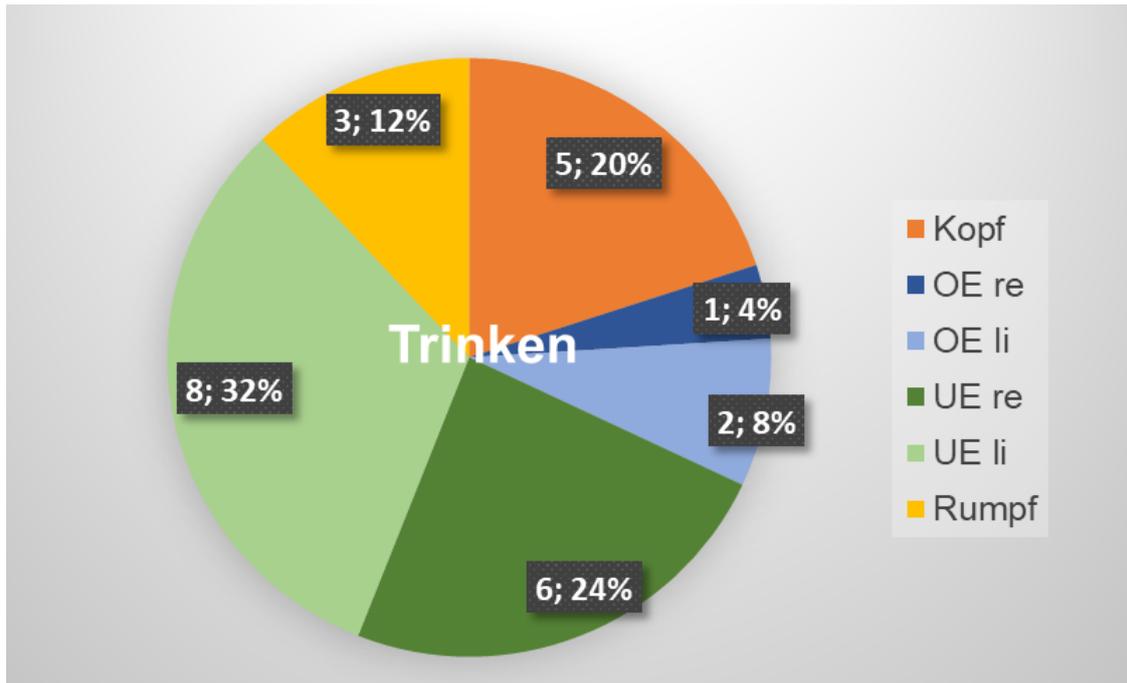
### 3.2.2 Zeigen sich bei den manuellen Aufgaben „Essen“ und „Trinken“ häufiger Dyskinesien in den oberen Extremitäten?

Sowohl bei der bimanuellen Aufgabe „Essen“ als auch unimanuellen Aufgabe „Trinken“ wurden vermehrt dyskinetische Muster in der oberen Extremität erwartet, da von einer Aktivierung durch Willkürbewegungen ausgegangen wurde.

Es zeigte sich jedoch im Zuge der klinischen Einschätzung im Rating für beide manuellen Aufgaben die häufigsten Dyskinesien in den unteren Extremitäten mit über 50% aller präsentierten dyskinetischen Muster. Demgegenüber fanden sich in der oberen Extremität lediglich 19 % davon beim „Essen“ und nur 12 % beim „Trinken“. Der Rest verteilte sich auf den Kopf und dem Rumpf. Wie genau sich die Häufigkeiten bei beiden Aufgaben auf die Extremitäten verteilten, veranschaulichen noch einmal die nachfolgenden Tortendiagramme (Abb. 5 und Abb. 6).



**Abb. 5 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien für die Aufgabe „Essen im MedOnDys“ in absoluten und relativen Zahlen in % über die sechs analysierten Körperregionen Kopf, UE re= Obere rechte Extremität; OE li=Obere linke Extremität, UE re= Untere rechte Extremität, UE li=Untere linke Extremität und Rumpf, n=10**



**Abb. 6 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien für die Aufgabe „Trinken“ im MedOnDys in absoluten und relativen Zahlen in % über die sechs analysierten Körperregionen Kopf, UE re=Obere rechte Extremität; OE li=Obere linke Extremität, UE re=Untere rechte Extremität, UE li=Untere linke Extremität und Rumpf, n=10**

Rein deskriptiv deutete sich also bereits an, dass die initiale Hypothese für die manuellen Aufgaben nicht stimmte. Auf Grundlage dieser klinischen Ergebnisse wurde datengetrieben auf einen signifikanten Unterschied der Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien zwischen verschiedenen Bedingungen getestet. Da die Häufigkeit des Bewegungsmusters nicht zwischen den Aufgaben, sondern innerhalb einer Aufgabe betrachtet wurde, wurde dies für die Patienten durchgeführt, die diese Aufgabe durchliefen. Mittels Binomialtest konnte der häufigere Anteil zwischen Eukinesie und Dyskinesie für untere und obere Extremität getestet und dafür die Signifikanz ermittelt werden.

Für die bimanuelle Aufgabe „Essen“ wurden sowohl die oberen, als auch die unteren Extremitäten in ihren Seiten zusammengefasst. Getestet wurde über 14 Patienten (n=14), welche alle die manuellen Aufgaben durchgeführt hatten. 11 davon, was 79 % der ausgewerteten Gruppe entspricht, zeigten eukinetische Bewegungsmuster in der oberen Extremität, was einen nicht signifikanten statistischen Trend aufwies ( $p = 0,057$ ). 12 Probanden (86 %) präsentierten

während der Aufgabe Dyskinesien in der unteren Extremität, was signifikant war ( $p=0,013$ ). Diese Analyse wird in der Tabelle 7 dargestellt. Zusammengefasst zeigten Patienten während des bimanuellen Essens mit motorischer Aktivierung der oberen Extremitäten also vor allem Dyskinesien der unteren Extremitäten, hingegen verblieben die oberen Extremitäten überwiegend eukinetisch (s. Tab. 8).

**Tab. 8** *Testung der Häufigkeitsverteilung und deren Signifikanz mittels Binomialtests für die Aufgabe „Essen“ MedOnDys: Gegenüberstellung der Bewegungsmuster der oberen Extremität gegenüber der unteren Extremität OE=Obere Extremität, UE=Untere Extremität; n=14*

ESSEN	Kategorie	N	Beobachter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
OE	eukinetisch	11	,79	,50	,057
	dyskinetisch	3	,21		
UE	dyskinetisch	12	,86	,50	,013
	eukinetisch	2	,14		

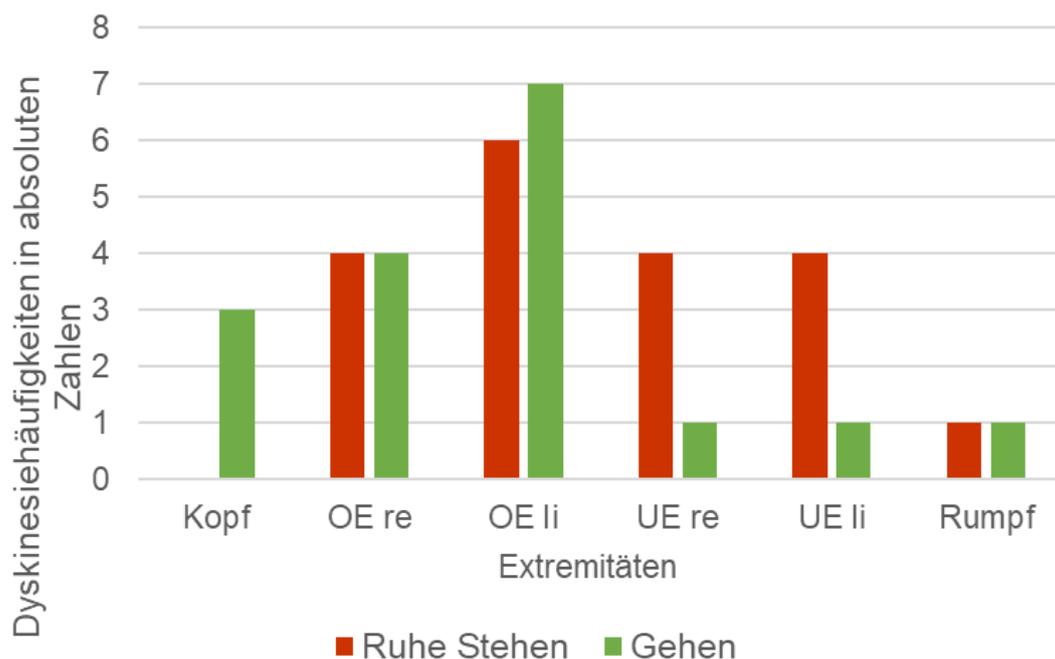
Das gleiche Vorgehen wurde bei der unimanuellen Aufgabe „Trinken“ angewandt. Da die Patienten jedoch die Aufgabe nur mit der rechten Hand absolvierten, wurden die oberen Extremitäten nach der Seite getrennt betrachtet. Dies für 13 Patienten ( $n= 13$ ). Es zeigten sich 12 von 13 Patienten, was im Binomialtest einem Anteil von 92% entsprach, überwiegend eukinetisch in der OE re ( $p=0,003$ ). 11 Patienten (85%) zeigten sich in OE li eukinetisch ( $p=0,022$ ). An der unteren Extremität zeigten 10 der Patienten Dyskinesien. Dies war nicht signifikant ( $p=0,092$ ). Diese Analyse findet sich in Tabelle 9

**Tab. 9 Testung der Häufigkeitsverteilung und deren Signifikanz mittels Binomialtests für die Aufgabe „Trinken“:** Gegenüberstellung der Bewegungsmuster der oberen Extremitäten gegenüber der unteren OE re= rechte obere Extremität, OE li= linke obere Extremität, UE= Untere Extremität; n=13

TRINKEN	Kategorie	N	Beobachter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
OE re	eukinetisch	12	,92	,50	,003
	dyskinetisch	1	,08		
OE li	eukinetisch	11	,85	,50	,022
	dyskinetisch	2	,15		
UE	dyskinetisch	10	,77	,50	,092
	eukinetisch	3	,23		

### 3.2.3 Dyskinetisches Aktivierungsmuster bei der Aufgabe „Gehen“ im Vergleich zur Ruhekondition

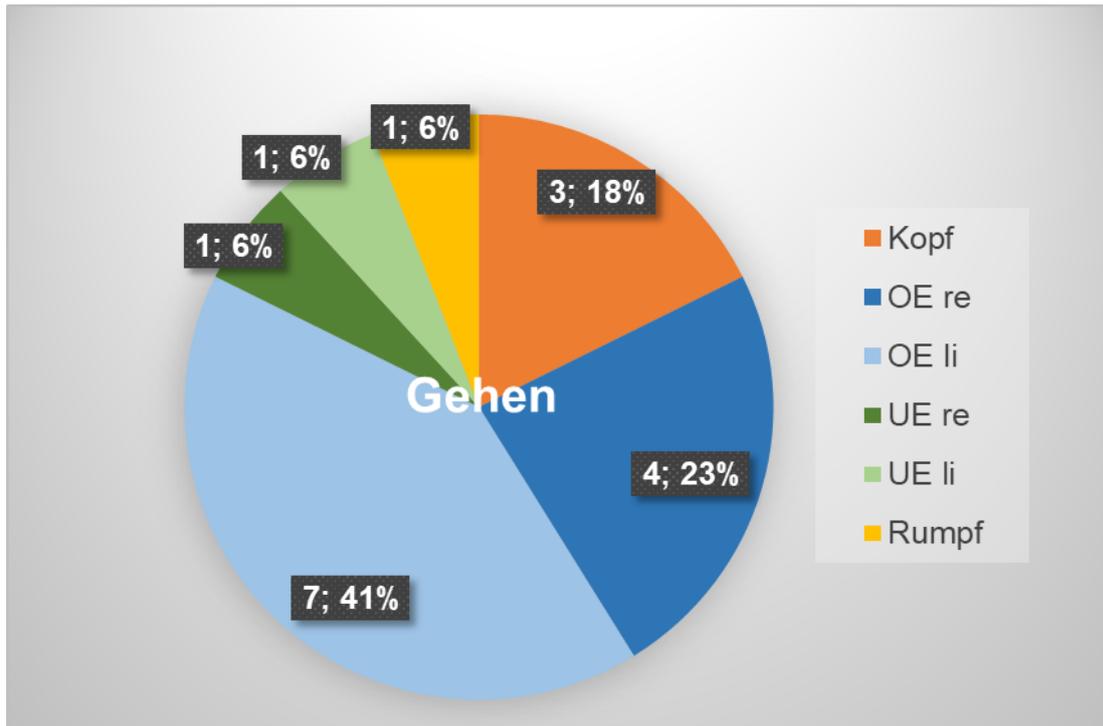
Analog zu den manuellen Aufgaben wurde für die Aufgabe „Gehen“ vorgegangen. Für zehn Patienten wurde zunächst das Aktivierungsmuster der Dyskinesien während des „Gehens“ im Vergleich zum „Ruhe Stehen“ betrachtet. Hier fanden sich beim Gehen vermehrte Dyskinesien vor allem am Kopf, jedoch weniger an den oberen Extremitäten. An den unteren Extremitäten fanden sich Dyskinesien während des Gehens supprimiert. Dies wird in Abbildung 7 dargestellt.



**Abb. 7 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien im Vergleich „Ruhe Stehen“ und „Gehen“ in absoluten Zahlen über die sechs analysierten Körperregionen Kopf, UE re=Obere rechte Extremität; OE li=Obere linke Extremität, UE re=Untere rechte Extremität, UE li=Untere linke Extremität und Rumpf, n=10**

### 3.2.4 Zeigen sich bei der Aufgabe „Gehen“ häufiger Dyskinesien in den unteren Extremitäten?

Auf Basis der initialen Hypothese wurden häufiger Dyskinesien der unteren Extremität erwartet. Jedoch fand sich wie bereits bei den manuellen Aufgaben im Rahmen des klinischen Ratings ein deutlich höherer Anteil an dyskinetischen Mustern in der oberen Extremität. Betrachtet wurde es für die 10 Patienten, die alle Alltagsaufgaben durchliefen (n=10). Mit einem Anteil von 64 % aller gezeigten Dyskinesien fanden sich am häufigsten Dyskinesien in den oberen Extremitäten, während nur 12 % an den unteren beobachtet wurden. Wie genau sich die Verteilung der Dyskinesie beim „Gehen“ verhielt, zeigt untenstehendes Tortendiagramm (Abb. 8).



**Abb. 8 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien für die Aufgabe „Gehen“ in absoluten und relativen Zahlen in % über die sechs analysierten Körperregionen Kopf, UE re=Obere rechte Extremität; OE li=Obere linke Extremität, UE re=Untere rechte Extremität, UE li=Untere linke Extremität und Rumpf, n=10**

Für diese Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien und Eukinesien beim „Gehen“ wurde ebenfalls mittels Binomialtests für 14 Patienten (n=14) auf Signifikanz geprüft. Es bestätigte sich die Verteilung, dass wesentlich mehr Patienten an den oberen Extremitäten (71 %) als unteren Extremitäten (21 %) dyskinetisch waren, jedoch fand sich für diese Verteilung keine Signifikanz ( $p=0,180$  und  $p=0,057$ ). Diese Analyse findet sich in nachfolgender Tabelle 10.

**Tab. 10** *Testung der Häufigkeitsverteilung und deren Signifikanz mittels Binomialtests für die Aufgabe „Gehen“: Gegenüberstellung der Bewegungsmuster der oberen Extremitäten gegenüber der unteren OE obere Extremität, UE= Untere Extremität; n=14*

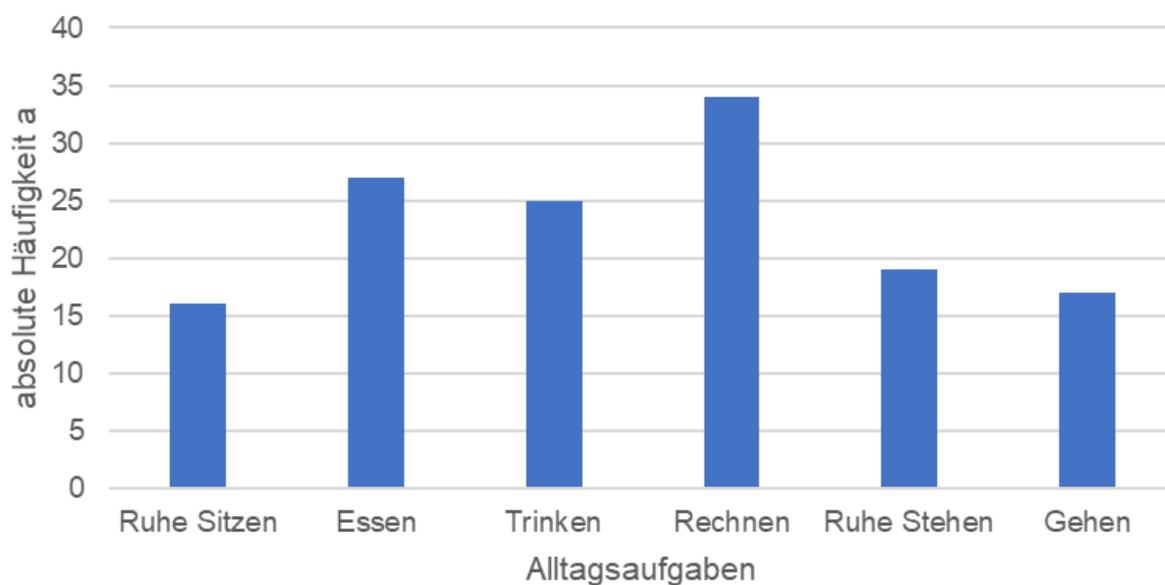
GEHEN	Kategorie	N	Beobachter Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (2-seitig)
OE	dyskinetisch	10	,71	,50	,180
	eukinetisch	4	,29		
UE	dyskinetisch	3	,21	,50	,057
	eukinetisch	11	,79		

Festzuhalten ist, dass die obigen Auswertungen zeigen, dass sich die initiale Hypothese, dass Willkürbewegungen Dyskinesien in der aktiv eingesetzten Extremität verstärken, nicht bestätigt hat. Hingegen zeigte sich, dass während Willkürbewegungen Dyskinesien in der aktivierten Extremität supprimiert werden. Motorisch nicht aktivierte Extremitäten zeigen hingegen vermehrte Dyskinesien.

### **3.3 Induzieren kognitive Aufgaben mehr dyskinetische Bewegungen als motorische Alltagsaufgaben im MedOnDys?**

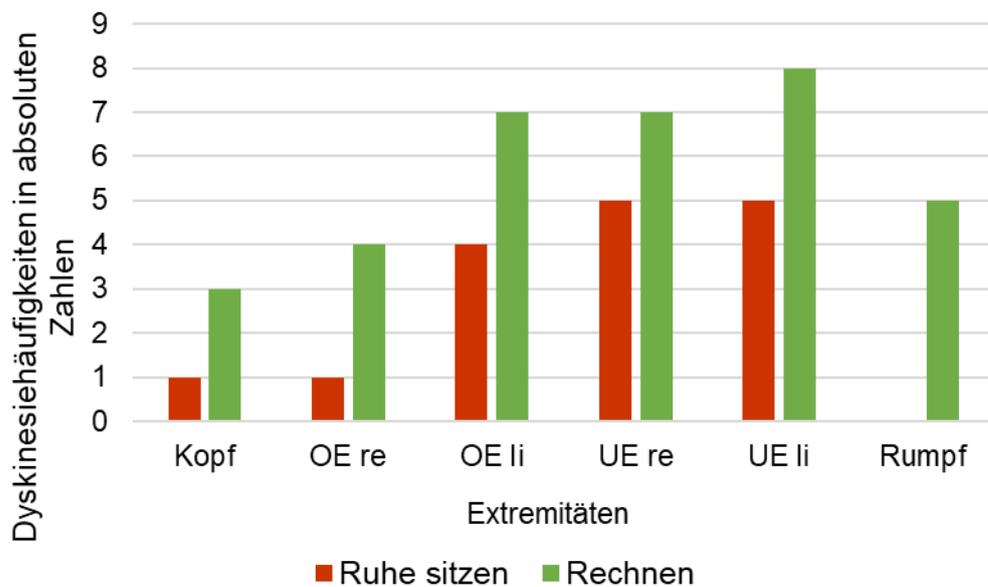
Zur Überprüfung der Hypothese, dass kognitive Aufgaben mehr dyskinetische Bewegungsmuster als motorische Aufgaben provozieren, wurden zunächst die absoluten Häufigkeiten dyskinetischer Bewegungsmuster nach Alltagsaufgaben für die zehn Patienten betrachtet, die im MedOnDys alle Aufgaben durchliefen. Die dyskinetischen Muster, welche im Ratingverfahren für die sechs Extremitäten erfasst wurden, wurden hierfür zusammengerechnet. Mit einer absoluten Häufigkeit von 34 zeigten sich die meisten Dyskinesien in der kognitiven Aufgabe „Rechnen“. Im Vergleich waren es lediglich 16 in der Kondition „Ruhe Sitzen“. Die manuellen Tasks reihten sich dazwischen ein mit 25 dyskinetischen Muster für das „Trinken“ und 27 für das „Essen“. Bei der Alltagsaufgabe „Gehen“ zeigten

sich mit 17 geringfügig weniger dyskinetische Muster als mit 19 in stehender Ruhe-  
 kondition). Bezogen sind diese Werte auf zehn Probanden, die alle sechs All-  
 tagsaufgaben vollständig durchliefen. Die Ergebnisse sind nachfolgend in Abbil-  
 dung 9 als Balkendiagramme dargestellt.



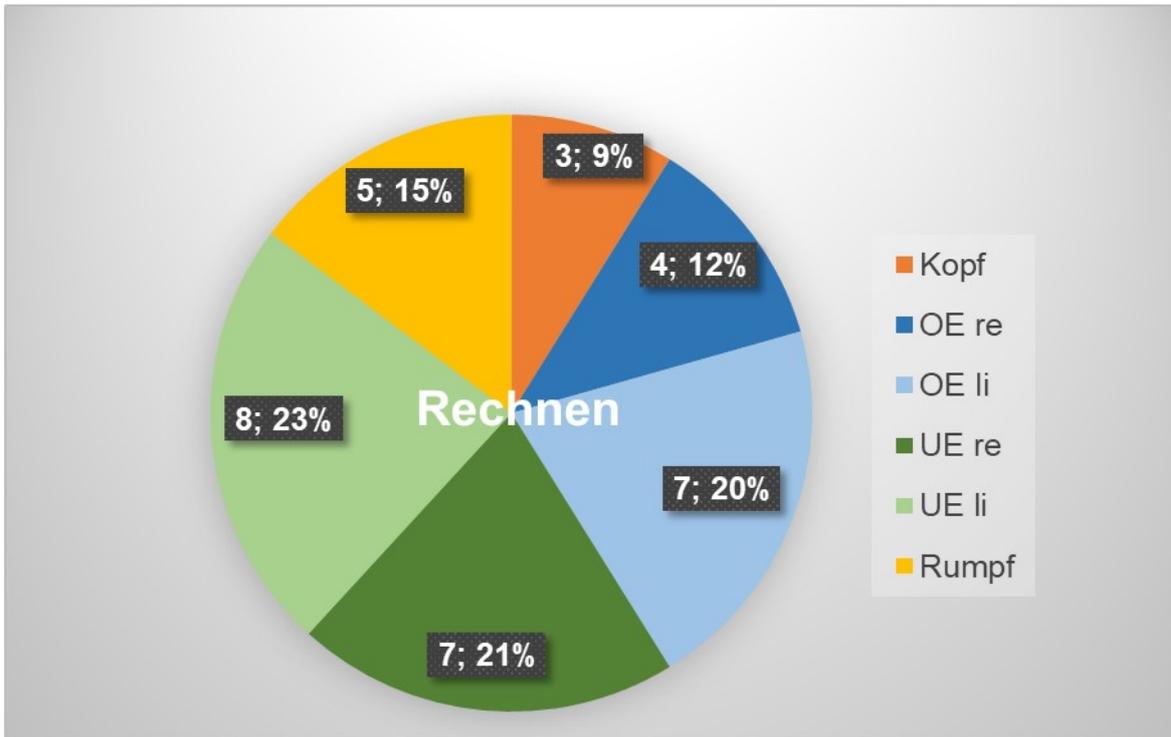
**Abb. 9 Absolute Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien nach Alltagsaufga-  
 ben:** Absolute Häufigkeit a in ganzen Zahlen; n=10

Datengetrieben wurde die deskriptive Analyse des Verteilungsmusters sowie  
 des Induktionsmusters der Dyskinesie aus der Ruhe-  
 kondition ergänzt. Bei der  
 Betrachtung des Induktionsmusters im Vergleich zur Kondition „Ruhe Sitzen“  
 fand sich für das „Rechnen“ über alle sechs Extremitäten eine häufigere Prä-  
 sentation für Dyskinesien. Während beispielsweise in der Ruhe-  
 kondition kein Patient Dyskinesien zeigte, entwickelten 5 Patienten beim „Rechnen“ eine Dys-  
 kinesie. Das genaue Verteilungsmuster für die Häufigkeiten der dyskinetischen  
 Muster zeigt Abbildung 10.



**Abb. 10 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien im MedOnDys im Vergleich „Ruhe Sitzen“ und „Rechnen“ in absoluten Zahlen; n=10**

Für die Verteilung der dyskinetischen Muster fand sich bereits in der deskriptiven Analyse keine eindeutige Tendenz einer Körperregion, wie es bei den motorischen Aufgaben der Fall war. So fanden sich beispielsweise bei sieben der Patienten Dyskinesien in der unteren rechten sowie bei sieben in der oberen rechten Extremität Dyskinesien. Die genaue Verteilung der dyskinetischen Muster über die sechs Körperregionen zeigt das folgende Balkendiagramm (Abb. 11).



**Abb. 11 Häufigkeitsverteilung der Dyskinesien für die Aufgabe „Rechnen“ in absoluten und relativen Zahlen in % über die sechs analysierten Körperregionen Kopf, UE re=Obere rechte Extremität; OE li=Obere linke Extremität, UE re=Untere rechte Extremität, UE li=Untere linke Extremität und Rumpf, n=10**

### 3.4 Datenanalyse temporo-spatialer Parameter der Bewegungssensoren

#### 3.4.1 Vergleich von Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit im MedOnEu und MedOnDys

Den obigen Ergebnissen aus der deskriptiven Analyse folgend, wurden die Sensordaten des „Gehens“ datengetrieben explorativ analysiert. Auch wenn keine eindeutige Einordnung choreiformer dyskinetischer Muster mittels Schrittlänge und Geschwindigkeit möglich ist, postulierten wir, dass die Bewegungssensoren dennoch eine Veränderung in den temporo-spatialen Maße zwischen den Motor State MedOnEu sowie MedOnDys erfassen können. Dies wurde kritisch vor der Erkenntnis betrachtet, dass beim „Gehen“ dyskinetische Muster in der unteren Extremität bevorzugt unterdrückt wurden. Betrachtet wurden zunächst zwölf Patienten (n=12), die alle drei Motor States von MedOff, MedOnEu und MedOnDys

nach klinischer Einschätzung durchliefen. Ausgeschlossen wurden diejenigen, die entweder keine Dyskinesien im Rahmen der Aufdosierung von Levodopa entwickelten (P11), auf Grundlage des UDysRS kein MedOnEu präsentierten (UDysRS Teil 3 > 15; Teil 4 > 5 P10) oder die Untersuchung abbrachen (P7). Im MedOnEu erfassten die Bewegungssensoren im Mittel  $26,25 \pm 0,5$ , MedOnDys  $23,5 \pm 0,5$  Schritte.

### **3.4.2 Mittelwerte und Standardabweichungen der Gangparameter im MedOnEu und MedOnDys**

Die Gangparameter des MedOnDys wurden für das rechte und linke Bein getrennt betrachtet. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der temporo-spatialen Maße wurden mittels deskriptiver Statistik ermittelt. Im Mittel über die zwölf Probanden erreichte das linke Bein eine Schrittlänge von  $70,1 \pm 17,8$  cm im MedOnEu und  $78,6 \pm 13,1$  cm im MedOnDys. Rechts zeigte sich eine Schrittlänge von  $73,9 \pm 15,7$  cm im MedOnEu und  $72,2 \pm 26,1$  cm im MedOnDys. Linksseitig zeigten die Patienten im iMedOnDys also eine größere Schrittlänge, während sie rechts eine größere Standardabweichung und somit Streuung zeigten. Bei der Schrittgeschwindigkeit zeigte sich sowohl rechts als auch links eine Steigerung zwischen dem MedOnEu und MedOnDys-MotorState mit Werten von  $0,48 \pm 0,18$  m/s für links und  $0,52 \pm 0,17$  m/s für links im MedOnEu und  $0,56 \pm 0,14$  für links und  $0,57 \pm 0,14$  für rechts im MedOnDys Motor State. Nachfolgende Tabelle 11 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Werte.

**Tab. 11 Mittelwerte und Standardabweichungen der Schrittlänge und -geschwindigkeit** getrennt für die rechte und linke Seite im Motor MEdOnEu und MedOnDys motorischen Zustand, Mittelwert in cm, Standardabweichung in cm, Schrittgeschwindigkeit in m/s; n =12

Gangparameter	Seite	Motor State	Mittelwert	Standardabweichung
Schrittlänge in cm	links	MedOnEu	70,14	17,81
		MedOnDys	78,58	13,91
	rechts	MedOnEu	73,91	15,74
		MedOnDys	72,15	26,12
Schrittgeschwindigkeit in cm/s	links	MedOnEu	,48	,18
		MedOnDys	,56	,14
	rechts	MedOnEu	,52	,1
		MedOnDys	,57	,14

### 3.4.3 Testung auf eine signifikante Veränderung der Gangparameter zwischen MedOnEu und MedOnDys mittels Wilcoxon-Tests

Wie oben eingeführt, wurde der Wilcoxon-Test zur Testung eines signifikanten Unterschiedes der Gangparameter zwischen MedOnEu und MedOnDys angewandt. Die deskriptive Statistik zuvor zeigte, dass für die Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit eine Zunahme von den Sensoren registriert wird. Dies wird auch durch die Rangverteilung im Wilcoxon Test deutlich. Aufgeteilt nach rechtem und linkem Bein wurden mehr positive Ränge über die temporo-spatialen Maße (Schrittlänge, Schrittgeschwindigkeit) registriert. Beispielsweise fanden sich für das linke Bein bei der Schrittgeschwindigkeit 2 Negative und 10 Positive Ränge, also 10 der Probanden zeigten eine größere Schrittgeschwindigkeit im MedOnDys. Wie oben beschrieben, wurde eine Zunahme erwartet (Wirkungsvermutung), weshalb zur Beurteilung, ob eine signifikante Veränderung vorliegt, die exakte einseitige Signifikanz betrachtet wurde. Für das Beispiel der Schrittgeschwindigkeit des linken Beines ergab das einen p-Wert von 0,008,

was ein signifikantes Ergebnis darstellt. Wie stark dieser Effekt ist, zeigte die Überprüfung mit dem Korrelationskoeffizienten r.

$$r = \left| \frac{z}{\sqrt{N}} \right| = \left| \frac{-2,353}{\sqrt{12}} \right| = 0,68$$

Korrelationskoeffizient für die Schrittgeschwindigkeit links

Mit r= 0,69 ergibt sich eine große Effektstärke

Für die Schrittlänge des linken Beines fanden sich 9 positive Ränge mit einer exakten einseitigen Signifikanz von 0,026.

$$r = \left| \frac{z}{\sqrt{N}} \right| = \left| \frac{-1,961}{\sqrt{12}} \right| = 0,566$$

Auch hier zeigte der Korrelationskoeffizient eine starke Effektstärke.

Wenngleich sich auch für das rechte Bein in den Gangparametern absolut mehr positive Ränge zeigten (8 und 7) fand sich hierfür keine Signifikanz (p=0,212 p=0,151). In den nachfolgenden Tabellen wird die Rangverteilung (Tab. 12) sowie die Statistik des Wilcoxon-Wertes dargestellt (Tab.13).

**Tab. 12 Ränge des Wilcoxon-test für die Gangparameter Schrittlänge und -geschwindigkeit zwischen MedOnEu und MedOnDys; n=12**

Gangparameter	Seite	Negative Ränge absolut	Positive Ränge absolut	Gesamt absolut
Schrittlänge in cm	links	3	9	12
	rechts	4	8	12
	beide	3	9	12
Schrittgeschwindigkeit in cm/s	links	2	10	12
	rechts	5	7	12
	beide	3	9	12

**Tab. 13 Statistik für den Wilcoxon Test angewandt für die Gangparameter  
Schrittlänge und -geschwindigkeit für das rechte und linke Bein im MedOnEu  
und MedOnDys,; n=12**

Gangparameter	Seite	Z-Wert (Teststatis- tik)	Asymptoti- sche Signi- fikanz (2- seitig)	Exakte Sig- nifikanz (2- seitig)
Schrittlänge in cm	links	-1,961	0,05	0,052
	rechts	-,863	,388	0,424
Schrittge- schwindigkeit in cm/s	links	-2,353	,019	0,016
	rechts	-1,098	,272	0,301

## **Diskussion**

Durch die standardisierte Durchführung von Alltagsaufgaben in verschiedenen Motor States bestätigte die vorliegende Studie eine Induktion dyskinetischer Bewegungsmuster. Entgegen der Erwartung fand sich jedoch eine Inhibition der Dyskinesien durch Willkürbewegungen in dieser Extremität, hingegen eine Induktion in motorisch nicht-aktivierten Extremitäten. Weiterhin fand sich die stärkste Induktion von Dyskinesien durch kognitive Aktivierung. Die eingesetzten Bewegungssensoren konnten erwartungsgemäß eine Transition zwischen den Motor States erkennen, wenngleich typische Dyskinesieparameter in diesem Rahmen nicht identifiziert werden konnten. Diese Ergebnisse und die angewandte Methodik sollen nun im Folgenden im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert werden.

### **4.1 Das Patientenkollektiv**

Das relevanteste Kriterium für den Einschluss in die Studie war die Ausbildung von Dyskinesien, entsprechend variabel stellt sich das Patientenkollektiv dar, was Alter und Erkrankungsdauer angeht. Bezüglich des Geschlechts fand sich eine gleichwertige Verteilung. Das Kollektiv ist keine generalisierbare Abbildung der Gesamtheit aller Parkinsonpatienten, da selektiert wurde und keine tremordominanten Typen eingeschlossen wurden, wenngleich rechts-, links- und äquivalente Typen vertreten sind. Ebenso wie Rechts- und Linkshänder. Ebenso nahmen in der Studie Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ohne wesentliche kognitive Einschränkungen teil. Wie in dieser Studie zeigen auch die in der Literatur vorhandenen Studien Limitierungen. Neben einer kleinen Anzahl an Teilnehmern nahmen häufig Parkinson-Patienten mit variablen klinischen Profilen und Krankheitsstadien teil, weshalb nicht immer eine Vergleichbarkeit besteht sowie eine Vorsicht bei der Interpretation der Ergebnisse (Ancona et al. 2022). Für weiterführende Studien wäre also eine größere und klinisch gleichwertige Stichprobe sinnvoll. Ebenso muss bedacht werden, dass für derlei Studien vorwiegend Probanden mit wenig kognitiver Einschränkung, also vorwiegend in frühen Erkrankungsstadien, teilnehmen. Auch in der vorliegenden Studie war ein Einschlusskriterium eine ausreichende kognitive Funktionsleistung (MOCA>25

Punkte). Wie auch die Arbeit von Reichmann und Klingelhoefler aus 2023 zeigt, nehmen an Studien für moderne Technologien ältere aber vor allem geistig fitte Patienten teil, was die Ergebnisse ebenfalls verzerren kann.

#### **4.2 Die angewandte Methode**

Das Konsensus-Verfahren, welches zur Klassifizierung gezeigten Bewegungen während der Alltagsaufgaben verwendet wurde, ist allgemein anerkannt und wird gerne zur klinischen Einordnung des motorischen Zustandes eingesetzt (Pfister et al. 2020). Idealerweise wäre dies verblindet durchgeführt worden, also ohne Wissen des Raters über den Motor State und darüber wie viel Levodopa eingenommen wurde. Gerade in Anbetracht der Probanden, welche keinen eukinetischen On-Zustand ( $UDysRs >1$ ) entwickelt haben, wäre dies interessant gewesen. Dieses Prozedere wäre jedoch auch mit einem hohen Personalaufwand verbunden gewesen – zudem ist eine Verblindung nur stark eingeschränkt möglich, da dyskinetische Bewegungszustände meist offensichtlich klinisch abgrenzbar sind.

Ein weiterer Punkt ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die häusliche Alltagsumgebung. In der vorliegenden Studie haben die Probanden Alltagsaufgaben in einer klinischen und standardisierten Laborumgebung ausgeführt. Weiterführende Studien müssen die Bewegungen in der häuslichen Umgebung bei vergleichbarer klinischer Auswertung gewährleisten. Denn vor dem breiten Einsatz in der Regelversorgung muss der Schritt von kontrollierten zu unkontrollierten Umgebungen gegangen werden (Johansson et al. 2018). Beim Einsatz der mobilen Technologien in der Klinik muss man die Störfaktoren berücksichtigen, welche die Unterschiede zwischen häuslicher, also unbeobachteter Umgebung und beobachteter Umgebung im Krankenhaus oder Labor mit sich bringen. Hier spielen psychologische, physiologische, kognitive, umweltbedingte und technische Faktoren sowie die Art der bewerteten technischen Hilfsmittel und Diagnosen eine relevante Rolle (Warmerdam et al. 2020).

Unsere Probanden führten festgelegte Alltagsaktivitäten durch, welche eine standardisierte Durchführung und Vergleichbarkeit bedingt, wohingegen es jedoch

auch Studien gibt, bei denen die Bewegungen völlig frei oder auch teilweise auf der Grundlage des MDS-UPDRS ausgeführt wurden (Ancona et al. 2022). Während wir den motorischen Zustand objektiv-klinisch auf Basis von Videos und Expertenwissen definierten, arbeiteten andere Teams neben klinischen Bewertungsskalen (MDS-UPDRS) und Videos auch mit jedoch auch mit Symptomtagebüchern oder Fragebögen (Ancona et al. 2022).

Für unsere Studie verwendeten wir das Mobility-Lab-System von APDM mit seinen OPAL-Sensoren. Es bietet tragbare, validierte, zuverlässige, objektive Messungen des Gleichgewichts und des Gangs, die für die Parkinson-Krankheit empfindlich sind (Mancini und Horak 2016). Doch Übersichtsarbeiten legen dar, dass es diverse weitere für die jeweilig zu untersuchenden Parameter geeignete Bewegungssensoren/Wearables gibt (Ancona et al. 2022).

### **4.3 Vor- und Nachteile der Methode im Vergleich**

Übersichtsarbeiten zeigen, dass es diverse Ansätze zur Untersuchung von Levodopa induzierten Dyskinesien mittels Bewegungssensoren gibt (Morgan et al. 2020). Eine Arbeit der Münchner Kollegen zeigt einen ähnlichen methodischen Aufbau (Pfister et al. 2020), wobei hier im Vergleich drei Sensoren, drei Rater sowie standardisierte Alltagsaufgaben eingesetzt wurden.

Wie bereits angesprochen führen viele der aktuellen Studien die Untersuchungen im häuslichen Setting durch, was keine standardisierte Bewegungserfassung jedoch eine realitätsgetreue Abbildung der Alltagsaktivitäten ermöglicht (Ancona et al. 2022). Der standardisierte wiederholende Aufbau der vorliegenden Studie generiert jedoch auch eine Reproduzierbarkeit und somit auch bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Dennoch könnte die in der vorliegenden Studie erzeugte „künstliche Umgebung“ ein Grund sein, die Ergebnisse zu verzerren.

Dies, aber auch die Tatsache, dass bekanntermaßen gastrointestinale Symptome und Resorptionsstörungen die häufigsten nicht motorischen Symptome (NMS) beim IPS sind (Reichmann et al. 2023,) könnten Gründe sein, dass trotz einer planmäßig standardmäßigen Medikamentenaufdosierung eine teilweise

frühzeitige Transition ins MedOnDys und somit eine Anpassung der Studienabfolge individuell erfolgen musste. Gerade die gastrointestinale Situation ist ein nur begrenzt zu kontrollierender Parameter. Andererseits könnte die teilweise überraschende Transition des Motor State aber auch ein Ausdruck einer falschen Medikationseinstellung sein und wie dringend ein objektives Monitoring benötigt wird, um Fluktuationen und passende Medikationen zu finden.

In vergleichbaren Arbeiten werden unterschiedliche Arten, Anzahlen sowie Positionen der Wearables verwendet. Es zeigt sich also, dass momentan noch kein allgemeiner Konsens über die beste Auswahl, Positionierung und Anzahl der verwendeten Sensoren besteht. (Ancona et al. 2022). Zukünftig ist zu diskutieren, ob eine zentrale Positionierung der Sensoren am Körperstamm zur Detektion des motorischen Zustandes sinniger wäre. Andererseits könnten bewusst an einer Körperregion platzierte Sensoren für eine bessere Auflösung des Bewegungsmusters sorgen. Dies wäre vor allem für die Patienten relevant, die bevorzugt Dyskinesien in einer bestimmten Körperregion entwickeln beziehungsweise vornehmlich in einer Körperregion von der Krankheit betroffen sind. Rückblickend hätten wir für unser Studiendesign vermutlich eine zentralere Position der Sensoren gewählt.

Zur Validierung der Sensordaten verwendeten die Studien, wie auch wir, Videoaufzeichnungen, aber auch direkte klinische Bewertungen sowie Patiententagebücher. Sie konnten zeigen, dass sich für besonders die beiden letzteren eine gute Übereinstimmung fand (Morgan et al. 2020). Vergleichsweise arbeiteten wir somit mit einer rein objektiv-deskriptiven Verarbeitungsweise und ließen das subjektive Patientenerleben außen vor.

Wie auch die in unserer Studie verwendeten Sensoren benutzen die aktuell eingesetzten Sensoren beschleunigungs- und/oder gyroskopische Messungen (Ancona et al. 2022). Daneben werden aber auch Magnetometer sowie Oberflächen-Elektromyographen eingesetzt. Zur Auswertung der kinematischen Gangdaten verwendeten wir einen von unserer Arbeitsgruppe eigens geschriebenen mathematischen Algorithmus, welcher die Parameter anhand der drei Raumachsen standardisiert berechnete. Ein vielversprechender Ansatz, um die

komplexen Daten des maschinellen Lernens bei der Parkinsonerkrankung zu vereinfachen, bieten Ansätze aus dem Ensemble-Lernens (Krokidis et al. 2022). Die baumbasierte Methode isoliert die in dem vorliegenden Datensatz vorherrschenden Merkmale, wodurch im Datensatz Klassen getrennt und so eine bessere Interpretation in verschiedenen Vorhersageaufgaben für Parkinson erreicht werden (Krokidis et al. 2022). Krokidis beschreibt in seiner Übersicht, dass bei den Ensemble-Methoden mehrere Klassifizierungsmodelle kombiniert werden, um im Vergleich zum Einsatz nur eines Modells eine bessere Vorhersageleistung zu erzielen. Dem zugrunde liegt, dass die Anwendung eines Algorithmus in einem bestimmten Datensatz zu fehleranfällig sei und bei einem Datensatz mit hoher Komplexität eine hohe Diversität erforderlich ist. Dies kann durch die Anwendung mehrerer Klassifizierungsmodellen erreicht werden (Krokidis et al. 2022).

#### **4.4 Diskussion der Dyskinesiemuster und der Bewegungssensordaten**

Bei der Literaturrecherche zur vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass es viele Arbeiten zu Wearables, jedoch weniger Studien zur klinischen Klassifikation des Initiierungsmusters der Levodopa induzierten Dyskinesien gibt (Kwon et al. 2022). Dies ist jedoch gerade zur Beantwortung der Frage wo und wie viele der Wearables zum Einsatz kommen müssen, um eine regelrechte Aussage über den motorischen Zustand und die motorischen Wirkungsfluktuationen zu geben, nicht trivial.

Die bisherigen Untersuchungen befassen sich vor allem mit dem molekularbiologischen Pathomechanismus der Dyskinesien sowie der Behandlung der motorischen Komplikation des IPS (Bandopadhyay et al. 2022). Ebenso wie die Identifikation möglicher Risikofaktoren LIDS zu entwickeln (Yoo et al. 2022). Bereits früh wurde versucht, die LID klinisch zu klassifizieren (Luquin et al. 1992). Auch wurde versucht, die ebenfalls hyperkinetische Störung Dystonie in Verbindung mit LIDs zu setzen, um weitere Ansätze zur Behandlung und Prävention zu finden (Calabresi und Standaert 2019).

Bereits frühere Arbeiten berichten, dass willkürliche Bewegungen höhere Bewegungsamplituden in Gliedmaßen erzeugen, die nicht direkt an einer Aufgabe

beteiligt sind und postulieren, dass dies auf einer anderen Pathogenese beruht als der, der für die LID verantwortlich ist. (Lemieux et al. 2007). Auch jüngere Studien zeigen, dass Patienten mit Dyskinesien die Möglichkeit besitzen bei Willkürbewegungen dyskinetische Bewegungsmuster im bewusst angesteuerten Körperteil zu unterdrücken und diese auf andere nicht eingesetzte Körperteile zu übertragen. Wenngleich diese Strategie wohl begrenzt ist und nach einer gewissen Dauer dyskinetische Muster im auszuführenden Körperteil zurückkehren (Lebel et al. 2019).

Bei der Konzeption der Studie boten die Erkenntnisse, dass verzerrende Bewegungsmuster wie Dyskinesien die Bewegungsanalyse von willkürlichen Bewegungen verzerrt (Pérez-López et al. 2016) eine Grundlage. Darauf stützend wurde klinisch angenommen, dass sich Dyskinesien durch Willkürbewegungen in der Extremität verstärken. Entgegen dieser Annahmen unterstützt die vorliegende Studie die Hypothese, dass Willkürbewegungen LID unterdrücken und sie an Körperteilen, die nicht willkürlich angesteuert werden, provozieren. Die genauen biochemischen Prozesse und Abläufe dahinter sind noch ungeklärt (Lebel et al. 2019). Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit der Verknüpfung einer genauen klinischen Beurteilung und feinen Motor State Quantifizierung durch die Bewegungssensoren zur Detektion auch milder Wirkungsfluktuationen, insbesondere der Dyskinesien. Außerdem stellt sich hieraus erneut die Frage zur optimalen Platzierung der Sensoren und Notwendigkeit einer individuellen Lösung.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf einfache, bereits frühkindlich erlernte Bewegungsprozesse wie das Essen, Trinken und Gehen. Es gilt zu untersuchen, ob komplexere Bewegungsabläufe, welche erst im Laufe des Lebens erlernt werden, ein ähnliches pathologisches Muster aufweisen oder ob sich hier das Provokationsmuster der Bewegungen unterscheidet.

Darüber hinaus wäre doch anzunehmen, dass sich die Gangparameter signifikant in den beiden Bewegungszuständen, auch vom MedOnEu zum MedOnDys Dys ändern, wie sie es in bereits vielen anderen Studien gezeigt haben (Ancona et al. 2022). Interessanterweise zeigt sich eine signifikante Änderung jedoch nur

seitenbetont, hier für die linke Seite. Ob dies in Zusammenhang mit der Seitenbetonung der Parkinsonerkrankung oder Händigkeit der Patienten besteht, bleibt zunächst offen und bedarf weiterer Untersuchungen. Ebenso wirft sich erneut die Frage nach Sensorplatzierung und Anzahl auf. Dennoch ist es eindeutig, dass die Bewegungssensoren eine Veränderung zwischen den Motor States erfassen.

#### **4.5 Klinische Bedeutung der Ergebnisse**

Die vorliegende Studie unterstreicht, dass die Klassifikation und Einordnung des klinischen Bildes der IPS-Patienten von essenzieller Bedeutung sind. Sie unterstützen nicht nur bei der Therapie der Komplikationen, sondern können auch Rückschlüsse auf die Pathophysiologie der zu Grunde liegenden motorischen Komplikationen geben. (Goubault et al. 2018). Klinisch präsentierten die Patienten variable und äußerst unterschiedliche Ausprägungen der Dyskinesien. Diese reichten von LID-Präsentation im gesamten Körper bis hin zu einer einzelnen Extremität. Während der Medikamentenaufdosierung zur Transition zwischen den Motor State wurde deutlich wie teilweise fließend sowie individuell unterschiedlich die Übergänge vor allem zwischen MedOff und dem MedOn-Dys sind. Laut der Arbeit von Goubault und Kollegen aus 2018 kann das gleichzeitige Vorliegen von LID sowie Parkinson-Symptomen auf eine Beteiligung unterschiedlicher neuropathologischer Schaltkreise hindeuten, was das unterschiedliche Ansprechen auf exogenes Dopamin erklären kann. Auf biochemischer Ebene bedeutet dies, dass auf Basis des klassischen Modells der Basalganglienschleife das Zusammenspiel aus der Überempfindlichkeit postsynaptischer Rezeptoren, der Verlust präsynaptischer Neuronen, die die Dopaminfreisetzung steuern, und eine veränderte Transmitterfreisetzung aus Neuronen, die normalerweise nicht an der Dopaminfreisetzung beteiligt sind, zu diesem Phänomen führen könnte. Die gesteigerte Aktivität des Aktivierungsweges, in welchem die D1-Rezeptoren fungieren, führen zur LID, während die D2-Rezeptoren des indirekten Weges weiterhin das motorische Bild des Parkinsons provozieren. Laut Goubault ist dies eine mögliche Erklärung für das gleichzeitige Vorliegen für Unter- und Überbewegung. Dies könnte zukünftig ein weiterer

Angriffspunkt für zukünftige medikamentöse Therapien sein. Ebenso könnte Goubalts Hypothese als mögliche stützende Erklärung dienen, dass möglicherweise manche Patienten kein ansatzweise regelrechtes MedOnEu ohne das Vorliegen von milden Dyskinesien entwickeln. Wie vorliegend die Patienten mit Bewegungsscores von einer mind 30 prozentigen Verbesserung des MDS-UPDRS vom MedOFF zum MedON sowie des UDysRS Teil 3  $< 15$  sowie Teil 4  $< 5$ . Genau solche Patienten mit nicht immer eindeutiger klinischer Abgrenzung bedürfen einer besonderen Aufmerksamkeit aufgrund der Prädiktion zur Entwicklung schwer einzustellender Therapiekomplikationen und zukünftig noch schärferen klinischen Einordnung im klinischen Alltag sowie im Rahmen der Durchführung von Studien.

Es zeichnet sich ebenso ab, dass die LID keine rein zufälligen Bewegungen sind, sondern einem deterministischen Bewegungsmuster folgen. Einerseits eine Möglichkeit für die Patienten, sich während bewusster Bewegungen den unbewussten anzupassen (Gour et al. 2007). Andererseits zeigt sich im Zuge der standardisierten Sensoranwendung, wie wichtig die primäre klinische Klassifikation und Kategorisierung bestimmter Bewegungstypen allein zur Beantwortung der Platzierung der Sensoren ist. Darauf aufbauend könnte zukünftig ein Clustering der Patienten zur individuelleren Therapie sein.

Die Komplexität der klinischen Einordnung könnte in Zusammenhang mit der Pathologie der dopaminergen Sensitivierung und der daraus resultierenden Notwendigkeit des früheren Einsatzes invasiverer Therapien (Weiß et al. 2021) resultieren. Die Studie zeigt zum einen, dass milde Dyskinesien vorliegen können, ohne klinisch Willkürbewegungen zu verzerren. Zum anderen deutet sie aufgrund der Ergebnisse der kinematischen Analyse an, dass obwohl sich klinisch keine Veränderung des Motor State feststellen lässt, genauer gesagt weniger dyskinesische Muster der unteren Extremität beim „Gehen“ identifiziert werden konnten, dennoch eine Veränderung der temporo-spatialen Maße durch die Bewegungssensoren erfasst wird. Dies unterstreicht nur einmal mehr die Notwendigkeit einer objektiven Einschätzung des Motor State von IPS-Patienten, um motorische Komplikationen möglichst früh therapieren zu können (Erb et al. 2020).

Dass die Bewegungssensoren die Veränderung der temporo-spatialen Maße zwischen den Motor States erfassen konnten, zeigte, dass es sinnvoll ist, diese genauer zu analysieren und im Rahmen weiterer Untersuchungen mit Zielsetzung der Erstellung eines Prädiktionsmodells für Dyskinesien zu untersuchen.

## 4.6 Ausblick

Wir stehen in der Medizin vor zwei großen Herausforderungen: Eine alternde Bevölkerung sowie eine schrumpfende Anzahl an medizinischem Personal. Beide machen es notwendig, neue Wege zu beschreiten. Telemedizinische Anwendungen und sogenannte „Wearables“ wie tragbare Sensoren könnten zukünftig die drohende Lücke zwischen Fachzentrum und Patienten überbrücken. Die COVID-Pandemie zwang uns zu kontaktlosen Arbeiten, aber zeigte auch, dass der Einsatz von moderner Technologie zum Austausch von Fragen und Daten zwischen Arzt und Patient möglich ist und akzeptiert wird (Klingelhofer et al. 2023). Vor einem breiten Einsatz dieser Systeme gilt es unter anderem noch zwei Hürden zu überwinden: Aussagekraft und Praktikabilität.

Neben dem praktikablen Gebrauch im Alltag ist ein weiterer kritischer Punkt im zukünftigen Umgang mit modernen Technologien die Gefahr des Datenmissbrauchs. Da viele sensible krankheitsrelevante Daten in diesem Rahmen gespeichert werden, ist es umso wichtiger eine sichere Datenübertragung und -speicherung zu gewährleisten. Darüber hinaus streben wir einen Einsatz beim alternden Menschen an. Die Patienten sind meist nicht im Umgang mit moderner Technologie geübt, was eine umfangreiche Aufklärung notwendig macht. Zuletzt sollte das Risiko einer kommerziellen Verwertung der erhobenen Daten bedacht werden (Kleinholdermann et al. 2019). Eine Studie von Reichmann und Klingelhofer aus dem Jahr 2023 zeigt, dass die meisten älteren Patienten zufrieden sind und sehr gut mit digitaler Technologie wie Video-Überwachung, Smartwatch sowie tragbaren Sensoren über einen mehrwöchigen Zeitraum zurechtkommen, nachdem sie eine Einweisung erhielten. Sie machen aber auch deutlich, dass dieses Prozedere nicht für alle Patienten geeignet ist, da unter anderem nur kognitiv nicht beeinträchtigte Probanden teilnahmen. Ebenso sei ein naher Kontakt zum Technischen Support sowie dem Behandler wichtig, um eine weitere Behandlung ohne das Zurücklegen weiter Strecke über telemedizinische Möglichkeiten zu gewährleisten (Reichmann et al. 2023).

Wie auch die vorliegende Arbeit zeigt, bedarf es zum Schulen der Bewegungssensoren eine standardisierte klinische Einschätzung zur objektiven

Klassifikation des Motor States sowie motorischen Komplikationen (Klingelhofer et al. 2023). Die aktuelle Studienlage zeigt, dass Unterscheidung zwischen Bradykinesie, Dyskinesie und motorische Komplikationen mittels Sensoren im Ansatz möglich sein könnte, die Ergebnisse jedoch durch kleine Teilnehmerzahl, fehlende Vergleichbarkeit bei unterschiedlichem klinischem Profil der Parkinsonpatienten sowie begrenzten Zeitrahmen in ihrer Aussagekraft limitiert werden (Ancona et al. 2022). Dies zeigt, dass die Klassifikation des Motor State mittels Bewegungssensoren aufgrund der Variabilität der klinischen Erscheinungsformen des IPS sowie eher unspezifischen, sowie teils überlappenden kinematischen Charakteristika deutlich vielschichtiger und schwierig ist, wie es auf den ersten Blick scheint.

Ebenso muss bedacht werden, dass bereits jetzt an großer Markt an verschiedenen Technologien besteht, was Ergebnisse schwer zu vergleichen macht (Ancona et al. 2022). An diesen Punkten könnte eingehakt werden. Nicht nur durch eine größere Patientenkohorte, sondern auch durch eine bereits im Voraus bessere Klassifikation der Parkinsonpatienten bezüglich ihrer Bewegungsmuster. Natürlich bietet sich in diesem neuen Feld auch ein großes wirtschaftliches Interesse, weshalb es umso wichtiger ist die klinisch relevanten Technologien zu identifizieren und diese objektiv bezüglich ihrer Aussagequalität zu vergleichen. Eine große Herausforderung zur objektiven Standhaftigkeit.

Doch dies nicht allein. Nicht nur technisch umsetzbar sollte es sein, sondern auch für den Patienten praktikabel. Um eine möglichst hohe Compliance für den künftigen Einsatz moderner Technik wie die Bewegungssensoren zu erreichen, scheint ein unauffälliges Design, möglichst geringe Sensorenanzahl sowie möglichst wenig Einschränkung im Alltag durch das Tragen für weitere Arbeiten zu beachten. Beispielsweise könnten sensorintegrierte Kleidung oder die Vision eines „intelligenten Zuhauses“ in Kombination mit tragbaren Sensoren, Smartphones und dem Internet eine mögliche Lösung darstellen (Morgan et al. 2020). Sofern ein Gleichgewicht zwischen der Genauigkeit, Leistung und Modalitäten der Technik sowie den Patientenbedürfnissen nach Komfort, Langlebigkeit und Ästhetik geschaffen werden kann, steht einem breiten Einsatz im medizinischen Bereich und vor allem der Geriatrie eines Einsatzes eines intelligenten

Netzwerkes, zu dem auch die tragbaren Sensoren gehören nichts entgegen (Stavropoulos et al. 2020). Obwohl die aktuelle Literatur von den tragbaren Technologien, den sogenannten Wearables, dominiert wird, umfassen die Internet of Things (IoT)-Technologien auch Smartphones, Robotik, Smart Home, Umweltsensoren, Indoor-Positionierung, biometrische Sensoren, fest installierte und tragbare Kameras, Mikrofon sowie Anwendungen (Stavropoulos et al. 2020). Die Übersichtsarbeit von Stavropoulos deutet ebenso an, dass für die zukünftige Anwendung beim Älteren im medizinischen Bereich die Kombination aus verschiedenen Technologien der Schlüssel zur breiten Anwendung sein kann (Stavropoulos et al. 2020).

Bereits jetzt spielen Veränderungen im Krankheitsverlauf nicht nur für das Patientenmanagement und klinische Studien eine wichtige Rolle, sondern auch für politische und wirtschaftliche Entscheidungen (Lisa M. Shulman). Der neue Markt an mobilen Technologien bietet natürlich nicht nur medizinische, sondern auch wirtschaftlich neue und große Möglichkeiten. In der Medizin wird immer mehr versucht, auch vor dem Hintergrund als Dienstleistungen, personenbezogene Therapien sowie -Management durchzuführen. Im Zuge der personalisierten Medizin ist der Drang nach qualitativ hochwertigen Informationen der alltäglichen Folgen der Erkrankung und Therapie einer so allseits präsenten Erkrankung wie dem idiopathischen Parkinsonsyndroms nachvollziehbar (Hansen et al. 2018).

Zusammenfassend bieten die Bewegungssensoren zukünftig eine große Chance in der Diagnostik, Behandlung und dem Therapiemonitoring von IPS, aber auch anderen Erkrankungen, die mit Bewegungsstörungen einhergehen. Sie liefern den Klinikern langfristige objektive Daten über den Motor State und werden angesichts des demographischen Wandels zunehmend an Bedeutung gewinnen. Vor dem breiten Einsatz bedarf es jedoch weitere Untersuchungen mit großen Patientenkohorten vor allem auch im häuslichen Setting, die zum einen die Genauigkeit der Erfassung motorischer Komplikationen in Bezug auf die Positionierung der Sensoren und Prädiktion dieser sowie den Tragekomfort, die Umsetzbarkeit im Alltag und Akzeptanz durch die Patienten näher untersuchen.

## Zusammenfassung

Die vorliegende klinisch-experimentelle Studie untersuchte die Auswirkung von willkürlichen Bewegungsmustern auf Dyskinesien sowie die Entwicklung kinematischer Parameter in Relation zum Bewegungszustand, dem „Motor State“. Die initiale Annahme war, dass sich dyskinetische Muster bei Willkürbewegungen verstärken. Dies sollte durch eine standardisierte Durchführung von Alltagsaufgaben mittels Bewegungssensoren abgebildet werden, um daraus Parameter zu extrahieren, welche eine quantitative Unterscheidung von dyskinetischen zu willkürlichen Bewegungsmustern mittels Bewegungssensoren erlaubt. Es zeigte sich entgegen der Erwartung eine Inhibition der Dyskinesien durch Willkürbewegungen in dieser Extremität, hingegen eine Induktion in motorisch nicht-aktivierten Extremitäten. Die weitere explorative Analyse zeigte die stärkste Induktion dyskinetischer Muster durch kognitive Aktivierung. Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass Willkürbewegungen und Dyskinesien überlappende Schaltkreise verwenden und dass willkürliche Bewegungsprogramme Dyskinesien unterdrücken können. Hingegen scheinen kognitive Programme eine Verstärkung dyskinetischer Bewegungsprogramme zu induzieren.

Temporo-spatiale Maße des Gehens zeigten sich verstärkt im dyskinetischen versus eukinetischen Motor State (selbst in nicht-dyskinetischen Extremitäten), wenngleich sie auf dem aktuellen Stand der Forschung als nicht spezifisch für Dyskinesien zu verstehen sind. Diese Veränderung können durch die Bewegungssensoren detektiert werden. Ein spezifischer prädiktiver Parameter, um den dyskinetischen Motor State zu klassifizieren ließ sich in diesem Rahmen nicht identifizieren. Die Studie wirft die zukünftig zu bearbeitende Hypothese auf, dass ein sensorgesteuertes Monitoring des Motor States möglich sein könnte, dass dafür aber eine geeignete Auswahl an Sensoren, Positionierungen und Validierungsarbeiten an größeren Patientenkohorten nötig sein wird, um prädiktive kinematische Parameter zu validieren und um dyskinetische Bewegungsmuster von Willkürbewegungen zu differenzieren.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Daniel Weiß, Prof. Dr. Martin Giese, Dr. Winfried Ilg und Dr. med. Lorenzo Pietro Roncoroni. Sämtliche Versuche wurden von mir nach Einarbeitung eigenständig durchgeführt und dokumentiert.

Für die klinischen Ratings und das Konsensusverfahren fungierten Dr. rer. nat. Marlieke Scholten (PhD Abteilung Neurodegenerativer Erkrankungen) als zweiter, sowie Prof. Dr. med. Daniel Weiss als dritter Rater. Die Auswertung der kinematischen Gangdaten führte ich mit Hilfe von Dr. Marlieke Scholten und dem von ihr ausgearbeiteten Skript der Arbeitsgruppe durch.

Die statistische Auswertung habe ich mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Daniel Weiß, Dr. biol. hum. Christoph Meißner sowie Lehrmaterialien der Universität von Zürich eigenständig durchgeführt.

Während der Schreibphase erhielt ich Unterstützung von Prof. Dr. med. Daniel Weiß, Prof. Dr. med. Christian Förch sowie meiner Familie beim Korrekturlesen.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 08.01.2024

Kim-Susann Alisha Hennefarth (Promovendin)

## Literaturverzeichnis

- Albin, R. L.; Young, A. B.; Penney, J. B. (1989): The functional anatomy of basal ganglia disorders. In: *Trends in neurosciences* 12 (10), S. 366–375. DOI: 10.1016/0166-2236(89)90074-x.
- Ancona, Stefania; Faraci, Francesca D.; Khatab, Elina; Fiorillo, Luigi; Gnarra, Oriella; Nef, Tobias et al. (2022): Wearables in the home-based assessment of abnormal movements in Parkinson's disease: a systematic review of the literature. In: *Journal of neurology* 269 (1), S. 100–110. DOI: 10.1007/s00415-020-10350-3.
- Angulo, Julio; Fleury, Vanessa; Péron, Julie Anne; Penzenstadler, Louise; Zullino, Daniele; Krack, Paul (2019): Shame in Parkinson's Disease: A Review. In: *Journal of Parkinson's disease* 9 (3), S. 489–499. DOI: 10.3233/JPD-181462.
- Antonini, Angelo; Nitu, Bianca (2018): Apomorphine and levodopa infusion for motor fluctuations and dyskinesia in advanced Parkinson disease. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 125 (8), S. 1131–1135. DOI: 10.1007/s00702-018-1906-0.
- Aradi, Stephen D.; Hauser, Robert A. (2020): Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. In: *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 17 (4), S. 1339–1365. DOI: 10.1007/s13311-020-00889-4.
- Armstrong, Melissa J.; Okun, Michael S. (2020): Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. In: *JAMA* 323 (6), S. 548–560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
- Bandopadhyay, Ritam; Mishra, Nainshi; Rana, Ruhii; Kaur, Gagandeep; Ghoneim, Mohammed M.; Alshehri, Sultan et al. (2022): Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: A Perspective Through Preclinical and Clinical Evidence. In: *Frontiers in pharmacology* 13, S. 805388. DOI: 10.3389/fphar.2022.805388.
- Becanovic, Kristina; Vittoria de Donno, Maria; Sousa, Vasco C.; Tedroff, Joakim; Svenningsson, Per (2020): Effects of a Novel Psychomotor Stabilizer, IRL790, on Biochemical Measures of Synaptic Markers and Neurotransmission. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 374 (1), S. 126. DOI: 10.1124/jpet.119.264754.
- Bhattacharjee, Shakya (2018): Impulse control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. In: *Neurology India* 66 (4), S. 967–975. DOI: 10.4103/0028-3886.237019.
- Brogna, Lorenzo; Palumbo, Pierpaolo; Grimm, Bernd; Palmerini, Luca (2019): Assessing Gait in Parkinson's Disease Using Wearable Motion Sensors: A

Systematic Review. In: *Diseases (Basel, Switzerland)* 7 (1). DOI: 10.3390/diseases7010018.

- Cenci, M. Angela; Crossman, Alan R. (2018): Animal models of l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 33 (6), S. 889–899. DOI: 10.1002/mds.27337.
- Connolly, Barbara S.; Lang, Anthony E. (2014): Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. In: *JAMA* 311 (16), S. 1670–1683. DOI: 10.1001/jama.2014.3654.
- DeLong, M. R. (1990): Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. In: *Trends in neurosciences* 13 (7), S. 281–285. DOI: 10.1016/0166-2236(90)90110-v.
- Deng, Yun-Ping; Lei, Wan-Long; Reiner, Anton (2006): Differential perikaryal localization in rats of D1 and D2 dopamine receptors on striatal projection neuron types identified by retrograde labeling. In: *Journal of Chemical Neuroanatomy* 32 (2), S. 101–116. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2006.07.001.
- Dorsey, E. Ray; Elbaz, Alexis; Nichols, Emma; Abd-Allah, Foad; Abdelalim, Ahmed; Adsuar, Jose C. et al. (2018): Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. In: *The Lancet Neurology* 17 (11), S. 939–953. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
- Erb, M. Kelley; Karlin, Daniel R.; Ho, Bryan K.; Thomas, Kevin C.; Parisi, Federico; Vergara-Diaz, Gloria P. et al. (2020): mHealth and wearable technology should replace motor diaries to track motor fluctuations in Parkinson's disease. In: *NPJ digital medicine* 3, S. 6. DOI: 10.1038/s41746-019-0214-x.
- Evers, Luc J. W.; Krijthe, Jesse H.; Meinders, Marjan J.; Bloem, Bastiaan R.; Heskes, Tom M. (2019): Measuring Parkinson's disease over time: The real-world within-subject reliability of the MDS-UPDRS. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 34 (10), S. 1480–1487. DOI: 10.1002/mds.27790.
- Fabbrini, Andrea; Guerra, Andrea (2021): Pathophysiological Mechanisms and Experimental Pharmacotherapy for L-Dopa-Induced Dyskinesia. In: *Journal of experimental pharmacology* 13, S. 469–485. DOI: 10.2147/JEP.S265282.
- Fabbrini, Giovanni; Brotchie, Jonathan M.; Grandas, Francisco; Nomoto, Masahiro; Goetz, Christopher G. (2007): Levodopa-induced dyskinesias. In: *Mov Disord.* 22 (10), S. 1379–1389. DOI: 10.1002/mds.21475.
- Fahn, Stanley (2015): The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30 (1), S. 4–18. DOI: 10.1002/mds.26102.
- Ferreira, Joaquim J.; Godinho, Catarina; Santos, Ana T.; Domingos, Josefa; Abreu, Daisy; Lobo, Raquel et al. (2015): Quantitative home-based assessment of

- Parkinson's symptoms: the SENSE-PARK feasibility and usability study. In: *BMC neurology* 15, S. 89. DOI: 10.1186/s12883-015-0343-z.
- Fox, Susan H.; Katzenschlager, Regina; Lim, Shen-Yang; Barton, Brandon; Bie, Rob M. A. de; Seppi, Klaus et al. (2018): International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 33 (8), S. 1248–1266. DOI: 10.1002/mds.27372.
- Gaire, Suman; Kafle, Sunam; Bastakoti, Sanjiv; Paudel, Anuj; Karki, Kumar (2021): Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. In: *Cureus* 13 (9), e17949. DOI: 10.7759/cureus.17949.
- Gasser, Thomas (2023): Genetic testing for Parkinson's disease in clinical practice. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 130 (6), S. 777–782. DOI: 10.1007/s00702-023-02612-x.
- Gibb, W. R.; Lees, A. J. (1988): The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 51 (6), S. 745–752. DOI: 10.1136/jnnp.51.6.745.
- Goetz, Christopher G. (2011): The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 1 (1), a008862. DOI: 10.1101/cshperspect.a008862.
- Goetz, Christopher G.; Nutt, John G.; Stebbins, Glenn T.; Chmura, Teresa A. (2009): Teaching program for the Unified Dyskinesia Rating Scale. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24 (9), S. 1296–1298. DOI: 10.1002/mds.22563.
- Goetz, Christopher G.; Tilley, Barbara C.; Shaftman, Stephanie R.; Stebbins, Glenn T.; Fahn, Stanley; Martinez-Martin, Pablo et al. (2008): Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (15), S. 2129–2170. DOI: 10.1002/mds.22340.
- Goetz, Christopher G.; Tilley, Barbara C.; Shaftman, Stephanie R.; Stebbins, Glenn T.; Fahn, Stanley; Martinez-Martin, Pablo et al. (2008): Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (15), S. 2129–2170. DOI: 10.1002/mds.22340.
- Goetz et al. 2003: The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations.
- Gordt, Katharina; Gerhardy, Thomas; Najafi, Bijan; Schwenk, Michael (2018): Effects of Wearable Sensor-Based Balance and Gait Training on Balance, Gait, and Functional Performance in Healthy and Patient Populations: A Systematic

- Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *Gerontology* 64 (1), S. 74–89. DOI: 10.1159/000481454.
- Goubault, Etienne; Nguyen, Hung P.; Bogard, Sarah; Blanchet, Pierre J.; Bézard, Erwan; Vincent, Claude et al. (2018): Cardinal Motor Features of Parkinson's Disease Coexist with Peak-Dose Choreic-Type Drug-Induced Dyskinesia. In: *Journal of Parkinson's disease* 8 (2), S. 323–331. DOI: 10.3233/JPD-181312.
- Gour, Jackie; Edwards, Roderick; Lemieux, Sarah; Ghassemi, Mehrdad; Jog, Mandar; Duval, Christian (2007): Movement patterns of peak-dose levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. In: *Brain research bulletin* 74 (1-3), S. 66–74. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2007.05.005.
- Hansen, Carissa A.; Miller, Douglas R.; Annarumma, Stephanie; Rusch, Carley T.; Ramirez-Zamora, Adolfo; Khoshbouei, Habibeh (2022): Levodopa-induced dyskinesia: a historical review of Parkinson's disease, dopamine, and modern advancements in research and treatment. In: *Journal of neurology*. DOI: 10.1007/s00415-022-10963-w.
- Hansen, Clint; Sanchez-Ferro, Alvaro; Maetzler, Walter (2018): How Mobile Health Technology and Electronic Health Records Will Change Care of Patients with Parkinson's Disease. In: *Journal of Parkinson's disease* 8 (s1), S41–S45. DOI: 10.3233/JPD-181498.
- Hechtner, Marlene C.; Vogt, Thomas; Zöllner, York; Schröder, Sabrina; Sauer, Julia B.; Binder, Harald et al. (2014): Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries. In: *Parkinsonism & related disorders* 20 (9), S. 969–974. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.001.
- Heidarvinchek, Farnoosh; McConville, Ryan; Morgan, Catherine; McNaney, Roisin; Masullo, Alessandro; Mirmehdi, Majid et al. (2021): Multimodal Classification of Parkinson's Disease in Home Environments with Resiliency to Missing Modalities. In: *Sensors (Basel, Switzerland)* 21 (12). DOI: 10.3390/s21124133.
- Hejazi, Nadia S. (2020): Visual Hallucinations and Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 23 (10), S. 639–641. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa045.
- Herve', Denis; Rogard, Monique; Le'vi-Strauss, Matthieu (1995): Molecular analysis of the multiple Golf  $\alpha$  subunit mRNAs in the rat brain. In: *Molecular Brain Research* 32 (1), S. 125–134. DOI: 10.1016/0169-328X(95)00070-9.
- Jenner, Peter (2008): Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (9), S. 665–677. DOI: 10.1038/nrn2471.
- Johansson, Dongni; Malmgren, Kristina; Alt Murphy, Margit (2018): Wearable sensors for clinical applications in epilepsy, Parkinson's disease, and stroke: a mixed-methods systematic review. In: *Journal of neurology* 265 (8), S. 1740–1752. DOI: 10.1007/s00415-018-8786-y.

- Kalia, Lorraine V.; Lang, Anthony E. (2015): Parkinson's disease. In: *The Lancet* 386 (9996), S. 896–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- Katzenschlager, Regina; Poewe, Werner; Rascol, Olivier; Trenkwalder, Claudia; Deuschl, Günther; Chaudhuri, K. Ray et al. (2018): Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. In: *The Lancet Neurology* 17 (9), S. 749–759. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30239-4.
- Khoo, Tien K.; Yarnall, Alison J.; Duncan, Gordon W.; Coleman, Shirley; O'Brien, John T.; Brooks, David J. et al. (2013): The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. In: *Neurology* 80 (3), S. 276–281. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827deb74.
- Kleinholdermann, U.; Melsbach, J.; Pedrosa, D. J. (2019): Remote assessment of idiopathic Parkinson's disease : Developments in diagnostics, monitoring and treatment. In: *Der Nervenarzt* 90 (12), S. 1232–1238. DOI: 10.1007/s00115-019-00818-7.
- Krokidis, Marios G.; Dimitrakopoulos, Georgios N.; Vrahatis, Aristidis G.; Tzouvelekis, Christos; Drakoulis, Dimitrios; Papavassileiou, Foteini et al. (2022): A Sensor-Based Perspective in Early-Stage Parkinson's Disease: Current State and the Need for Machine Learning Processes. In: *Sensors (Basel, Switzerland)* 22 (2). DOI: 10.3390/s22020409.
- Kubota, Ken J.; Chen, Jason A.; Little, Max A. (2016): Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: Concepts, promises, pitfalls, and futures. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 31 (9), S. 1314–1326. DOI: 10.1002/mds.26693.
- Kwon, Destany K.; Kwatra, Mohit; Wang, Jing; Ko, Han Seok (2022): Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Emerging Treatment Strategies. In: *Cells* 11 (23). DOI: 10.3390/cells11233736.
- Lanza, Kathryn; Bishop, Christopher (2021): Dopamine D3 Receptor Plasticity in Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia. In: *Biomedicines* 9 (3). DOI: 10.3390/biomedicines9030314.
- Lebel, Karina; Duval, Christian; Goubault, Etienne; Bogard, Sarah; Blanchet, Pierre J. (2019): Parkinson's disease patients experiencing peak-dose dyskinesia redistribute involuntary movements throughout their body to improve motor control. In: *Parkinsonism & related disorders* 64, S. 312–314. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.016.
- Lebel, Karina; Duval, Christian; Goubault, Etienne; Bogard, Sarah; Blanchet, Pierre J. (2019): Parkinson's disease patients experiencing peak-dose dyskinesia redistribute involuntary movements throughout their body to improve motor control. In: *Parkinsonism & related disorders* 64, S. 312–314. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.016.

- Lemieux, Sarah; Ghassemi, Mehrdad; Jog, Mandar; Edwards, Roderick; Duval, Christian (2007): The influence of levodopa-induced dyskinesias on manual tracking in patients with Parkinson's disease. In: *Experimental brain research* 176 (3), S. 465–475. DOI: 10.1007/s00221-006-0632-2.
- Linazasoro, Gurutz (2005): New ideas on the origin of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. In: *Trends in pharmacological sciences* 26 (8), S. 391–397. DOI: 10.1016/j.tips.2005.06.007.
- Lisa M. Shulman: The Clinically Important Difference on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale.
- Luo, Sheng; Liu, Yuanyuan; Teresi, Jeanne A.; Stebbins, Glenn T.; Goetz, Christopher G. (2017): Differential item functioning in the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS). In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 32 (8), S. 1244–1249. DOI: 10.1002/mds.27058.
- Luo, Sheng; Liu, Yuanyuan; Teresi, Jeanne A.; Stebbins, Glenn T.; Goetz, Christopher G. (2017): Differential item functioning in the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS). In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 32 (8), S. 1244–1249. DOI: 10.1002/mds.27058.
- Luquin, M. R.; Scipioni, O.; Vaamonde, J.; Gershanik, O.; Obeso, J. A. (1992): Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 7 (2), S. 117–124. DOI: 10.1002/mds.870070204.
- Luquin, Maria-Rosario; Kulisevsky, Jaime; Martinez-Martin, Pablo; Mir, Pablo; Tolosa, Eduardo S. (2017): Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). In: *Parkinson's disease* 2017, S. 4047392. DOI: 10.1155/2017/4047392.
- Ma, Kai; Xiong, Nian; Shen, Yan; Han, Chao; Liu, Ling; Zhang, Guoxin et al. (2018): Weight Loss and Malnutrition in Patients with Parkinson's Disease: Current Knowledge and Future Prospects. In: *Frontiers in aging neuroscience* 10, S. 1. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00001.
- Mancini, Martina; Horak, Fay B. (2016): Potential of APDM mobility lab for the monitoring of the progression of Parkinson's disease. In: *Expert review of medical devices* 13 (5), S. 455–462. DOI: 10.1586/17434440.2016.1153421.
- Manson, Alice; Stirpe, Paola; Schrag, Anette (2012): Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life. In: *Journal of Parkinson's disease* 2 (3), S. 189–198. DOI: 10.3233/JPD-2012-120103.
- McGregor, Matthew M.; Nelson, Alexandra B. (2019): Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. In: *Neuron* 101 (6), S. 1042–1056. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.004.
- Morgan, Catherine; Rolinski, Michal; McNaney, Roisin; Jones, Bennet; Rochester, Lynn; Maetzler, Walter et al. (2020): Systematic Review Looking at the Use

of Technology to Measure Free-Living Symptom and Activity Outcomes in Parkinson's Disease in the Home or a Home-like Environment. In: *Journal of Parkinson's disease* 10 (2), S. 429–454. DOI: 10.3233/JPD-191781.

Ossig, Christiana; Gandor, Florin; Fauser, Mareike; Bosredon, Cecile; Churilov, Leonid; Reichmann, Heinz et al. (2016): Correlation of Quantitative Motor State Assessment Using a Kinetograph and Patient Diaries in Advanced PD: Data from an Observational Study. In: *PloS one* 11 (8), e0161559. DOI: 10.1371/journal.pone.0161559.

Palfreman, Jon (2015) *Stürme im Gehirn - dem Rätsel Parkinson auf der Spur*, Freytag, Carl | ISBN: 9783407864024 |

Papapetropoulos, Spyridon Spyros (2012): Patient diaries as a clinical endpoint in Parkinson's disease clinical trials. In: *CNS neuroscience & therapeutics* 18 (5), S. 380–387. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00253.x.

Patel, Shyamal; Lorincz, Konrad; Hughes, Richard; Huggins, Nancy; Growdon, John; Standaert, David et al. (2009): Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's disease using wearable sensors. In: *IEEE transactions on information technology in biomedicine : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 13 (6), S. 864–873. DOI: 10.1109/TITB.2009.2033471.

Pérez-López, Carlos; Samà, Albert; Rodríguez-Martín, Daniel; Català, Andreu; Cabestany, Joan; Moreno-Arostegui, Juan Manuel et al. (2016): Assessing Motor Fluctuations in Parkinson's Disease Patients Based on a Single Inertial Sensor. In: *Sensors (Basel, Switzerland)* 16 (12). DOI: 10.3390/s16122132.

Pérez-López, Carlos; Samà, Albert; Rodríguez-Martín, Daniel; Moreno-Aróstegui, Juan Manuel; Cabestany, Joan; Bayes, Angels et al. (2016): Dopaminergic-induced dyskinesia assessment based on a single belt-worn accelerometer. In: *Artificial intelligence in medicine* 67, S. 47–56. DOI: 10.1016/j.art-med.2016.01.001.

Pfister, Franz M. J.; Um, Terry Taewoong; Pichler, Daniel C.; Goschenhofer, Jann; Abedinpour, Kian; Lang, Muriel et al. (2020): High-Resolution Motor State Detection in Parkinson's Disease Using Convolutional Neural Networks. In: *Scientific reports* 10 (1), S. 5860. DOI: 10.1038/s41598-020-61789-3.

Post, Bart; Merkus, Maruschka P.; Bie, Rob M. A. de; Haan, Rob J. de; Speelman, Johannes D. (2005): Unified Parkinson's disease rating scale motor examination: are ratings of nurses, residents in neurology, and movement disorders specialists interchangeable? In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20 (12), S. 1577–1584. DOI: 10.1002/mds.20640.

Postuma, Ronald B.; Berg, Daniela; Stern, Matthew; Poewe, Werner; Olanow, C. Warren; Oertel, Wolfgang et al. (2015): MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30 (12), S. 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424.

- Powers et al. 2021: Smartwatch inertial sensors continuously monitor real-world motor fluctuations in Parkinson's disease.
- Prieto-Avalos, Guillermo; Sánchez-Morales, Laura Nely; Alor-Hernández, Giner; Sánchez-Cervantes, José Luis (2022): A Review of Commercial and Non-Commercial Wearables Devices for Monitoring Motor Impairments Caused by Neurodegenerative Diseases. In: *Biosensors* 13 (1). DOI: 10.3390/bios13010072.
- R. A. Hauser et al. 2000: A Home Diary to Assess Functional Status in Patients with Parkinson's Disease with Motor Fluctuations and Dyskinesia.
- Radder, Danique L. M.; Sturkenboom, Ingrid H.; van Nimwegen, Marlies; Keus, Samyra H.; Bloem, Bastiaan R.; Vries, Nienke M. de (2017): Physical therapy and occupational therapy in Parkinson's disease. In: *The International journal of neuroscience* 127 (10), S. 930–943. DOI: 10.1080/00207454.2016.1275617.
- Rajput, A. H.; Fenton, M. e.; Birdi, S.; Macaulay, R. (1997): Is levodopa toxic to human substantia nigra? In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12 (5), S. 634–638. DOI: 10.1002/mds.870120503.
- Ramsperger, Robert; Meckler, Stefan; Heger, Tanja; van Uem, Janet; Hucker, Svenja; Braatz, Ulrike et al. (2016): Continuous leg dyskinesia assessment in Parkinson's disease -clinical validity and ecological effect. In: *Parkinsonism & related disorders* 26, S. 41–46. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.007.
- Ramsperger, Robert; Meckler, Stefan; Heger, Tanja; van Uem, Janet; Hucker, Svenja; Braatz, Ulrike et al. (2016): Continuous leg dyskinesia assessment in Parkinson's disease -clinical validity and ecological effect. In: *Parkinsonism & related disorders* 26, S. 41–46. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.007.
- Rawassizadeh, Reza; Price, Blaine A.; Petre, Marian (2015): Wearables has the Age of ymartwatches finally arrived. In: *Commun. ACM* 58 (1), S. 45–47. DOI: 10.1145/2629633.
- Reeder, Blaine; David, Alexandria (2016): Health at hand: A systematic review of smart watch uses for health and wellness. In: *Journal of biomedical informatics* 63, S. 269–276. DOI: 10.1016/j.jbi.2016.09.001.
- Reichmann, Heinz; Klingelhoefer, Lisa; Bendig, Jonas (2023): The use of wearables for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. DOI: 10.1007/s00702-022-02575-5.
- Ricci, Mariachiara; Di Lazzaro, Giulia; Errico, Vito; Pisani, Antonio; Giannini, Franco; Saggio, Giovanni (2022): The Impact of Wearable Electronics in Assessing the Effectiveness of Levodopa Treatment in Parkinson's Disease. In: *IEEE journal of biomedical and health informatics* 26 (7), S. 2920–2928. DOI: 10.1109/JBHI.2022.3160103.
- Rovini, Erika; Maremmani, Carlo; Cavallo, Filippo (2017): How Wearable Sensors Can Support Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment: A Systematic

- Review. In: *Frontiers in neuroscience* 11, S. 555. DOI: 10.3389/fnins.2017.00555.
- Scarduzio, Mariangela; Hess, Ellen J.; Standaert, David G.; Eskow Jaunarajs, Karen L. (2022): Striatal Synaptic Dysfunction in Dystonia and Levodopa-Induced Dyskinesia. In: *Neurobiology of disease* 166, S. 105650. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105650.
- Schapira, A. H. V.; Emre, M.; Jenner, P.; Poewe, W. (2009): Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. In: *European journal of neurology* 16 (9), S. 982–989. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02697.x.
- Schapira, Anthony H.; Jenner, Peter (2011): Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26 (6), S. 1049–1055. DOI: 10.1002/mds.23732.
- Schapira, Anthony H. V.; Chaudhuri, K. Ray; Jenner, Peter (2017): Non-motor features of Parkinson disease. In: *Nature reviews. Neuroscience* 18 (7), S. 435–450. DOI: 10.1038/nrn.2017.62.
- Senek, Marina; Nielsen, Elisabet I.; Nyholm, Dag (2017): Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 32 (2), S. 283–286. DOI: 10.1002/mds.26855.
- Soileau, Michael J.; Aldred, Jason; Budur, Kumar; Fisseha, Nahome; Fung, Victor S. C.; Jeong, Anna et al. (2022): Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. In: *The Lancet Neurology* 21 (12), S. 1099–1109. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00400-8.
- Stavropoulos, Thanos G.; Papastergiou, Asterios; Mpaltadoros, Lampros; Nikolopoulos, Spiros; Kompatsiaris, Ioannis (2020): IoT Wearable Sensors and Devices in Elderly Care: A Literature Review. In: *Sensors (Basel, Switzerland)* 20 (10). DOI: 10.3390/s20102826.
- Steinhubl et al. 2015: The emerging field of mobile health.
- Stocchi, Fabrizio; Jenner, Peter; Obeso, Jose A. (2010): When do levodopa motor fluctuations first appear in Parkinson's disease? In: *European neurology* 63 (5), S. 257–266. DOI: 10.1159/000300647.
- Stoker, Thomas B.; Greenland, Julia C. (Hg.) (2018): Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. Codon Publications. Brisbane (AU).
- Surguchov, Andrei (2021): Invertebrate Models Untangle the Mechanism of Neurodegeneration in Parkinson's Disease. In: *Cells* 10 (2). DOI: 10.3390/cells10020407.
- Talboom, Joshua S.; Huentelman, Matthew J. (2018): Big data collision: the internet of things, wearable devices and genomics in the study of neurological traits

and disease. In: *Human molecular genetics* 27 (R1), R35-R39. DOI: 10.1093/hmg/ddy092.

- Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al.: Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Toosizadeh, Nima; Mohler, Jane; Lei, Hong; Parvaneh, Saman; Sherman, Scott; Najafi, Bijan (2015): Motor Performance Assessment in Parkinson's Disease: Association between Objective In-Clinic, Objective In-Home, and Subjective/Semi-Objective Measures. In: *PloS one* 10 (4), e0124763. DOI: 10.1371/journal.pone.0124763.
- Topol, Eric J. (2010): Transforming medicine via digital innovation. In: *Science Translational Medicine* 2 (16), 16cm4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000484.
- Volkman, Jens; Albanese, Alberto; Antonini, Angelo; Chaudhuri, K. Ray; Clarke, Carl E.; Bie, Rob M. A. de et al. (2013): Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. In: *Journal of neurology* 260 (11), S. 2701–2714. DOI: 10.1007/s00415-012-6798-6.
- Wang, Libo; Li, Jia; Chen, Jiajun (2018): Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Frontiers in neurology* 9, S. 620. DOI: 10.3389/fneur.2018.00620.
- Warmerdam, Elke; Hausdorff, Jeffrey M.; Atrsaei, Arash; Zhou, Yuhan; Mirelman, Anat; Aminian, Kamiar et al. (2020): Long-term unsupervised mobility assessment in movement disorders. In: *The Lancet Neurology* 19 (5), S. 462–470. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30397-7.
- Weintraub, Daniel (2019): Impulse control disorders in Parkinson's disease: A 20-year odyssey. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 34 (4), S. 447–452. DOI: 10.1002/mds.27668.
- Weiss, Daniel; Volkman, Jens; Fasano, Alfonso; Kühn, Andrea; Krack, Paul; Deuschl, Günther (2021): Changing Gears - DBS For Dopaminergic Desensitization in Parkinson's Disease? In: *Annals of neurology* 90 (5), S. 699–710. DOI: 10.1002/ana.26164.
- Wüllner, Ullrich; Borghammer, Per; Choe, Chi-Un; Csoti, Ilona; Falkenburger, Björn; Gasser, Thomas et al. (2023): The heterogeneity of Parkinson's disease. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 130 (6), S. 827–838. DOI: 10.1007/s00702-023-02635-4.
- Ye, Hui; Robak, Laurie A.; Yu, Meigen; Cykowski, Matthew; Shulman, Joshua M. (2023): Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. In: *Annual review of pathology* 18, S. 95–121. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145.
- Yoo, Han Soo; Lee, Eun-Chong; Chung, Seok Jong; Ye, Byoung Seok; Sohn, Young H.; Seong, Joon-Kyung; Lee, Phil Hyu (2022): Contracted thalamic shape is associated with early development of levodopa-induced dyskinesia in

Parkinson's disease. In: *Scientific reports* 12 (1), S. 12631. DOI:  
10.1038/s41598-022-16747-6.

Zheng, Changqing; Zhang, Feng (2021): New insights into pathogenesis of l-DOPA-induced dyskinesia. In: *Neurotoxicology* 86, S. 104–113. DOI:  
10.1016/j.neuro.2021.07.006.