Aus der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zusammenhang motorischer und non-motorischer Symptome beim Morbus Parkinson - eine Untersuchung an telemedizinisch behandelten Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Charlotte Christine Juliane Rewitzer aus Hannover

Datum der Promotion: 16.06.2018

1 INHALTSVERZEICHNIS

	203	SAMMENFASSUNG	5
2.1	Abs	trakt (deutsch)	5
2.2	Abs	tract (english)	7
3	EIN	LEITUNG	9
3.1	Herl	eitung und Fragestellung	9
3.2	ldio	oathisches Parkinson-Syndrom (iPS)	13
3	.2.1	Epidemiologie des iPS	13
3	.2.2	Pathologie und Pathophysiologie des iPS	13
3	.2.3	Klinisches Bild des iPS	19
3.3	Vide	ounterstütztes Monitoring von Parkinsonpatienten	26
3.4	Нур	othesen	28
4	ME.	THODE	20
•	IVIL		23
4.1	Stuc	lienteilnehmer	
4	.1.1	Einverständniserklärung	29
4	.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	29
4.2	Amb	oulante videogestützte Parkinsontherapie	30
4	.2.1	Einschlussuntersuchung	
		Emocritica Grant G	30
4	.2.2	Maßnahme	
		•	32
4.3		Maßnahme	32
4.3 4	Tage	Maßnahmeebuch zur Erfassung motorischer und non-motorischer Symptome	32 35
4.3 4 4	Tage .3.1 .3.2	Maßnahmeebuch zur Erfassung motorischer und non-motorischer Symptome	32 35 36
4.3 4 4	Tage .3.1 .3.2	Maßnahme	32 35 36
4.3 4 4 4.4 4	Tage .3.1 .3.2 Aus	Maßnahme	32 35 36 38
4.3 4 4 4.4 4	Tage .3.1 .3.2 Aus .4.1	Maßnahme Ebuch zur Erfassung motorischer und non-motorischer Symptome Erfassung motorischer Symptome Erfassung non-motorischer Symptome. wahl und Bewertung der Videosequenzen Auswahl der Videosequenzen	32 35 36 38
4.3 4 4 4.4 4	Tage .3.1 .3.2 Aus .4.1 .4.2 .4.3	Maßnahme Ebuch zur Erfassung motorischer und non-motorischer Symptome Erfassung motorischer Symptome Erfassung non-motorischer Symptome wahl und Bewertung der Videosequenzen Auswahl der Videosequenzen Verblindete Bewertung motorischer Symptome durch einen externen Rater	32 35 36 38 38
4.3 4 4.4 4 4 4 4.5	Tage .3.1 .3.2 Aus .4.1 .4.2 .4.3	Maßnahme Ebuch zur Erfassung motorischer und non-motorischer Symptome Erfassung motorischer Symptome Erfassung non-motorischer Symptome wahl und Bewertung der Videosequenzen Auswahl der Videosequenzen Verblindete Bewertung motorischer Symptome durch einen externen Rater Verblindete Bewertung motorischer Symptome durch den Patienten nach der Maßnahme.	32 35 36 38 38 39

4.	.5.3	Klinische Merkmale von Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen	41
5	ER	GEBNISSE	43
5.1	Stu	dienteilnehmer	43
5.2	Zus	ammenhang der Ausprägung motorischer und non-motorischer Symptome	44
	.2.1	Zusammenhang der Ausprägung von Gesamtbeweglichkeit und Non-Motorik	
5.	.2.2	Zusammenhang der Ausprägung von Unterbeweglichkeit und Non-Motorik	
5.	.2.3	Zusammenhang der Ausprägung von Überbeweglichkeit und Non-Motorik	47
5.3	Häu	figkeit motorischer und non-motorischer Fluktuationen	49
5.4	Zus	ammenhang motorischer und non-motorischer Fluktuationen	52
5.	.4.1	Zusammenhang der Fluktuationen von Gesamtbeweglichkeit und Non-Motorik	52
5.	.4.2	Zusammenhang der Fluktuationen von Unterbeweglichkeit und Non-Motorik	53
5.	.4.3	Zusammenhang der Fluktuationen von Überbeweglichkeit und Non-Motorik	55
5.5	Klin	ische Merkmale von Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen	58
6	DIS	KUSSION	65
6.1	Zus	ammenhang der Ausprägung motorischer und non-motorischer Symptome	65
6.2	Zus	ammenhang motorischer und non-motorischer Fluktuationen	68
6.3	Klin	ische Merkmale von Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen	70
6.4	Lim	itationen und Ausblick	73
6.5	Bed	eutung für die klinische Praxis	75
7	AB	KÜRZUNGSVERZEICHNIS	76
8	LIT	ERATURVERZEICHNIS	77
9	EID	DESSTATTLICHE VERSICHERUNG	85
10	L	EBENSLAUF	86
11	F	PUBLIKATIONSLISTE	88

12	DANKSAGUNG	89
----	------------	----

2 Zusammenfassung

2.1 Abstrakt (deutsch)

Einleitung:

Fluktuationen motorischer und non-motorischer Symptome sind häufige und belastende Komplikationen beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson [1, 2]. Einige non-motorische Symptome treten in Phasen schlechter Beweglichkeit (motorisches "OFF") häufiger und in stärkerer Ausprägung auf als in vergleichsweise guten Bewegungszuständen (motorisches "ON") [3]. Hauptziel dieser Arbeit war die Untersuchung des dynamischen Zusammenhangs motorischer und non-motorischer Symptomfluktuationen im tageszeitlichen Verlauf unabhängig von einer dichotomen Einteilung in die Extreme motorisches "ON" versus "OFF".

Methodik:

44 Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson nahmen während einer 30tägigen, telemedizinischen Therapiemaßnahme viermal täglich standardisierte, an der
Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III (UPDRS III) orientierte
Videoaufnahmen auf. An neun Tagen (Tag 2-4, Tag 14-16, Tag 27-29) bewerteten die
Patienten im Anschluss an die Videoaufnahmen ihre motorischen (Gesamt-, Über- und
Unterbeweglichkeit) und nicht-motorischen Beschwerden (Affekt, Aufregung, Vigilanz,
Zufriedenheit, Anspannung und Schmerz) mittels standardisierter
Tagebucheintragungen.

Des Weiteren wurden neun der aufgezeichneten Videoaufnahmen pro Patient nachträglich durch den Patienten selbst und einen auf Bewegungsstörungen spezialisierten Neurologen bezüglich der darin abgebildeten Beweglichkeit bewertet und zu den während der Maßnahme bewerteten non-motorischen Symptomen in Beziehung gesetzt. In einer Generalized-Estimating-Equation-Analyse wurden klinisch relevante Korrelationen bei einem p-Wert ≤0,05 und ab einem Korrelationskoeffizienten r_{spearman (s)} ≥0,3 angenommen.

Ergebnisse:

1. Alle Patienten zeigten Fluktuationen (95,5% non-motorische Fluktuationen; je nach Rating 88,6% bis 95,5% motorische Fluktuationen). Die häufigsten non-motorischen

Fluktuationen betrafen Vigilanz, Anspannung und Zufriedenheit.

- 2. Ausgeprägte Fluktuationen von Motorik, Vigilanz, Anspannung und Zufriedenheit waren mit einer längeren Krankheitsdauer und einem früheren Krankheitsbeginn (p ≤0,05) assoziiert. Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen von Motorik, Vigilanz und Anspannung nahmen höhere Levodopa-Äquivalenzdosen (p ≤0,05) ein.
- 3. Motorische und non-motorische Fluktuationen korrelierten gemäß des initialen Patientenratings (p \leq 0,05) gleichsinnig (Affekt r_s = 0,334, Vigilanz r_s = 0,310, Zufriedenheit r_s = 0,371). In der video-gestützten Symptomeinschätzung durch Arzt und Patient ergab sich kein Anhalt auf klinisch relevante Korrelationen der motorischen und non-motorischen Fluktuationen (r_s <0,3).
- 4. Die Ausprägung motorischer und non-motorischer Symptome (Affekt r_s = 0,405, Aufregung r_s = 0,381, Anspannung r_s = 0,313, Zufriedenheit r_s = 0,345) korrelierte (p≤0,05) gleichsinnig nach unmittelbarer Patienteneinschätzung, jedoch nicht gemäß videobasiertem Patienten- bzw. Arztrating.

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend ergab sich kein Anhalt auf einen klinisch-relevanten Zusammenhang der Ausprägung bzw. Veränderung motorischer und non-motorischer Symptome im Tagesverlauf. Die Korrelationen der zeitgleich eingeschätzten non-motorischen und motorischen Symptome in der Patientenbewertung sind wahrscheinlich durch den Einfluss des Gesamtbefindens auf die Wahrnehmung körperlicher Beschwerden zu erklären.

Ausgeprägte Fluktuationen waren mit längerer Krankheitsdauer, jüngerem Alter bei Krankheitsbeginn und der Einnahme höherer Levodopa-Äquivalenzdosen assoziiert.

2.2 Abstract (english)

Objective:

Fluctuations of motor (MS) and non-motor symptoms (NMS) in advanced Parkinson's disease are frequent and disabling [1, 2]. Some NMS occur more frequently in phases of very poor mobility (motor "OFF") than in phases of comparatively good mobility (motor "ON") [3]. The aim of this study was to assess the relationship of MS and NMS and their fluctuations in Parkinsonian patients irrespective of the motor extremes "ON"/"OFF".

Methods:

44 Patients with fluctuating Parkinson's disease, participating in a 30-day telemedicine-based therapy program, recorded standardized movement sequences based on the UPDRS III four times a day. Patients self-rated their MS (general mobility, akinesia, dyskinesia) and NMS (mood, excitement, sleepiness, contentment, mental tension, pain) during each recording at day 2-4, 14-16 and 27-29 using standardized diary entries.

After completion of the program, MS exhibited in nine of the recorded videos were evaluated by the patients and a blinded neurologist, and analyzed with respect to the self-ratings of NMS made during the therapy program. In a generalized estimation-equation, clinically relevant correlations were assumed for a p-value ≤ 0.05 and from a correlation coefficient $r_s \geq 0.3$.

Results:

- 1. All patients showed fluctuations (95.5% NMS fluctuations; depending on rating 88.6% to 95.5% MS fluctuations). NMS most prone to fluctuations were sleepiness, tension and satisfaction.
- 2. Severe fluctuations of MS, sleepiness, tension and satisfaction were associated with longer disease duration and earlier disease onset (p \leq 0.05). Patients with severe fluctuations (MS, sleepiness and tension) took higher levodopa equivalent doses (p \leq 0.05).
- 3. Fluctuations of NMS (mood $r_s = 0.334$, sleepiness $r_s = 0.310$, satisfaction $r_s = 0.371$) correlated (p \leq 0.05) with motor fluctuations when based on patients` self-ratings. However, no clinically relevant correlations ($r_s < 0.3$) were found in the video-based assessments by expert and patients.

4. Severity of NMS (mood $r_s = 0.405$, excitement $r_s = 0.381$, tension $r_s = 0.313$, satisfaction $r_s = 0.345$) only correlated (p ≤ 0.05) with MS based on patients' self-ratings.

Conclusions:

A clinically relevant association of MS and NMS and their fluctuations throughout the day seems unlikely, as no associations could be seen based on the video-based ratings by expert and patients. The moderate correlations of NMS with MS as initially rated by the patients are probably due to the influence of non-motor states on the motor self-evaluation.

Severe fluctuations of NMS and MS were associated with longer disease duration, earlier onset of disease and higher levodopa equivalent doses.

3 Einleitung

3.1 Herleitung und Fragestellung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (iPS), auch als Morbus Parkinson bezeichnet, ist nicht nur eine Bewegungsstörung, sondern kann als "Multisystemerkrankung" [4] aufgefasst werden, die sowohl mit motorischen als auch mit non-motorischen Symptomen einhergeht. Während die motorischen Symptome klar definiert und gut untersucht sind, sind die non-motorischen Symptome im Rahmen des iPS bisher noch nicht ausreichend verstanden.

Das motorische Beschwerdebild des Morbus Parkinson ist hauptsächlich gekennzeichnet durch eine Verlangsamung der Willkürmotorik (Bradykinese) begleitet von Muskelsteifheit (Rigor) und/oder einer Störung der Stell- bzw. Haltereflexe und/oder einem Ruhetremor [5, 6].

Die non-motorischen Symptome im Rahmen des iPS sind vielfältig und können sich in Form psychischer, kognitiver, vegetativer und sensorischer Beschwerden äußern [7]. Sie können sich z. B. als Störungen des Geruchssinns, des Farbkontrastsehens, als REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Hypoperistaltik mit Obstipation, Fatigue oder als depressive Verstimmung bereits vor dem Auftreten motorischer Symptome manifestieren [8, 9].

In den ersten Jahren der Erkrankung sind die Symptome der Patienten medikamentös meist gut beherrschbar. Mit zunehmender Erkrankungsdauer kommt es jedoch zur Beschwerdeprogredienz [10, 11] und es treten häufiger Behandlungskomplikationen auf, beispielsweise in Form von Wirkschwankungen der dopaminergen Medikamente mit der Folge motorischer und non-motorischer Fluktuationen [1, 12, 13].

Unterschiedliche Studien [3, 14-22] konnten Assoziationen dieser motorischen Wirkschwankungen im Zustand "bestmöglicher" ("ON") bzw. "schlechter" ("OFF") Beweglichkeit mit der Ausprägung bestimmter non-motorischer Beschwerden (s. u.) nachweisen. Es liegen jedoch nur wenige Daten bezüglich möglicher Zusammenhänge von non-motorischen und motorischen Symptomen im zeitlichen Verlauf unabhängig von den beschriebenen motorischen Extremen vor.

Das Erkennen non-motorischer Beschwerden, die in Zusammenhang mit motorischen Symptomen bzw. Fluktuationen stehen, ist jedoch von therapeutischem Interesse, da Anpassungen der prokinetischen Basistherapien somit nicht nur motorische sondern auch non-motorische Beschwerden verbessern könnten [3]. Demgegenüber würden

Patienten mit non-motorischen Symptomen, die sich unabhängig von motorischen Beschwerden entwickeln, möglicherweise eher von spezifischen, symptomatischen Therapien profitieren, unabhängig von der Behandlung des motorischen Beschwerdekomplex [3].

In der aktuellen Literatur wird eine Häufung motorischer als auch non-motorischer Krankheitszeichen im Krankheitsverlauf beschrieben [10, 11, 23]. Verschiedene Studien legen nahe, dass Patienten mit motorischen Wirkschwankungen zu erheblichen Anteilen auch non-motorisch fluktuieren (mit Anteilen von 19% bis zu 100% [12, 24, 25]).

Wie bereits angeführt, scheinen einige non-motorische Symptome mit motorischen Fluktuationen assoziiert zu sein. In einer Multicenter-Studien [3] waren Angst, Depressivität, Fatigue, innere Unruhe, Schmerz, Störung der Konzentrationsfähigkeit und Schwindelgefühl im motorischen "OFF" signifikant häufiger und stärker ausgeprägt als im ..ON". Das Ausmaß motorischer Fluktuationen (als Differenz der Symptomausprägung im motorischen "ON" versus "OFF" gemessen mittels UPDRS III) korrelierte hingegen nicht mit der entsprechenden Veränderung der non-motorischen Symptomausprägung (erfasst anhand visueller Analogskalen) [3]. Bei retrospektiver Erfassung der non-motorischen Symptome und ihrer Veränderungen im motorischen "ON"/"OFF" mittels "Non-Motor Symptoms Scale" (NMSS) zeigten sich demgegenüber geringe bis moderate, gleichsinnige Korrelationen mit der entsprechenden motorischen Funktion [14]. Andere Arbeiten [15-21] konnten ebenfalls eine Zunahme von Angst, Schmerz und Depressivität im motorischen "OFF" feststellen.

Die soweit bekannt einzige Arbeit [22], die systematisch die Dynamik der unterschiedlichen Symptomkomplexe im Tagesverlauf auf einen Zusammenhang hin untersucht hat, zeigte überwiegend unabhängige Schwankungen der motorischen und non-motorischen Symptome. Hierbei wechselte die Ausprägung (Symptom vorhanden versus nicht vorhanden) der untersuchten psychiatrischen Symptome Angst, Depressivität, innere Unruhe, Konzentration und Fatigue in 57% bis 74% der autonomen Symptome Speichelfluss, exzessives Dranginkontinenz und Schwindel in 84% bis 94% unabhängig vom motorischen Zustand "ON" bzw. "OFF" [22].

Bezüglich möglicher Charakteristika von Patienten mit Fluktuationen (sowohl motorisch als auch non-motorisch) gibt es in einigen Arbeiten [26-28] Hinweise darauf, dass diese

Patienten jünger bei Erkrankungsbeginn sind, eine längere Krankheitsdauer aufweisen und höhere Levodopa-Äquivalenzdosen einnehmen als Patienten ohne Fluktuationen. Untersuchungen zu klinischen Merkmalen bei Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen gibt es soweit bekannt nicht.

Insgesamt liegen kaum longitudinale Studien vor, welche die Ausprägung von motorischen und non-motorischen Symptomen im Verlauf untersuchen, ohne diese ausschließlich auf die Extreme motorisches "On" bzw. "Off" zu beziehen.

Ebenfalls gibt es nur wenige Daten dazu, welche Parameter mit dem Auftreten von nonmotorischen Fluktuationen assoziiert sind und ihre Entwicklung möglicherweise begünstigen könnten.

In dieser Arbeit wurde im zeitlichen Verlauf von dreißig Tagen analysiert, ob nach Einschätzung von Patient und Arzt

- ein Zusammenhang zwischen a) der Ausprägung motorischer und nonmotorischer Symptome und b) zwischen ihren Fluktuationen besteht unabhängig von den Extremen motorisches "ON" bzw. "OFF" und
- 2. sich Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen von Patienten ohne bzw. mit gering ausgeprägten Symptomschwankungen bezüglich klinischer Merkmale unterscheiden.

Hierbei wurden folgende non-motorische Parameter untersucht: Vigilanz, Schmerz und Stimmungsparameter (Affekt, Aufregung, Anspannung und Zufriedenheit). Diese erschienen relevant, da Störungen von Vigilanz, Stimmungsparametern sowie Schmerzen häufige [23, 29, 30], die Lebensqualität bestimmende Beschwerden [2] im non-motorischen Symptomenkomplex des iPS darstellen.

Hierzu wurden die Daten von Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung herangezogen, die an einer telemedizinischen Therapiemaßnahme für Parkinsonpatienten ("Ambulante videounterstützte Parkinsonversorgung") teilnahmen. Im Rahmen dieser Therapiemaßnahme nahmen die Patienten für einen Zeitraum von dreißig Tagen täglich mindestens vier standardisierte Videosequenzen mittels eines im häuslichen Umfeld installierten Videosystems auf.

Zusätzlich füllten die Patienten ein standardisiertes Tagebuch zur Erfassung motorischer und non-motorischer Symptome aus. Die Symptomerfassung in Form eines

standardisierten Selbstratings hat sich bereits in anderen Studien [31-33] als valide Methode zur Evaluation von fluktuierenden Symptomen bei Parkinsonpatienten gezeigt. Anhand der standardisierten Videosequenzen und der Tagebucheinträge der Patienten wurden die Symptome zu jeweils drei Zeitpunkten im Tagesverlauf an einem Tag zu Beginn, im Verlauf und am Ende der Maßnahme ausgewertet.

Die motorischen Symptome wurden 1. unmittelbar durch den Patienten zum Dokumentationszeitpunkt und 2. nachträglich anhand der standardisierten Videoaufnahmen durch a) einen externen Rater (einen auf Bewegungsstörungen spezialisierten Neurologen) und b) erneut durch den Patienten nach der Maßnahme eingeschätzt. Motorik wurde gemäß dem Bewertungssystem der "ambulanten videounterstützten Parkinsonversorgung" nach Gesamtbeweglichkeit anhand von Schulnoten von 1 bis 6 und nach Unter- und Überbeweglichkeit anhand einer Ordinalskala von 0 bis 5 bewertet.

Die non-motorischen Parameter, die anhand der Videoaufnahmen nur unzureichend bewertet werden können, wurden allein durch den Patienten während der Maßnahme mittels visueller Analogskala (VAS) beurteilt. Die VAS-basierte Erfassung non-motorischer Symptome wurde bereits in anderen Studien [3, 21, 34] etabliert.

3.2 <u>Idiopathisches Parkinson-Syndrom (iPS)</u>

3.2.1 Epidemiologie des iPS

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach dem Morbus Alzheimer [35]. Aufgrund unterschiedlicher Methoden (u. a. Diagnosekriterien und Screening-Methoden) und der Untersuchung unterschiedlicher Populationen variieren die Literaturangaben zu Prävalenz und Inzidenz allerdings deutlich [36]. In einer systematischen Literaturrecherche [37] fanden sich Prävalenzraten zwischen 108 und 257 pro 100.000 Menschen und Inzidenzraten von 11 bis 19 pro 100.000 Menschen pro Jahr in Europa. Hierbei zeigte sich eine Häufung im Alter, wobei Prävalenzen von 1280 bis 1500 pro 100.000 und Inzidenzraten von 346 pro 100.000 Menschen pro Jahr bei Menschen über 60 Lebensjahren beobachtet wurden [37]. Im Rahmen der EUROPARKINSON-Studie [38] betrug die Prävalenz in der Gruppe der 65- bis 69-Jährigen 0,6%, der 70- bis 74-Jährigen 1,0%, der 75- bis 79-Jährigen 2,7%, der 80- bis 84-Jährigen 3,6% und in der Gruppe der 85- bis 89-Jährigen 3,5%.

Der Altersgipfel bei Erkrankungsbeginn liegt durchschnittlich bei etwa 60 Jahren [39]. Aktuell wird geschätzt, dass in Deutschland etwa 220 000 Menschen an einem iPS erkrankt sind [40]. Im Zuge der demographischen Entwicklung wird eine drastische Zunahme der Zahl Parkinsonerkrankter erwartet [41].

Einige Studien zeigen eine geringe Geschlechterpräferenz von 1,5 bis 2:1, wobei Männer häufiger vom iPS betroffen sind als Frauen [37].

3.2.2 Pathologie und Pathophysiologie des iPS

3.2.2.1 Pathologische und histopathologische Veränderungen beim iPS

Beim iPS kommt es zur Degeneration bestimmter Nervenzellpopulationen, wobei der Verlust dopaminerger Neurone vor allem im Bereich der Substantia nigra, pars compacta, des Mittelhirns im Vordergrund steht [42]. Darüber hinaus sind in geringerem Ausmaß auch das noradrenerge, serotonerge und cholinerge Transmittersystem sowie der Neurotransmitter Orexin (auch als Hypokretin bezeichnet) beim iPS betroffen [42-45]. Die Ursache für die Krankheitsentstehung ist weitgehend ungeklärt. Es werden genetische Einflussfaktoren und Umweltfaktoren diskutiert [46].

Histopathologisch lassen sich neben dem Untergang dopaminerger Neurone intraneuronale, α-Synuclein-haltige Protein-Aggregate in Axonen oder Dendriten (sogenannte Lewy-Neuriten) und in Zellkörpern (sognannte Lewy-Körperchen) finden

[47-50]. Die Ursache für die Entstehung dieser Aggregate ist nicht bekannt. Es wird unter anderem ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Produktion und Degradation zellulärer Proteine angenommen, das zu deren Akkumulation und Aggregation führt [48, 51]. Bislang konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden, ob es durch die Aggregation von α -Synuklein zur Bildung primär toxischer Substrate kommt (im Sinne eines "gain-offunction"-Mechanismus) oder ob hierdurch wichtige Funktionen des α -Synukleins im Rahmen regulatorischer Prozesse auf zellulärer Ebene verloren gehen ("loss-offunction"-Mechanismus) [51, 52]. Neuere Forschungsergebnisse legen nahe, dass es ähnlich wie bei der Prionen-Erkrankungen zu einer Fehlfaltung von α -Synuclein mit Bildung von Lewy-Körper-ähnlichen Aggregaten kommen könnte, die eine Fortsetzung dieses Prozesses unterhalten und auf andere Zellen übertragbar sind [53].

3.2.2.2 Neuropathologische Stadieneinteilung des iPS nach Braak

Braak und Mitarbeiter stellten anhand neuroanatomischer Untersuchungen die Hypothese auf, dass es bereits vor einer nigro-striatalen Degeneration dopaminerger Neurone zum Auftreten von Lewy-Körperchen und -Neuriten an verschiedenen extrastriatalen Prädilektionsstellen kommt [47].

Auf dieser Grundlage wurde eine 6-stufige Klassifikation der pathoanatomischen Veränderungen des iPS entwickelt, wobei die frühesten Einschlusskörperchen auf Bulbus und Tractus olfactorius und Kernstrukturen des unteren Hirnstamms begrenzt sind (Stadium 1 und 2). In den fortgeschrittenen Stadien finden sich Lewy-Körperchen/Neuriten im gesamten Hirnstamm mit Affektion der Substantia nigra (Stadium 3) und im Verlauf Ausbreitung auf den temporalen Mesokortex (Stadium 4). In Stadium 5 und 6 kommt es zu einer Zunahme der Läsionen mit Befall des Neokortex [47].

Auf Grund des Fehlens von Lewy-Körperchen/-Neuriten im Bereich von Mittelhirn und Kortex bei inzidentellem Lewy-Körper-Nachweis bei klinisch unauffälligen Patienten und der Beteiligung von Mittelhirn und Kortex bei nahezu allen untersuchten Gehirne von iPS-Erkrankten, postuliert Braak, dass es im Rahmen des iPS zu einer caudal-rostralen Progression von Lewy-Körperchen/-Neuriten kommt [47]. Hierbei fasst er die Stadien 1 und 2 als eine dem iPS vorangehende, prämotorische Phase ("Inzidentelle Lewy-Körperchen-Erkrankung" (iLBD)) auf [47].

Braaks Hypothese einer caudal-rostralen Progression wird kontrovers diskutiert.

Einerseits finden sich Studien, in denen die Verteilung von α -Synuclein-Pathologien mehrheitlich mit der Stadieneinteilung nach Braak vereinbar war [54-56]. Andererseits

finden sich auch Arbeiten mit Abweichungen von dieser Klassifikation bei 6,3% bis zu 43% der untersuchten Fälle [57] mit z. B. dem Nachweis von Lewy-Körperchen im Bereich des Mittelhirns ohne Beteiligung des unteren Hirnstamms [54] und andererseits einer Verteilung der α-Synuclein-Pathologien entsprechend den Stadien 5 und 6 bei Untersuchten ohne klinische Auffälligkeiten [55].

Hinweis darauf, dass es sich bei der iLBD tatsächlich um eine prämotorische Phase handelt, ergaben Analysen der Tyrosinhydroxylase-Spiegel (Enzym der Dopaminsynthese, das als Markerenzym für dopaminerge und noradrenerge Neurone fungiert) im Bereich des Striatums. Diese sind bei iLBD im Vergleich zum Gesunden signifikant erniedrigt, jedoch nicht in dem Ausmaß wie beim iPS [58].

3.2.2.3 Dual-Hit-Hypothese nach Hawkes, Del Tredici und Braak

In weiteren neuroanatomischen Untersuchungen ließen sich Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten nicht nur im Gehirn von Patienten mit iPS und iLBD sondern auch im Rückenmark und im peripheren vegetativen Nervensystem nachweisen [59-64]. Es zeigte sich eine Beteiligung des parasympathischen, sympathischen und enterischen Nervensystems unter anderem mit Affektion des gastralen und kardialen Nervenplexus [65]. Hawkes, DelTredici und Braak [66] stellten die ("Dual-Hit")-Hypothese auf, nach der eine unbekannte, pathogene, neurotrope Substanz über olfaktorische (anterograde Übertragung zum Temporallappen) und enterische Pfade (retrograde Übertragung über das enterische Nervensystem und vagale Neuronen zum Rückenmark) in das Gehirn gelangt und zu den pathologischen Veränderungen im Rahmen des iPS führt.

3.2.2.4 Pathophysiologische Hintergründe beim iPS

3.2.2.4.1 Pathophysiologische Rolle der Basalganglien beim iPS

Die Basalganglien, bilaterale Kernkomplexe im Marklager des Großhirns, bestehen aus Nucleus Caudatus und Putamen (zusammengefasst als Striatum) sowie dem Pallidum (mit Pallidum internum und externum). Ferner werden den Basalganlien funktionell der Nucleus subthalamicus des Zwischenhirns und die Substantia nigra im Mittelhirn zugeordnet [67].

Innerhalb striato-thalamo-kortikaler Netzwerke nehmen die Basalganglien Einfluss auf motorische, emotionale, motivationale, und kognitive Funktionen [68, 69]. Hierbei projizieren Neurone frontaler Hirnrindenareale auf das Striatum. Striatale Neurone projizieren auf weitere Kernareale der Basalganglien (Pallidum und Substantia nigra),

welche wiederum auf den Thalamus projizieren. Efferenzen aus dem Thalamus projizieren schließlich auf den frontalen Kortex zurück [69]. Dieses Modell ist nicht als starrer Kreislauf zu verstehen. Projektionen aus anderen Hirnarealen können modulierend einwirken [69].

Modellhaft werden nach Alexander, de Long und Strick [69] fünf neuronale Schaltkreise unterschieden mit in erster Linie motorischen (1. Motorische Schleife mit Projektionen aus dem supplementär-motorischen Kortexareal 2. Okulomotorische Schleife mit Afferenzen aus dem frontalen Augenfeld), kognitiven und limbischen Funktionen (1. Dorsolateral-präfrontale Schleife 2. Orbitofrontale Schleife 3. Anteriore cinguläre Schleife mit Projektionen aus den gleichnamigen frontalen Hirnrindenarealen).

Es wird angenommen, dass über die motorische Schleife die Koordination und Auswahl von kortikalen Bewegungsentwürfen beeinflusst wird [68, 69]. Hierbei werden in erster Näherung ein direkter, bewegungsfördernder und ein indirekter, bewegungshemmender Signalweg unterschieden, deren Funktionen durch dopaminerge, nigro-striatale Projektionen moduliert werden [68, 70, 71].

Beim iPS kommt es durch den Untergang dieser dopaminergen, nigro-striatalen Neurone zu einer veränderten Erregungsfortleitung im kortiko-basalen motorischen Schaltkreis mit verminderter Aktivierung des direkten und Disinhibition des indirekten Weges [71]. Dies führt zu vermehrter Inhibition thalamo-kortikaler, motorischer Signaltransmission mit der Folge hypokinetischer Symptome [71]. Man geht davon aus, dass erste motorische Symptome ab einem Untergang von etwa 50% der nigrostriatalen, dopaminergen Neurone auftreten, wobei der Dopamingehalt im Striatum bereits um etwa 80% reduziert ist [72].

Der Dopaminmangel beim iPS führt ebenso zu einer veränderten Erregungsfortleitung in anderen neuronalen Schaltkreisen.

Hierbei können Dysfunktion des okulomotorischen Systems zu Augenbewegungsstörungen z. B. in Form gestörter Willkürsakkaden führen [69, 73].

Mentale Dysfunktionen können durch Beeinträchtigung der Verarbeitungskreisläufe kognitiver und limbischer Funktionen erklärt werden. Insbesondere scheint eine Dysfunktion des dorsolateral-präfrontalen Netzwerks mit Störungen exekutiver Funktionen einherzugehen [74]. Veränderte Erregungsfortleitung des orbitofrontalen Systems könnten v. a. in Form verminderter Impulskontrolle in Erscheinung treten [74].

Der anteriore, cinguläre Schaltkreis beeinflusst wahrscheinlich motivationale Funktionen und Antrieb, beispielsweise mit der Folge vermehrt apathischen Verhaltens im Rahmen einer Dysfunktion [74].

3.2.2.4.2 Pathophysiologische Korrelate bestimmter non-motorischer Symptome beim iPS

Neben motorischen, motivationalen, affektiven und kognitiven Beschwerden treten beim iPS weitere Symptome auf, die nicht durch Veränderungen kortiko-basaler Signalverarbeitungen allein erklärt werden können. Auch wenn die pathophysiologische Bedeutung von Lewy-Körperchen/-Neuriten beim iPS nicht im Einzelnen geklärt ist, könnten extra-nigral ablaufende α-Synucleinaggregationen mit einigen Symptomen des iPS in Zusammenhang stehen [75].

Zum Beispiel könnten prämotorische Symptome wie eine Störung des Geruchssinns als Korrelat des Auftretens von Lewy-Körperchen in Bulbus olfactorius und anterioren Nucleus olfactorius (Stadium 1 nach Braak) verstanden werden [47]. Entsprechende Affektionen von Locus coeruleus, der unteren Raphekerne und des dorsalen Vaguskerns gehen möglicherwiese mit Schlafstörungen, depressiver Verstimmung [76, 77] und vegetativen Beschwerden einher (Stadium 2 nach Braak) [77]. Vegetative Beschwerden wie Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes oder kardiovaskuläre Dysfunktionen könnten darüber hinaus auch Ausdruck einer Synucleinopathie des enterischen Nervensystems [78] oder des kardialen Nervenplexus sein [75].

Neuropsychiatrische Symptome wie kognitive Dysfunktionen und visuelle Halluzinationen gehen möglicherweise mit dem Übergreifen des Prozesses auf neokortikale Strukturen (Stadium 5 und 6 nach Braak) einher [47, 48, 77].

3.2.2.4.2.1 Pathophysiologische Hintergründe von Schmerz beim iPS

Schmerzen beim iPS sind häufig. In der Literatur finden sich Prävalenzen von 30% bis 83% [79]. Eine Klassifikation nach Ford [80] unterscheidet zwischen den Kategorien "Muskuloskelettaler Schmerz", "Radikulärer/Neuropathischer Schmerz", "Dystonieassoziierter Schmerz", "Primär, zentraler Schmerz" und "Akathisie-assoziierter Schmerz", wobei muskuloskelettale und Dystonie-assozierte Schmerzen am häufigsten auftreten [81].

Entstehungsmechanismen **iPS** von Schmerzen beim sind dementsprechend vielgestaltig, jedoch im Detail noch wenig bekannt. Einerseits werden dopaminabhängige Mechanismen diskutiert mit einer gestörten Schmerzverarbeitung im Rahmen der basalganglionären Dysfunktion sowie einer gesteigerten Schmerzinduzierten Aktivierung im präfrontalen und cingulären Kortex (meso-kortiko-limbische Schleife) aber auch eine verminderte antinociceptive Wirkung dopaminerger Projektionen auf spinaler Ebene [79, 82, 83].

Dopamin-unabhängig kann es im Rahmen einer Degeneration noradrenerger Neurone des Locus Coeruleus sowie durch die Affektion des serotonergen Systems zu einer gestörten Schmerzinhibition kommen [82].

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass es beim iPS zu Veränderungen an Nociceptoren selbst kommt [82, 84].

3.2.2.4.2.2 Pathophysiologische Hintergründe von affektiven Störungen beim iPS

In Bezug auf affektive Störungen beim iPS stehen depressive Beschwerden im Vordergrund, von denen etwa 40% der Parkinsonpatienten betroffen sind [85].

Der Ursprung nicht-reaktiver depressiver Symptome beim iPS ist noch weitgehend spekulativ. Bildgebende Studien legen nahe, dass Dysfunktionen der dopaminergen, noradrenergen und serotonergen Transmittersysteme an der Ausprägung von depressiven Symptomen beim iPS beteiligt sind [86], insbesondere im Bereich des limbischen Systems [87].

3.2.2.4.2.3 Pathophysiologische Hintergründe von Vigilanzstörungen beim iPS

15% bis 51% der Parkinsonpatienten leiden unter Störungen der Vigilanz, meist in Form exzessiver Tagesmüdigkeit und Schlafattacken [88-92].

Die Ursachen exzessiver Tagesschläfrigkeit sind multifaktoriell. Einerseits scheint diese im Rahmen der neurodegenerativen Veränderungen des iPS aufzutreten, wobei eine Degeneration dopaminerger als auch nicht-dopaminerger Neurone in Hirnstamm und Hypothalamus zu einem veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus führt [93, 94]. Insbesondere eine Degeneration cholinerger Neurone im pedunkulopontinen Kern und im basalen Frontalhirn, dopaminerger Zellen in der Area tegmentalis ventralis, noradrenerger Neurone des Locus coeruleus und serotonerger Nervenzellen der

medianen Raphekerne sowie orexinhaltiger Neurone im lateralen Hypothalamus spielen hierbei eine Rolle [93, 94].

Andererseits kann es in Folge nächtlicher Schlaffragmentierung durch iPS-assoziierte Schlafstörungen wie z. B. Restless-legs-Syndrom, REM-Schlafverhaltensstörung, Periodic Limb Movement Disorder, Insomnie, Nykturie bei Dranginkontinenz und schlafbezogene Atmungsstörungen zu einer erhöhten Tagesschläfrigkeit kommen [94]. Zusätzlich können Vigilanzstörungen als Nebenwirkung einer dopaminergen Therapie auftreten [89]. Insbesondere wurde das Auftreten von exzessiver Tagesschläfrigkeit in Zusammenhang mit Dopaminagonisten beschrieben [94]. Demgegenüber gab es jedoch auch negative Studien, die keine entsprechenden Zusammenhänge nachweisen konnten bzw. Nebenwirkungen mit Zunahme von Wachheit und Verbesserung der Schlafstruktur unter dopaminerger Therapie zeigten [95-97]. Den kontroversen Effekten einer dopaminergen Therapie auf die Vigilanz zugrunde liegend wird unter anderem eine dosisabhängige Stimulation unterschiedlicher Dopaminrezeptoren diskutiert [94, 97-99].

3.2.3 Klinisches Bild des iPS

3.2.3.1 Motorische Symptome

Zur Diagnose eines iPS entsprechend der "United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank" [5, 6] (s. Tabelle 1) ist das Vorliegen von Bradykinese und mindestens einem der weiteren Kardinalsymptome (Tremor, Rigor und/oder posturale Instabilität) notwendig.

Unter Bradykinese versteht man eine "Verlangsamung bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen sowie eine progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen" [7]. Hierbei sind feinmotorische Bewegungen z. B. in Form eines veränderten Schriftbildes (Mikrographie) ebenso wie grobmotorische Willkürbewegungen z. B. in Form von Schwierigkeiten beim Aufstehen und Drehen im Bett betroffen [100]. Das Gangbild ist meist kleinschrittig, Oberkörper und Kopf sind häufig vorgebeugt (Propulsion) [101]. Festination ("Propulsion und Retropulsion mit plötzlich beschleunigter und verkürzter Schrittfolge" [102]) und Freezing-Phänomene (plötzliches Arretieren aus der Bewegung heraus) können auftreten [102]. Weiter leiden die Patienten häufig unter einer Dysarthrophonie [103].

Der klassische Tremor beim iPS ist ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 bis 6 Hz, der bei Bewegung abnimmt [7].

Der Rigor manifestiert sich in Form eines erhöhten, muskulären Widerstands, der bei passiver Bewegung sakkadenartig nachgibt (Zahnradphänomen) und sich bei Willkürbewegungen der kontralateralen Extremität verstärken kann (Froment Manöver [104]) [103].

Der Verlust posturaler Reflexe führt zu einer Haltungsinstabilität mit Fallneigung nach passiver Auslenkung [103].

Die Symptomatik setzt meist schleichend ein. Typischerweise sind die Beschwerden zu Beginn einseitig bzw. asymmetrisch ausgeprägt [105]. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu einer sukzessiven Zunahme der Symptomatik mit Beteiligung der kontralateralen Körperhälfte [105]. Die Ausprägung von Bradykinese, Rigor und Tremor ist variabel (Äquivalenz-, Rigid-akinetischer-, und Tremordominanz-Typ) [7].

Als Standardinstrument zur Erfassung und Graduierung motorischer Symptome wird der UPDRS III [106] genutzt (s. a. 4.2.1.1.1).

Tabelle 1. United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria nach Hughes et al. [5].

1. Schritt: Diagnose Parkinson Syndrom

Bradykinese (obligat)

Und mindestens eines der folgenden Symptome:

- Muskulärer Rigor
- 4-6 Hz Ruhetremor
- Posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist

2. Schritt: Ausschlusskriterien

- Wiederholte zerebrale Ischämien mit stufenweiser Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik
- Rezidivierende Schädelhirntraumata
- Diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte
- Okulogyre Krisen
- Behandlung mit Neuroleptika zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Parkinson-Symptome
- Mehr als ein betroffener Verwandter
- Andauernde Remission ohne Therapie
- Streng einseitige Symptome drei Jahre nach Erkrankungsbeginn
- Supranukleäre Blickparese
- Zerebelläre Symptome
- Frühe, schwere autonome Dysfunktionen
- Frühe, schwere Demenz mit Störungen von Gedächtnis, Sprache und Praxie
- Pyramidenbahnzeichen
- Diagnose eines zerebralen Tumors oder eines Hydrocephalus communicans
- Nichtansprechen auf hohe Dosen Levodopa, sofern keine Malresorption bekannt ist.
- Exposition mit 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP)

3. Schritt: Unterstützende Kriterien

Mindestens 3 der folgenden Symptome sind für die definitive Diagnose eines iPS erforderlich

- Einseitiger Beginn
- Ruhetremor vorhanden
- Progrediente Erkrankung
- Persistierende Asymmetrie mit Betonung der initial betroffenen Körperhälfte
- Positives Ansprechen (70-100%) auf Levodopa
- Schwere, Levodopa-induzierte Chorea
- Positives Ansprechen auf Levodopa > 5 Jahre
- Erkrankungsdauer > 10 Jahre

3.2.3.2 Non-motorische Symptome

James Parkinson beschrieb in seinem "Essay of the shaking palsy" [107] insbesondere die motorischen Symptome des Morbus Parkinson. Darüber hinaus dokumentierte er iedoch bereits ein gehäuftes Vorkommen non-motorischer Symptome im Verlauf der Erkrankung mit Schlafstörungen, Obstipation, Harninkontinenz, Dysphagie und Sialorrhoe [107].

Heute ist bekannt, dass eine Vielzahl weiterer non-motorischer Symptome im Rahmen des iPS auftreten kann. Eine aktuelle Einteilung non-motorischer Beschwerden beim iPS nach Chaudhuri et al. [108] ist in Tabelle 2 abgebildet. Es wurde gezeigt, dass mehr als 90% der iPS-Erkrankten an non-motorischen Symptomen leiden [23, 108]. Jedoch bleiben diese Beschwerden oft unerkannt und eine weitere Behandlung bleibt aus [109, 110]. Mittlerweile wurden verschiedene Instrumente zur Erfassung non-motorischer Symptome entwickelt wie z. B. die NMSS, die "Scales for outcomes in Parkinson's Disease" - Batterie (SCOPA) oder der Teil I der UPDRS [31].

Studien belegen, dass non-motorische Symptome die Lebensqualität signifikant beeinflussen, teilweise noch ausgeprägter als motorische Beschwerden [2, 111, 112].

Tabelle 2. Non-motorische Symptome beim iPS nach Chaudhuri et al. [108].

Neuropsychiatrische Symptome

- Depressive Störungen
- Angststörungen und Panikattacken
- Apathie
- Halluzinationen, Illusionen
- Delir
- Kognitive Dysfunktionen
- Impulskontrollstörungen

Schlafstörungen

- REM-Schlaf-Verhaltensstörung
- Exzessive Tagesmüdigkeit
- Schlafattacken
- Restless-Legs-Syndrom
- Periodische Beinbewegungen
- Insomnie
- Schlafbezogene Atemstörungen
- Non-REM-Parasomnien

Fatigue

Sensorische Symptome

- Schmerz-Syndrome
- Riechstörungen
- Sehstörungen

Vegetative Beschwerden

- Harndrangbeschwerden
- Nvkturie
- Sexuelle Dysfunktion
- Hyperhidrosis
- Orthostatische Hypotension

Gastrointestinale Symptome

- Dysphagie
- Sialorrhoe
- Aegusie
- Reflux-Beschwerden
- Übelkeit und Erbrechen
- Obstipation
 - Stuhlinkontinenz

Nebenwirkungen im Rahmen der dopaminergen Therapie

- Halluzinationen, Wahnvorstellungen
- Psychotisches Erleben
- Dopaminerges Dysregulationssyndrom
- Impulskontrollstörungen
- Periphere Ödeme
- Hautveränderungen
- Luftnot

Andere Symptome

Gewichtsabnahme bzw. -zunahme

Insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf bestimmen non-motorische Beschwerden wie kognitive Einschränkungen, depressive Verstimmungen und vegetative Dysfunktionen neben Stürzen einen großen Teil des Behinderungsgrades von Patienten mit Morbus Parkinson [10].

Wie bereits beschrieben können non-motorische Beschwerden als Prodromalerscheinungen noch vor Ausprägung der Bewegungsstörung auftreten [8, 9, 113]. In einer Studie an 433 pathologisch bestätigten Parkinsonfällen bestanden bei 21% der Patienten non-motorische Prodromi [113]. Hierbei gehörten Schmerzen (53%) gefolgt von Miktionsbeschwerden (16,5%) und neuropsychiatrischen Beschwerden in Form von Angststörungen und/oder Depression (12,1%) zu den häufigsten Symptomen [113]. Durchschnittlich treten erste non-motorische Symptome zehn Jahre vor Diagnose eines iPS auf [114].

3.2.3.3 Dopaminerges Spätsyndrom

Im Anfangsstadium werden die Symptome von Patienten mit Morbus Parkinson nach Beginn einer medikamentösen Therapie mit Levodopa oder Dopaminagonisten weitgehend unterdrückt ("Honeymoon-Phase") [115]. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es jedoch bei etwa 40% der Erkrankten innerhalb von vier bis sechs Jahre unter chronischer Levodopa-Therapie [116] zu einem veränderten Ansprechen auf die medikamentöse Therapie mit motorischen Komplikationen in Form von Wirkungsfluktuationen mit Wechselzuständen von Unter- und Überbeweglichkeit [1, 117].

Diese motorischen Komplikationen können mehrfach täglich auftreten und stehen initial meist in Zusammenhang mit der dopaminergen Therapie. Hierbei kommt es typischerweise zu einer verkürzten Wirkdauer der Medikation mit verfrühtem Wiederauftreten der Symptome (End-of-dose-Fluktuationen). Darüber hinaus kann es zu ungewollten Überbewegungen (Levodopa-induzierte Dyskinesien) und zu schmerzhaften Verkrampfungen (Early-morning-Dystonie) kommen. Im weiteren Verlauf können Fluktuationen beobachtet werden, die von der Levodopa-Dosis unabhängig zu sein scheinen (z. B. paroxysmale "ON"-"OFF"-Fluktuationen, Freezing-Phänomene) [118, 119].

Man nimmt an, dass sich die motorischen Komplikationen mit Abnahme der neuronalen Speicherfähigkeit für Dopamin im Zuge des zunehmenden Verlustes dopaminerger Neurone der Substantia nigra entwickeln [117]. Dies führt unter intermittierender Levodopa-Substitution zu einem unphysiologischen, pulsatilen An- und Abfluten von Dopamin im nigrostriatalen System mit typischen End-of-dose-Fluktuationen und

langfristig zu einer veränderten Aktivität postsynaptischer Rezeptoren striataler Neurone mit Entwicklung von Dyskinesien und komplexen motorischen Fluktuationen [117].

Neben motorischen Fluktuationen und Dyskinesien leiden die Patienten häufig unter Schwankungen non-motorischer Symptome [120]. Bisher gibt es nur wenige Daten darüber, wann und in welcher Prävalenz non-motorische Fluktuationen im Krankheitsverlauf auftreten. In einer Interview-gestützten Untersuchung von 303 Parkinsonpatienten zeigten sich bei 19% der befragten Patienten non-motorische Symptomschwankungen, die durchschnittlich 9,8 ± 7,7 Jahre nach Erkrankungsbeginn auftraten [24]. Zu 86% litten diese Patienten auch unter motorischen Fluktuationen [24]. Non-motorische Fluktuationen können sich z. B. in Form von scheinbar unvermittelten Affektschwankungen, Konzentrationsverlust, Hypersalivation, plötzlichem Harndrang, Schmerzen, Dysästhesien oder Schweißausbrüchen äußern [1, 13]. Eine Einteilung von Riley und Lang [13] unterscheidet hierbei zwischen neuropsychiatrischen, vegetativen und sensorischen Fluktuationen.

Pathophysiologische Korrelate non-motorischer Fluktuationen sind im Einzelnen unbekannt. Einige non-motorische Symptome (Affekt und Angst) scheinen jedoch im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf abhängig von der Levodopa-Einnahme zu schwanken [121-123].

In verschiedenen Arbeiten [26-28] waren Patienten mit Fluktuationen jünger bei Erkrankungsbeginn, seit längere Zeit erkrankt und nahmen höhere Levodopa-Äquivalenzdosen ein als Patienten ohne Fluktuationen.

3.2.3.4 Zusammenhang motorischer und non-motorischer Symptome

Wie bereits beschrieben, nehmen motorische und non-motorische Symptome im Krankheitsverlauf zu [10, 11, 23]. Patienten mit motorischen Fluktuationen leiden häufig (19% bis 100%) auch unter non-motorischen Fluktuationen [12, 24, 25]). Einige non-motorische Symptome scheinen mit motorischen Fluktuationen assoziiert zu sein und sind im motorischen "OFF" häufiger und stärker ausgeprägt als im motorischen "ON" [3, 14, 22].

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die aktuelle Studienlage bezüglich des Zusammenhangs von Motorik und den in dieser Arbeit untersuchten non-motorischen Symptomen Schmerz, Vigilanz und den unterschiedlichen Stimmungsparametern beim iPS gegeben.

Zusammenhang von Motorik und Schmerz beim iPS

Es gibt Hinweise darauf, dass das Ausmaß motorischer Komplikationen und Schmerzen beim Morbus Parkinson vergesellschaftet sind [124].

Unabhängig davon konnten mehrere Studien eine Zunahme von Schmerz im motorischen "OFF" zeigen [3, 21, 125]. In Fallberichten werden Kofluktuationen von Schmerzen und motorischen Symptomen und insbesondere das Auftreten von Schmerzen im Rahmen von dystonen Symptomen im motorischem "OFF" beschrieben [126].

Zusammenhang von Motorik und Vigilanz beim iPS

Über den Zusammenhang von Vigilanz und Motorik gibt es bisher nur wenige Daten.

Eine Studie an 245 Parkinsonpatienten [90] konnte eine Assoziation von exzessiver Tagesschläfrigkeit mit einer stärkeren Ausprägung motorischer Symptome im UPDRS III und einer ausgeprägteren Krankheitsschwere (im Vergleich zu Parkinsonpatienten ohne Tagesmüdigkeit) zeigen. Demgegenüber ließ sich in einer anderen Arbeit kein Zusammenhang zwischen motorischer Symptomausprägung und Tagesmüdigkeit finden [89]. Im Rahmen des Krankheitsprogress kann eine Zunahme des Ausmaßes an Tagesschläfrigkeit beobachtet werden [127]. Hierbei litten Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit 5 Jahre nach Beginn einer dopaminergen Therapie unter signifikant stärkeren Beeinträchtigungen der Motorik als Patienten ohne Tagesschläfrigkeit [127]. Daten zur Ausprägung von Wachheit bzw. Müdigkeit im motorischen "ON"/"OFF" bzw. bezüglich der Veränderung von Beweglichkeit und Vigilanz im Tagesverlauf konnten nicht gefunden werden.

Zusammenhang von Motorik und Stimmungsparametern beim iPS

In verschiedenen Studien zeigte die Mehrheit der Patienten mit motorischen Fluktuationen ebenfalls Schwankungen des Affekts [17, 20, 121, 122]. Andererseits wird auch das Auftreten von Affekt-Fluktuationen beschrieben bei Patienten ohne motorische Fluktuationen [128].

Bei Betrachtung von Affekt und motorischem "ON"/"OFF" fand sich mehrfach eine Verschlechterung des Affekts im "OFF" und eine Verbesserung im "ON" [3, 16-20]. Eine Arbeit beschreibt zusätzlich eine Verschlechterung des Affekts im "ON mit Dyskinesien" [17].

Diese Assoziation könnte dopaminabhängig sein. In zwei Levodopa-Infusions-Studien zeigte sich, dass sich Fluktuationen des Affekts im zeitlichen Verlauf dopaminabhängig verändern und den Veränderungen der Beweglichkeit vorausgehen können [121, 122]. In Hinblick auf die untersuchten Symptome Aufregung und Anspannung wird in der o. g. Multicenter-Studie [3] ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von innerer Unruhe im motorischen "OFF" beschrieben.

In einer Tagebuch-gestützten Untersuchung im Tagesverlauf schwankten die motorischen Symptome überwiegend unabhängig von den non-motorischen Symptomen Affekt und innere Unruhe [22].

3.3 <u>Videounterstütztes Monitoring von Parkinsonpatienten</u>

Im Rahmen der integrierten Versorgung steht mit der ambulanten videogestützten Parkinsontherapie (AV-Parkinson) eine telemedizinisch basierte Therapieform zur Behandlung von Parkinsonpatienten mit motorischen Fluktuationen zur Verfügung [129]. Die AV-Parkinson wurde bereits in anderen Arbeiten beschrieben [129-132]. In Anlehnung hieran wird im Folgenden ein Überblick gegeben.

Im Rahmen der AV-Parkinson können Parkinsonpatienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die unter Wirkfluktuationen leiden, über einen Zeitraum von dreißig Tagen ihre Beschwerden mittels eines im häuslichen Umfeld installierten Videosystems dokumentieren und diese ihrem behandelnden Neurologen und einem Klinikteam von auf Bewegungsstörungen spezialisierten Neurologen mitteilen [129, 131]. Hierzu nehmen die Patienten zu vereinbarten Tageszeiten mindestens viermal am Tag standardisierte Videosequenzen auf, deren Ablauf einer UPDRS-(III)-Untersuchung ähnelt [131]. Die aufgenommenen Videosequenzen werden dem behandelnden Neurologen und dem Klinikteam zugesandt. Auf Grundlage der video-dokumentierten Befunde kann der behandelnde Neurologe die Medikation bei Bedarf täglich anpassen [131]. Er hat hierbei die Möglichkeit, sich bzgl. geplanter Behandlungsschritte mit dem Klinikteam zu beraten [131]. Die Patienten erhalten täglich automatisiert einen Ausdruck der aktuellen Medikation [131]. Eine detaillierte Beschreibung über die Maßnahme und ihren Ablauf wird in 4.2.2 gegeben.

Die AV-Parkinson stellt im Besonderen für Parkinsonpatienten mit stark fluktuierenden Beschwerden eine gute Alternative zu einem stationären Aufenthalt dar, da Symptomschwankungen jederzeit dokumentiert werden können mit der Möglichkeit zur kontinuierlichen Rückmeldung bezüglich des Therapieerfolges [129]. Hierbei soll die

Vernetzung von ambulanten und stationären Sektor den Austausch zwischen niedergelassenen Neurologen und Krankenhausärzten verbessern und ein möglicher Informationsverlust über Therapiemaßnahmen verringert werden [129].

Die Praktikabilität, Akzeptanz und Effektivität der Maßnahme wurde bereits anhand von Daten von 78 Parkinsonpatienten, die an der AV-Parkinson teilnahmen [131, 132], überprüft. Es zeigte sich, dass die Therapiemaßnahme von der Mehrheit der Patienten gut akzeptiert und als hilfreich erachtet wurde [131]. Der Zeitplan für die Videoaufnahme wurde von der Mehrheit der Patienten eingehalten und die Nutzung des Auswertungssystems durch die behandelnden Neurologen war hoch [131]. Sowohl nach der Einschätzung der Patienten als auch gemäß der Bewertung eines verblindeten Raters verbesserte sich die Gesamtbeweglichkeit der Patienten im Verlauf der Maßnahme signifikant [130].

3.4 <u>Hypothesen</u>

In dieser Arbeit sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

1. Zusammenhang der Ausprägung motorischer und non-motorischer Symptome

Mit zunehmender Erkrankungsdauer nehmen motorische und non-motorische Symptome zu [10, 11, 23]. Demzufolge wird angenommen, dass die Ausprägung der untersuchten motorischen (Gesamt-, Unter- und Überbeweglichkeit) und non-motorischen Symptome (Schmerz, Affekt, Aufregung, Anspannung, Zufriedenheit und Vigilanz) bei Patienten mit fortgeschrittenem iPS korrelieren.

2. Zusammenhang motorischer und non-motorischer Fluktuationen

Es wird vermutet, dass das unphysiologische, pulsatile Anfluten von Dopamin beim fortgeschrittenen iPS auch die Ausprägung von Schmerz, Affekt, Aufregung, Anspannung, Zufriedenheit und Vigilanz beeinflusst und daher Tagesschwankungen dieser non-motorischen Parameter mit Fluktuationen der motorischen Funktion korrelieren (kofluktuieren).

3. Klinische Merkmale bei Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen

Es wird angenommen, dass sich Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen von Patienten mit geringen bzw. fehlenden Fluktuationen bezüglich klinischer Charakteristika unterscheiden.

In Anlehnung an vorangegangene Studien [26, 28, 133] wird angenommen, dass Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen höhere Levodopa-Äquivalenzdosen einnehmen und länger erkrankt sind als Patienten ohne bzw. mit nur geringen Fluktuationen. Es wird erwartet, dass Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen des Affekts depressiver sind. In Hinblick auf Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen der Vigilanz wird eine Assoziation mit der Einnahme von Dopaminagonisten und höheren Levodopa-Dosen erwartet.

4 Methode

4.1 <u>Studienteilnehmer</u>

4.1.1 Einverständniserklärung

Alle Studienteilnehmer waren über Ziel, Ablauf und Inhalt der AV-Parkinson aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme. Ebenso waren allen Studienteilnehmer über Ziel, Ablauf und Inhalt der Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Erfassung von gesundheitsbezogenen Daten mittels Tagebuch sowie zur Auswertung und Veröffentlichung ihrer anonymisierten Daten. Das Einverständnis konnte zu jedem Zeitpunkt zurückgezogen werden. Ein Ethikvotum war positiv (EA4/103/15).

4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei den teilnehmenden Patienten handelte es sich um Parkinsonpatienten mit anamnestisch erhobenen motorischen Fluktuationen, die an der AV-Parkinson teilnahmen und das Tagebuch zur Erfassung motorischer und non-motorischer Symptome während der Maßnahme ausfüllten. Die Studienteilnehmer wurden nach den vertraglichen Ein- und Ausschlusskriterien der AV-Parkinson (Tabelle 3) ausgewählt. Patienten mit tiefer Hirnstimulation wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

Tabelle 3. Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der AV-Parkinson.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Diagnose eines Morbus Parkinson gemäß den	Medikamenten-, Alkohol- oder
Kriterien der Britischen Brain Bank [5, 134]	Drogenabusus
UPDRS III > 15 im "OFF"	Fortgeschrittene Demenz (MMST < 20)
Anamnestisch motorische Fluktuationen trotz	Floride, exogene Psychose
medikamentöser Therapieanpassung	
Gehfähigkeit im "ON" ohne Hilfe (ohne	Hohe Sturzgefahr, Rollstuhlpflichtigkeit
wesentliche Sturzgefahr)	
Einweisung zur stationären Therapie durch	Teilnahme an der ambulanten videounter-
den ambulanten Neurologen oder die	stützten Parkinsonversorgung innerhalb der
neurologische Hochschulambulanz der	letzten 24 Monate
Charité, Campus Benjamin Franklin	
Adäquate häusliche Versorgung bzw.	Unzureichende Kooperation
Versorgung in einem Pflegeheim	
Schriftliche Einwilligung des Patienten nach	Fehlende Einverständniserklärung des
Aufklärung	Patienten

UPDRS III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III. MMST: Mini-Mental-Status-Test.

4.2 <u>Ambulante videogestützte Parkinsontherapie</u>

4.2.1 Einschlussuntersuchung

Zum Einschluss in die AV-Parkinson wurde eine Erstuntersuchung der Patienten an der Hochschulambulanz der Charité am Campus Benjamin Franklin durchgeführt. Diese fand im Mittel 21 ± 15 Tage vor Beginn der Maßnahme statt.

Hierbei wurde die Indikation zur AV-Parkinson, welche vom einweisenden Neurologen gestellt wurde, durch ein Klinikteam von auf Bewegungsstörungen spezialisierten Neurologen überprüft. Voraussetzung zur Teilnahme an der Behandlungsmaßnahme waren (1) das Vorhandensein eines Morbus Parkinson und (2) anamnestisch motorische Fluktuationen der Parkinson-Symptomatik trotz Medikationsanpassung.

Darüber hinaus wurden allgemeine Patientendaten wie Alter, Diagnosezeitpunkt, Symptombeginn und die dopaminerge Medikation erhoben und eine standardisierte Erfassung motorischer Symptome und der Krankheitsausbreitung sowie eine orientierende Untersuchung zu Kognition und Depressivität durchgeführt (s. 4.2.1.1). Die eingeschlossenen Patienten wurden in die Maßnahme eingewiesen und ihnen die Benutzung der Videoeinheit erläutert (4.2.1.2).

4.2.1.1 Standardisierte Erfassung der Krankheitsausprägung sowie der Levodopa-Äquivalenzdosis

4.2.1.1.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III

Im Rahmen der Einschlussuntersuchung wurde die motorische Symptomausprägung anhand der UPDRS III [106] durch einen auf Bewegungsstörungen spezialisierten Neurologen eingeschätzt. Hierbei handelt es sich um ein Instrument zur Quantifizierung motorischer Symptome beim iPS mit dem die Ausprägung verschiedener motorischer Symptome an unterschiedlichen Körperpartien jeweils anhand einer Ordinalskala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (maximal ausgeprägt) bewertet wird.

Folgende Parameter werden erfasst: Sprache, Gesichtsausdruck, Tremor, Rigidität, Finger- und Handbewegungen, Beweglichkeit der Beine, Aufstehen von einem Stuhl, Körperhaltung, Gang, Stellreflexe sowie Brady- und Hypokinesie des Körpers.

Es kann eine maximale Punktzahl von 108 erreicht werden, wobei ein Wert von 108 der stärksten Ausprägung motorischer Symptome entspricht und 0 der Abwesenheit von Symptomen.

4.2.1.1.2 Modifizierte Skala nach Hoehn und Yahr

Das Stadium der Erkrankung und die Krankheitsausbreitung wurden mithilfe der modifizierten Skala nach Hoehn und Yahr [135] erfasst. Anhand eines Punktesystems wird die Ausbreitung motorischer Symptome bzw. das Ausmaß der Behinderung beschrieben (s. Tabelle 4). Eine Punktzahl von 5 stellt Stadien mit maximaler Krankheitsausbreitung dar, ein Wert von 0 Stadien ohne Anzeichen der Erkrankung.

Tabelle 4. Modifizierte Skala nach Hoehn und Yahr [135] adaptiert von [136].

Stadium 0	Kein Anzeichen der Erkrankung
Stadium 1	Einseitiger Befall
Stadium 1,5	Einseitiger und axialer Befall
Stadium 2	Beidseitiger Befall ohne Störung der Stellreflexe
Stadium 2,5	Beidseitiger Befall mit leichtgradiger Störung der Stellreflexe
Stadium 3	Beidseitiger Befall mit posturaler Instabilität
Stadium 4	Patient benötigt Hilfe bei Verrichtungen des täglichen Lebens
Stadium 5	Pflegebedürftigkeit, häufig Rollstuhlpflichtigkeit

4.2.1.1.3 Beck-Depressions-Inventar

Zur Untersuchung möglicher depressiver Symptome wurde das Beck-Depressions-Inventar (BDI) [137] vor Beginn der Maßnahme angewandt. Hierbei beantworteten die Patienten 21 Fragen bezüglich ihres Befindens in den vorangegangenen sieben Tagen. Es können maximal 63 Punkte erreicht werden. Werte zwischen 10 und 19 geben Anhalt auf ein leichtes, zwischen 20 und 29 auf ein mittelschweres und zwischen 30 und 63 auf ein schweres depressives Syndrom [138]. Werte zwischen 0 und 9 entsprechen einem unauffälligen Befund [138].

4.2.1.1.4 Mini-Mental-Status-Test

Zur Einschätzung und Orientierung über die kognitiven Funktionen wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST) [139] bei allen Patienten vor der Maßnahme erhoben. Es werden folgende kognitive Leistungen abgefragt: 1. temporospatiale Orientierung 2. Merkfähigkeit und Kurzzeitgedächtnis 3. Aufmerksamkeit 4. Sprache und Sprachverständnis 5. Lesen 6. Schreiben 7. Zeichnen 8. Rechnen.

Der Test ist ein Suchinstrument für dementielle Erkrankungen und dient zur orientierenden Einschätzung der aktuellen kognitiven Leistung [140].

Es können maximal 30 Punkte erreicht werden. Eine Punktzahl unter 27 wird als auffällig bewertet [141]. Werte unter 24 können bei entsprechender Klinik ein Hinweis auf das Vorliegen einer Demenz sein [141]. Bei weniger als 20 Punkten ergeben sich Hinweise auf das Vorliegen einer mittelschweren, bei unter 10 Punkten einer schweren Demenz [141].

4.2.1.1.5 Levodopa-Äquivalenzdosis

Im Rahmen der Einschlussuntersuchung wurde die Medikamentenanamnese erhoben.

Für die weitere statistische Auswertung wurde darüber hinaus die Levodopa-Äquivalenzdosis am ersten und am letzten Tag der Maßnahme berechnet. Bei der Levodopa-Äquivalenzdosis handelt es sich um einen Wert zum Vergleich der Wirkstärke von Levodopa und Medikamenten mit dopaminähnlicher Wirkung (wie z. B. Dopaminagonisten, MAO-B-Inhibitoren und COMT-Inhibitoren). Die Äquivalenzdosis gibt an, welcher Menge Levodopa (in mg) das jeweilige Medikament entspricht. In dieser Arbeit wurde die Levodopa-Äquivalenzdosis nach dem entsprechenden Review von Tomlinson et al. berechnet [142].

4.2.1.2 Schulung der Patienten

Vor Beginn der Maßnahme wurden die Patienten mit dem Gebrauch des Aufnahmesystems und dem Ablauf der Videomaßnahme vertraut gemacht. Dies beinhaltete das Starten der Videosequenzen und die korrekte Ausführung des Bewegungsprogramms gemäß automatischer Sprachansage. Die Patienten machten selbständig unter Beisein des Klinikteams eine erste Videoaufnahme während der Einschlussuntersuchung.

4.2.2 Maßnahme

4.2.2.1 Eigentlicher Ablauf der Maßnahme

Die Maßnahme fand über einen Zeitraum von 30 Tagen statt. Mithilfe des durch den kommerziellen Geräte- und Hardwareanbieter "Medizinische Videobeobachtung Koblenz" (MVB Koblenz) im häuslichen Umfeld installierten Videosystems nahmen die Patienten selbständig standardisierte Videosequenzen auf, um dem behandelnden Arzt sowie dem Klinikteam die aktuelle Symptomatik zu demonstrieren.

Die Patienten wurden dazu angehalten täglich vier Videosequenzen zu vereinbarten Tageszeiten (im Zeitraum von 8-9 Uhr, 12-13 Uhr, 16-17 Uhr und 19-20 Uhr)

aufzunehmen. Optional konnten bis zu 6 Sequenzen pro Tag aufgenommen werden, um z. B. spezifische, bislang nicht abgebildete Bewegungsstörungen zu dokumentieren oder auf eine spezielle Problematik hinzuweisen. Während jeder Aufnahme beurteilten die Patienten ihre aktuelle Gesamtbeweglichkeit mit einer Schulnote von 1 bis 6.

Die Videosequenzen wurden innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme an den niedergelassenen Neurologen und an das Klinikteam übermittelt. Anhand einer von MVB Koblenz zur Verfügung gestellten Software konnten die aufgenommenen Videosequenzen, die aktuelle Medikation sowie die Selbstbewertung der Patienten vom behandelnden Arzt und dem Klinikteam eingesehen werden. Der behandelnde Arzt hatte zudem die Möglichkeit das Ausmaß von Unter- und Überbeweglichkeit in der entsprechenden Videoaufnahme auf der Behandlungsplattform mithilfe einer Ordinalskala von 0 bis 5 zu dokumentieren, wobei 5 die stärkste Ausprägung und 0 das Fehlen von Unter- bzw. Überbeweglichkeit darstellte.

Anhand der so dokumentierten Informationen wurde im Verlauf der Maßnahme die medikamentöse Therapie durch den behandelnden Arzt kontinuierlich angepasst. Der behandelnde Arzt hatte die Möglichkeit, sämtliche Behandlungsschritte mit dem Klinikteam zu diskutieren und abzustimmen.

Täglich erhielten die Patienten automatisiert einen Ausdruck der aktuellen Medikation. Der behandelnde Arzt war verpflichtet, mindestens drei Mal in der Woche die Medikation zu kontrollieren und mindestens einmal in der Woche Kontakt mit den Patienten aufzunehmen.

4.2.2.2 Ablauf einer Videosequenz

Beim Starten der Videoaufnahme wurden die Patienten mittels automatisierter Sprachansage zur Durchführung eines standardisierten Bewegungsprogramms in Anlehnung an die Untersuchung gemäß UPDRS III angeleitet. Das Bewegungsprogramm ist in Tabelle 5 dargestellt. Am Ende der Sequenz beurteilten die Patienten ihre Gesamtbeweglichkeit anhand einer Skala von 1 bis 6 (entsprechend dem deutschen Schulnotensystem). Darüber hinaus konnten sie im Anschluss noch eigene Ausführungen machen bzw. auf Probleme hinweisen.

Tabelle 5. Standardisiertes Bewegungsprogramm.

Bewegungsprogramm	Textlaut
Beweglichkeit der Beine	Heben Sie im Sitzen die Knie im raschen Wechsel um
	jeweils etwa 10 cm an und berühren Sie dann den Boden
	nur mit den Fersen.
Armhalteversuch	Halten Sie ihre Hände waagrecht vor die Brust, so dass
	sich ihre Fingerspitzen berühren.
Repetitiver Faustschluss	Öffnen und schließen Sie Ihre rechte Faust so weit und so
	schnell wie möglich. Öffnen und schließen Sie nun Ihre
	linke Faust so weit und so schnell wie möglich.
Finger-Tapping	Tippen Sie mit dem rechten Zeigefinger auf den Daumen
	so schnell wie möglich und mit möglichst großen
	Bewegungsamplituden. Tippen Sie nun mit dem linken
	Zeigefinger auf den Daumen so schnell wie möglich und
	mit möglichst großen Bewegungsamplituden.
Diadochokinese der Hände	Drehen Sie Ihre rechte Hand wie ein Fähnlein im Wind,
	erneut rasch und mit möglichst großem
	Bewegungsumfang. Drehen Sie nun Ihre linke Hand wie
	ein Fähnlein im Wind, erneut rasch und mit großen
	Bewegungsumfängen.
Aufstehen vom Stuhl	Überkreuzen Sie Ihre Arme vor der Brust und versuchen
	Sie so aufzustehen.
Haltung und Gang	Lassen Sie nun die Arme wieder hängen und gehen Sie
	locker zur Kamera. Beurteilen Sie Ihre augenblickliche
	Beweglichkeit von 1 bis 6 und gehen Sie eine längere
	Strecke wieder zurück.
Weitere Mitteilungen	Sie können nun gerne Bemerkungen machen und noch
	mehrfach vor der Kamera auf und ab gehen, bis sich
	diese von selbst abschaltet. Vielen Dank!

4.2.2.3 Mobile Videoeinheit und Datenübertragung

Die Zusammensetzung und Installation der Videoeinheit und die Wege der Datenübertragung sind bereits in der Arbeit von Marzinzik et al. [131] sowie in einer Arbeit von Biemer und Hampe [143] ausführlich beschrieben. In Anlehnung hieran wird im Folgenden ein Überblick gegeben.

Die Videoeinheit [131] bestand aus einer Videokamera, die mittels Stativ ausgerichtet und fixiert wurde, einem Belichtungsstrahler, einem Drucker, über den der Patient täglich einen Ausdruck der aktuellen Medikation und weitere Behandlungsnachrichten erhielt, einem "Transponder" zum Starten der Videoaufnahme, einem PC, auf dem die Videosequenzen vorübergehend gespeichert wurden, und Lautsprechern, über die der Patient akustisch zur Ausführung des standardisierten Bewegungsprotokolls angeleitet wurde (s. Abbildung 1, entnommen aus [131]).

Die Installation der Videoeinheit im häuslichen Umfeld wurde durch den Geräte- und Hardwareanbieter MVB Koblenz organisiert [131]. Vor Beginn wurde erneut eine Probeaufnahme durchgeführt und die Funktionsfähigkeit der technischen Einrichtung sichergestellt [131].

Die Videoaufnahmen (eines Tages) wurden in Form eines Xvid-Codec für MPEG-4 Videos komprimiert und auf dem Patienten-PC gespeichert [131, 143]. Einmal täglich wurden die lokal abgelegten Dateien via UMTS auf einen "File Transfer Protocol" (FTP) Server der Firma MVB Koblenz übermittelt [131]. Die übersandte Information anschließend wurde in einer Datenbank organisiert, welche pro Patient alle Videosequenzen und die während der Maßnahme verordneten Medikationsanpassungen und



Abbildung 1. Mobile Videoeinheit. Abbildung entnommen aus [131].

Kommentare zu weiteren therapeutischen Schritten enthielt [143]. Die in der Datenbank organisierten Informationen über den entsprechenden Patienten wurden dem Arzt und dem Klinikteam als Kopien automatisch via FTP zugesandt wurden [143]. Zur Auswertung und Organisation der Videoinformationen diente ein Datenbank-Managementsystem (DBMS) [143]. Mit diesem konnten alle bisher aufgenommenen Videosequenzen abgespielt werden. Weiter konnte der behandelnde Arzt die aktuelle Medikation und die vorangegangenen Anpassungen der Medikation einsehen und ggf. verändern sowie die Patienteninformationen verwalten [143].

Der gesamte Datenaustausch zwischen Server und Nutzern (Patient und Arzt, Arzt und Klinikteam) fand innerhalb eines "Virtual Private Network" (VPN) statt [143].

4.3 Tagebuch zur Erfassung motorischer und non-motorischer Symptome

Im Rahmen dieser Studie wurde zur simultanen Erfassung von motorischen und nonmotorischen Symptomen während der Videomaßnahme ein Tagebuch verwendet. Darin dokumentierten die Patienten mittels eines standardisierten Vordrucks an drei Tagen zu Beginn (Tag 2 bis 4), im Verlauf (Tag 14 bis 16) und am Ende der Maßnahme (Tag 27 bis 29) direkt im Anschluss an die entsprechenden Videoaufnahmen ihre Beweglichkeit (s. 4.3.1) sowie folgende non-motorische Symptome: Affekt, Aufregung, Anspannung, Vigilanz, Zufriedenheit und Schmerz (s. 4.3.2).

4.3.1 Erfassung motorischer Symptome

Die Studienteilnehmer beurteilten in Anlehnung an des Bewertungssystems der AV-Parkinson mittels unterschiedlicher visueller Ordinalskalen ihre Gesamt-, Über- und Unterbeweglichkeit (s. Abbildung 2).

Hierbei bewerteten sie ihre Gesamtbeweglichkeit nach dem deutschen Schulnotensystem von 1 bis 6, wobei 1 der besten und 6 der schlechtesten Note entsprach.

Separat konnten Unter- oder Überbeweglichkeit anhand einer Ordinalskala mit Zahlen von 1 bis 5 bewertetet werden, wobei 5 die stärkste und 1 die mildeste Ausprägung von Unter-, bzw. Überbeweglichkeit darstellte. In der anschließenden Auswertung wurde bei Fehlen von Über- oder Unterbeweglichkeit ein Wert von 0 dokumentiert.

4.3.2 Erfassung non-motorischer Symptome

Mittels VAS wurden folgende non-motorische Symptome erfasst:

- 1. Affekt (Fröhlich Traurig)
- 2. Aufregung (Ruhig Aufgeregt)
- 3. Vigilanz (Munter Schläfrig)
- 4. Zufriedenheit (Zufrieden Unzufrieden)
- 5. Anspannung (Angespannt Entspannt)
- 6. Schmerz (Keine Schmerzen stärkste, vorstellbare Schmerzen)

Hierbei markierten die Patienten auf einem 10 cm langen, horizontalen Strich die aktuelle Symptomausprägung (s. Abbildung 2). Die maximale Ausprägung der erstaufgeführten Qualität (z. B. maximal "fröhlich") entsprach dem linken Endpunkt. Die maximale Ausprägung der an zweiter Stelle aufgeführten Qualität (z. B. maximal "traurig") stellte den rechten Endpunkt dar.

Zur Auswertung wurde die Strecke in Zentimetern mit einer Nachkommastelle zwischen der Markierung der Patienten und dem linken Endpunkt bestimmt.

Die tagebuchgestützte Erfassung mit Darstellung der Beweglichkeit mithilfe von Piktogrammen ist an das Tagebuch zur Erfassung motorischer Symptome von Hauser et al. [144] angelehnt.

Bitte beurteilen Sie Ihre Beweglichkeit durch Ankreuzen (X): normale О Gesamt-Bewegung note (1-6)mildeste stärkste wenn nicht: Ausprägung Ausprägung 5 Unter-Ø ③ 1 2 4 5 bewegung Über-О 1 2 3 4 5 bewegung Bitte beurteilen Sie Ihr Befinden durch einen Strich auf der Linie: fröhlich traurig ruhig aufgeregt schläfrig munter zufrieden unzufrieden entspannt angespannt stärkste vorstellbare keine Schmerzen Schmerzen

Tag2 8-9 Uhr Uhrzeit aktuell (8:30) / letzte Med.einnahme (7:00)

Abbildung 2. Beispiel der motorischen und non-motorischen Eigenbeurteilung mittels Tagebucheintragung.

4.4 <u>Auswahl und Bewertung der Videosequenzen</u>

4.4.1 Auswahl der Videoseguenzen

Anhand der standardisierten Videosequenzen und der entsprechenden Tagebucheinträge der Patienten wurden die Symptome zu jeweils drei Zeitpunkten im Tagesverlauf an einem Tag zu Beginn, im Verlauf und am Ende der Maßnahme ausgewertet. Die Auswahl der Videosequenzen erfolgte hierbei nach den gleichen Selektionskriterien wie in der bereits oben angeführten Arbeit zur Untersuchung der Effektivität der ambulanten, videounterstützten Parkinsonbehandlung [130]. Das methodische Vorgehen wird in Anlehnung hieran im Folgenden dargelegt.

Zur Auswertung der Informationen aus den Videosequenzen wurde jeweils eine Videoeinheit von drei Sequenzen eines Tages zu Beginn (Tag 2 bis Tag 4), im Verlauf (Tag 14 bis Tag 16) und am Ende (Tag 27 bis Tag 29) der Maßnahme herangezogen. Hierbei wurden jeweils die ersten drei Videos, die innerhalb eines Tages zu verschiedenen Tageszeiten (morgens, mittags, nachmittags oder abends) aufgenommen wurden, ausgewählt.

Bei drei der Studienteilnehmer waren für jeweils einen Abschnitt an keinem der drei Tage drei Videosequenzen zu den entsprechenden Tageszeiten aufgenommen worden. Daher wurden für diese Patienten für den entsprechenden Abschnitt die drei frühestmöglichen Videosequenzen der unterschiedlichen Tageszeiten eines Abschnitts ausgewählt, auch wenn diese an unterschiedlichen Tagen eines Abschnitts aufgenommen wurden.

Für jeden Patienten wurden somit neun Videos mit den zugehörigen, tagebuchgestützten Bewertungen von Gesamt-, Unter- und Überbeweglichkeit und den sechs non-motorischen Symptomen durch den Patienten in der Maßnahme zur Auswertung herangezogen.

4.4.2 Verblindete Bewertung motorischer Symptome durch einen externen Rater Die nach 4.4.1 ausgewählten Videos wurden randomisiert und einem externen Rater (ein auf Bewegungsstörungen spezialisierter Arzt, der die Patienten nicht kannte) verstummt vorgespielt. Der externe Rater bewertete ebenfalls anhand des Bewertungssystems im Tagebuch die Gesamtbeweglichkeit nach Schulnoten und die Über- und Unterbeweglichkeit mittels der Ordinalskala von 1 bis 5.

4.4.3 Verblindete Bewertung motorischer Symptome durch den Patienten nach der Maßnahme

Im Rahmen einer Nachuntersuchung, die im Mittel 20 ± 7 Wochen nach der Einschlussuntersuchung stattfand, bewerteten die Patienten ihre eigenen Videosequenzen erneut bezüglich ihrer Gesamtbeweglichkeit (nach Schulnoten) und Über- und Unterbeweglichkeit (mittels der Ordinalskala von 1 bis 5). Die Sequenzen wurden den Patienten hierbei ebenfalls randomisiert und verstummt vorgespielt.

4.5 Statistische Auswertung

Sämtliche statistische Analysen wurden mit der Software SPSS 22 durchgeführt. Bei den erhobenen Daten lag keine Normalverteilung vor, so dass nichtparametrische Testverfahren zur weiteren Datenanalyse genutzt wurden. Eine Bonferroni-Korrektur wurde aufgrund der Vielzahl von Tests und des explorativen Charakters der Studie nicht durchgeführt, um möglicherweise vorhandene Korrelationen der Symptomanteile mit hoher Wahrscheinlichkeit zu detektieren.

4.5.1 Zusammenhang motorischer und non-motorischer Symptome

4.5.1.1 Zusammenhang der Ausprägung motorischer und non-motorischer Symptome Zur Untersuchung eines Zusammenhangs von Beweglichkeit (jeweils für Gesamt-, Unter-, und Überbeweglichkeit nach Patienten- und Arztrating) und den sechs non-motorischen Parametern (Affekt, Aufregung, Anspannung, Vigilanz, Zufriedenheit und Schmerz) wurden die Daten aller 9 Untersuchungszeitpunkte herangezogen.

korrekten Analyse eines Zusammenhangs unter Berücksichtigung Aufnahmezeitpunkts als Innersubjekteffekt wurde eine Generalized-Estimating-Equation-Analyse (GEE) durchgeführt. Hierbei wurde getestet, ob das jeweilige nonmotorische Symptom allein (unabhängige Kovariable) bzw. in Wechselwirkung vom Aufnahmezeitpunkt und Tageszeit einen signifikanten Anteil an einem generalisierten, linearen Regressionsmodell zur Beschreibung des jeweiligen Beweglichkeitsratings (abhängige Zielvariabel) hatte. Als Innersubjekteffekt wurden Aufnahmezeitpunkt aller Videos (Video 1-9), Aufnahmetag (Abschnitt 1-3) und Tageszeit der einzelnen Videoaufnahmen betrachtet. Subjekteffekt war die Patienten-ID. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen wurde angenommen, wenn die α-Fehler-Wahrscheinlichkeit ≤ 5% (p≤0,05) betrug. Der Regressionskoeffizient B zeigte hierbei an, ob ein kolinearer (B>0) oder inverser (B<0) Zusammenhang bestand.

Bei Vorliegen eines signifikanten Zusammenhangs zwischen dem jeweiligen Beweglichkeitsrating und einem non-motorischen Symptom nach GEE-Analyse wurde zur Quantifizierung dieses Zusammenhangs eine Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient rho (r_s) konnte hierbei Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Werte > 0 entsprachen einem gleichsinnigen, Werte < 0 einem gegensinnigen Zusammenhang [145]. Als klinisch relevant wurden Korrelationen ab absoluten Werten von $r_s \ge 0.3$ angenommen.

4.5.1.2 Zusammenhang motorischer und non-motorischer Symptomschwankungen (Fluktuationen)

Als Fluktuationen wurden die Differenzen der motorischen und non-motorischen Ratings im Tagesverlauf (Bewertung_{Video1} - Bewertung_{Video2} - Bewertung_{Video3} des jeweiligen Abschnitts) definiert, so dass jeweils sechs Differenzen pro Patient vorlagen.

Entsprechend 4.5.1.1 wurden die Fluktuationen motorischer und non-motorischer Symptome mittels GEE untersucht, wobei die Veränderung von Beweglichkeit (jeweils für Gesamt-, Unter-, und Überbeweglichkeit nach Patienten- und Arztrating) als abhängige Zielvariable und die Veränderungen der non-motorischen Symptome (Affekt, Aufregung, Vigilanz, Anspannung, Zufriedenheit und Schmerz) als Kovariablen behandelt wurden. Subjekteffekt war die Patienten-ID.

Bei Vorliegen eines signifikanten Zusammenhangs (p \leq 0,05) zwischen Beweglichkeitsfluktuation und non-motorischer Fluktuation wurde dieser mittels Spearman-Rangkorrelation quantifiziert. Von einer klinisch relevanten Korrelation wurde ebenfalls ab Werten von $r_s \geq 0,3$ ausgegangen.

4.5.2 Erfassung der Häufigkeit motorischer und non-motorischer Fluktuationen Zur Erfassung der Häufigkeit motorischer und non-motorischer Fluktuationen wurden Gruppen von Patienten mit bzw. ohne Fluktuationen gebildet.

Das Vorhandensein motorischer Fluktuationen wurde angenommen bei Patienten, deren Gesamtbeweglichkeit des entsprechenden Ratings an mindestens einem Tag zu Beginn, im Verlauf oder am Ende der Maßnahme um 20% oder mehr (entsprechend

einer Schulnote oder mehr) schwankte. War dies nicht der Fall, wurde eine Einordnung in die Gruppe der Patienten ohne motorische Fluktuationen vorgenommen.

Als non-motorische Fluktuationen wurden Schwankungen des entsprechenden nonmotorischen Symptoms um 20% oder mehr (entsprechend ≥ 2 cm der VAS) an
mindestens einem Tag am Anfang, im Verlauf oder am Ende der Maßnahme definiert.
Falls diese nicht vorlagen, wurde der Patient der Gruppe ohne non-motorische
Fluktuationen der entsprechenden non-motorischen Kategorie (Affekt, Aufregung,
Vigilanz, Zufriedenheit, Anspannung oder Schmerz) zugeordnet.

Zusätzlich wurden Patienten, die Fluktuationen bezüglich eines oder mehrerer nonmotorischer Symptome zeigten (entsprechend Schwankungen um ≥ 2 cm der VAS an mindestens einem Untersuchungstag) in der Gruppe Patienten mit "non-motorischen Fluktuationen gesamt" zusammengefasst.

Zur Beschreibung des Schwankungsausmaßes wurde die Differenz der höchsten Bewertung (Maximum) und der niedrigsten Bewertung (Minimum) der neun Videoaufnahmen des entsprechenden (motorischen bzw. non-motorischen) Ratings gebildet.

4.5.3 Klinische Merkmale von Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen

Zur Charakterisierung von Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen wurden analog zu 4.5.2 Gruppen von Patienten mit ausgeprägten versus Patienten mit geringen bzw. ohne Fluktuationen der entsprechenden Symptome definiert.

Hierbei wurden Patienten mit Fluktuationen um ≥ 40% (entsprechend 2 Schulnoten bzw. 4 cm der VAS) an mindestens einem Tag zu Beginn, im Verlauf oder am Ende der Maßnahme als "Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen" des entsprechenden Symptoms klassifiziert. War dies nicht der Fall, wurde der Patient der Gruppe "Patienten mit geringen bzw. ohne Fluktuationen" des entsprechenden Symptoms zugeordnet. Entsprechend 4.5.2 wurden die Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen eines oder mehrerer non-motorischer Symptome ebenfalls als Gruppe mit "ausgeprägten, non-motorischen Fluktuationen gesamt" zusammengefasst.

Mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurde untersucht, ob sich Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen von Studienteilnehmern mit geringen bzw. ohne Fluktuationen bezüglich folgender klinischer Merkmale signifikant unterschieden:

- Geschlecht
- Alter
- Alter bei Erkrankungsbeginn (Alter zum Zeitpunkt des Symptombeginns)
- Erkrankungsdauer (ab Diagnosezeitpunkt)
- UPDRS III vor Beginn der Maßnahme
- Modifizierte Hoehn und Yahr Skala vor Beginn der Maßnahme
- BDI vor Beginn der Maßnahme
- Levodopa-Äquivalenzdosis zu Beginn und am Ende der Maßnahme

Darüber hinaus wurde untersucht, ob Patienten mit deutlichen Fluktuationen der Vigilanz häufiger Dopaminagonisten (Ergot- und Non-Ergot-Agonisten) einnehmen als Patienten ohne oder mit nur geringen Vigilanzschwankungen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Stichproben wurde bei einer α -Fehler-Wahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ (p $\leq 0,05$) angenommen. Eine α -Fehler-Wahrscheinlichkeit von $\leq 1\%$ (p $\leq 0,01$) entsprach einem hoch signifikanten Unterschied.

5 Ergebnisse

5.1 Studienteilnehmer

Über einen Zeitraum von 2 Jahren wurden 48 Studienteilnehmer aus der neurologischen Hochschulambulanz am Campus Benjamin Franklin der Charité rekrutiert. Die Daten von 4 Teilnehmern fanden aufgrund fehlender Tagebucheinträge oder Unstimmigkeiten zwischen der Eigenbewertung im Video und dem jeweiligen Tagebucheintrag keinen Eingang in die Auswertung.

Die allgemeinen Daten zu den 44 eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6. Allgemeine Daten der eingeschlossenen Studienteilnehmer.

N	44
Geschlecht	25 ♂/ 19 ♀
Alter (in Jahren)	67,4 ± 8,3
Alter bei Symptombeginn (in Jahren)	57,5 ± 9,3
Erkrankungsdauer seit Diagnose (in Jahren)	8.5 ± 6.0
UPDRS III vor der Maßnahme	28,9 ± 8,8
Hoehn und Yahr Index vor der Maßnahme	2,7 ± 0,7
Levodopa-Äquivalenzdosis zu Beginn (mg/Tag)	941,6 ± 598,5
Levodopa-Äquivalenzdosis am Ende (mg/Tag)	1041,8 ± 611,6
BDI vor der Maßnahme	7,3 ± 4,2
MMST vor der Maßnahme	28,5 ± 1,5

UPDRS III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III. BDI: Beck-Depressions-Inventar. MMST: Mini-Mental-Status-Test. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, außer für Geschlecht und Anzahl.

5.2 Zusammenhang der Ausprägung motorischer und non-motorischer Symptome

5.2.1 Zusammenhang der Ausprägung von Gesamtbeweglichkeit und Non-Motorik Zusammenfassend zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Gesamtbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme mit den untersuchten non-motorischen Parametern (s. Tabelle 7). In einer Rangkorrelation nach Spearman ließ sich dieser Zusammenhang als moderat mit absoluten Werten von rszwischen 0,313 und 0,405 quantifizieren (absolute Werte < 0,3 wurden, wie in 4.5.1.1 beschrieben, als klinisch nicht relevant vernachlässigt). Hierbei ging eine geringere Bewegungseinschränkung mit einer geringeren Beeinträchtigung von Affekt, Aufregung und Anspannung einher.

Es ist zu beachten, dass sich bei der Untersuchung auf einen Zusammenhang von Anspannung und Gesamtbeweglichkeit negative Werte für r_s ergeben, da sich die Skala zur Erfassung von Anspannung gegensätzlich zu den Skalen zur Erfassung von Gesamtbeweglichkeit (und der weiteren non-motorischen Symptome) verhält (s. auch Abbildung 2).

Sowohl nach Arzt-Rating als auch in der Beurteilung der Gesamtbeweglichkeit durch den Patienten nach der Maßnahme ließen sich hingegen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Gesamtbeweglichkeit und den non-motorischen Symptomen nachweisen (s. Tabelle 8 und 9).

Es zeigten sich keine signifikanten Wechselwirkungen von Motorik und Non-Motorik abhängig von Aufnahmezeitpunkt und Tageszeit.

Tabelle 7. Zusammenhang von Gesamtbeweglichkeit nach unmittelbarer Patienteneinschätzung und den untersuchten non-motorischen Symptomen.

Non-motorisches Symptome	В	р	r _s
Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,167	0,036	0,405
Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,167	0,012	0,381
Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,115	0,035	-0,313
Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,097	0,112	
Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,135	0,118	
Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,119	0,027	0,283

B (Regressionskoeffizient B) und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Gesamtbeweglichkeit** nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme als abhängige Variable und dem entsprechenden non-motorischen Symptom als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 8. Zusammenhang von Gesamtbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung anhand von Videoaufnahmen und den untersuchten non-motorischen Symptomen.

Non-motorisches Symptome	В	р	r _s
Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,136	0,062	
Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,093	0,291	
Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,094	0,067	
Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,061	0,380	
Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,077	0,284	
Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,046	0,328	

B (Regressionskoeffizient B) und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Gesamtbeweglichkeit** nach Patienteneinschätzung nach der Maßnahme als abhängige Variable und dem entsprechenden non-motorischen Symptom als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 9. Zusammenhang von Gesamtbeweglichkeit nach Arzteinschätzung und den untersuchten non-motorischen Symptomen.

Non-motorisches Symptome	В	р	r _s
Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,104	0,189	
Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,084	0,254	
Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,059	0,322	
Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,055	0,296	
Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,083	0,229	
Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,070	0,154	

B (Regressionskoeffizient B) und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Gesamtbeweglichkeit nach Arzt-Rating** als abhängige Variable und dem entsprechenden non-motorischen Symptom als unabhängige Variable. r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman.

5.2.2 Zusammenhang der Ausprägung von Unterbeweglichkeit und Non-Motorik 86% (38) der Patienten während der Maßnahme und 98% (43) der Patienten in der Nachuntersuchung schätzten sich mindestens an einem oder mehreren Untersuchungstagen als unterbeweglich ein. Der externe Rater bewertete alle 44 Patienten als unterbeweglich.

Es konnte ein signifikanter, gleichsinniger Zusammenhang von Unterbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme mit den non-motorischen Parametern Affekt und Zufriedenheit festgestellt werden (s. Tabelle 10). Dieser stellt sich in der Rangkorrelation nach Spearman als moderat mit Werten von r_s zwischen 0,345 und

0,347 dar. Die beschriebenen Zusammenhänge waren unabhängig von Aufnahmezeitpunkt und Tageszeit.

Signifikante Zusammenhänge von Unterbeweglichkeit und den untersuchten nonmotorischen Symptomen bestanden weder nach Arzt-Rating noch nach Patienteneinschätzung nach der Maßnahme (s. Tabelle 11 und 12).

Tabelle 10. Zusammenhang von Unterbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme und den untersuchten non-motorischen Symptomen.

Non-motorisches Symptom	В	р	r _s
Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,301	0,005	0,347
Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,258	0,027	0,291
Anspannung (Angespannt-Entspannt)	0,011	0,908	
Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,216	0,014	0,277
Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,330	0,000	0,345
Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,292	0,000	0,242

B (Regressionskoeffizient B) und und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Unterbeweglichkeit** nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme als abhängige Variable und dem entsprechenden non-motorischen Symptom als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 11. Zusammenhang von Unterbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung anhand von Videoaufnahmen und den untersuchten non-motorischen Symptomen.

Non-motorisches Symptom	В	р	r _s
Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,147	0,190	
Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,068	0,576	
Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,077	0,392	
Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,114	0,316	
Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,067	0,505	
Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,051	0,553	

B (Regressionskoeffizient B) und und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Unterbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung nach der Maßnahme** als abhängige Variable und dem entsprechenden non-motorischen Symptom als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 12. Zusammenhang von Unterbeweglichkeit nach Arzteinschätzung und den untersuchten non-motorischen Symptomen.

Non-motorisches Symptom	В	р	r _s
Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,063	0,438	
Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,042	0,578	
Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,061	0,350	
Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,056	0,318	
Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,066	0,353	
Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,100	0,054	

B (Regressionskoeffizient B) und und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Unterbeweglichkeit nach Arzt-Rating** als abhängige Variable und dem entsprechenden non-motorischen Symptom als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

5.2.3 Zusammenhang der Ausprägung von Überbeweglichkeit und Non-Motorik

Bei 27% (12) der Patienten nach Patientenrating in der Maßnahme, 34% (15) der Patienten nach Patientenbewertung in der Nachuntersuchung und bei 27% (12) der Patienten nach Arztrating wurde Überbeweglichkeit an einem oder mehreren Untersuchungstagen festgestellt.

Zur Analyse wurden nur die Videos herangezogen, in denen entweder nach Arzt oder Patientenrating Überbeweglichkeit vorlag. Dabei handelte es sich um 25,5% der Videos entsprechend 101 von 396 Aufnahmen.

Sowohl nach Arzt- als auch nach Patienteneinschätzung konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Überbeweglichkeit und den untersuchten non-motorischen Symptomen gefunden werden (s. Tabelle 13 bis 15).

Tabelle 13. Zusammenhang von Überbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme und den untersuchten non-motorischen Symptomen.

Non-motorisches Symptom	В	р	r _s
Affekt (Fröhlich-Traurig)	-0,228	0,359	
Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	-0,087	0,764	
Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,364	0,052	
Vigilanz (Munter-Schläfrig)	-0,179	0,331	
Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	-0,154	0,598	
Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	-0,187	0,214	

B (Regressionskoeffizient B) und und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit Überbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme als abhängige Variable und dem entsprechenden non-motorischen Symptom als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 14. Zusammenhang von Überbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung anhand von Videoaufnahmen und den untersuchten non-motorischen Symptomen.

Non-motorisches Symptom	В	р	r _s
Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,031	0,856	
Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,103	0,511	
Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,126	0,350	
Vigilanz (Munter-Schläfrig)	-0,323	0,063	
Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,018	0,926	
Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	-0,086	0,650	

B (Regressionskoeffizient B) und und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Überbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung nach der Maßnahme** als abhängige Variable und dem entsprechenden non-motorischen Symptom als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 15. Zusammenhang von Überbeweglichkeit nach Arzteinschätzung und den untersuchten non-motorischen Symptomen.

Non-motorisches Symptom	В	р	r _s	
Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,171	0,152		
Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,262	0,053		
Anspannung (Angespannt-Entspannt)	0,049	0,708		
Vigilanz (Munter-Schläfrig)	-0,005	0,974		
Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,164	0,210		
Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	-0,053	0,735		

B (Regressionskoeffizient B) und und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Überbeweglichkeit nach Arzt-Rating** als abhängige Variable und dem entsprechenden non-motorischen Symptom als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

5.3 Häufigkeit motorischer und non-motorischer Fluktuationen

Alle Patienten zeigten nach Einschätzung des Arztes und / oder des Patienten an einem der untersuchten Zeitpunkte motorische Fluktuationen im Sinne von Schwankungen der Gesamtbeweglichkeit um eine Schulnote im Tagesverlauf (88,6% (39) nach Arzteinschätzung und unmittelbarer Patienteneinschätzung; 95,5% (42) gemäß der videogestützten Patientenbeurteilung).

95,5% der Patienten (42) zeigten Symptomschwankungen bezüglich eines oder mehrerer der untersuchten non-motorischen Symptome an mindestens einem der untersuchten Zeitpunkte. Die Häufigkeit von Fluktuationen der jeweiligen non-motorischen Symptome schwankte zwischen 43,2% (19 Patienten mit Schwankungen des Affekts) und 81,8% (36 Patienten mit Vigilanz-Fluktuationen; s. Abbildung 3 und 4). Im Durchschnitt zeigte sich ein Schwankungsausmaß der motorischen und non-motorischen Fluktuationen im gesamten Verlauf der Maßnahme (entsprechend der Differenz der höchsten und niedrigsten Bewertung der neun Videos) um 31% bis 44% der entsprechenden Skala (s. Tabelle 16 und 17). Deskriptiv bestand im Mittel das größte Schwankungsausmaß für den Parameter Anspannung.

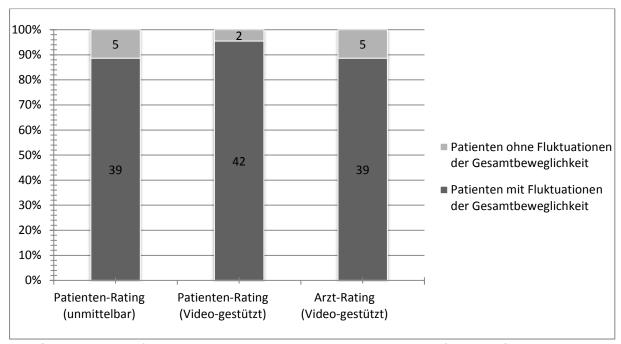


Abbildung 3. Häufigkeit motorischer Fluktuationen im Verlauf der Maßnahme. Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die unter Fluktuationen der Gesamtbeweglichkeit (Symptomschwankungen im Tagesverlauf um ≥ 20% (entsprechend einer Schulnote) an mindestens einem Untersuchungstag) litten nach Beurteilung durch den externen Rater (Arzt-Rating), den Patienten während der Maßnahme (Patienten-Rating unmittelbar) und durch den Patienten anhand der Videoaufnahmen während der Nachuntersuchung (Patienten-Rating Video-gestützt). Die absolute Patientenzahl wird in den Balken aufgeführt.

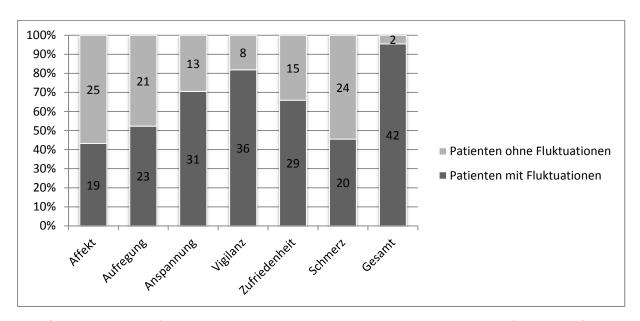


Abbildung 4. Häufigkeit non-motorischer Fluktuationen im Verlauf der Maßnahme. Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die unter non-motorischen Fluktuationen (Symptomschwankungen im Tagesverlauf um ≥ 20% (entsprechend 2 cm der VAS) an mindestens einem Untersuchungstag) litten. Gesamt: Patienten mit Fluktuationen bezüglich eines oder mehrerer der untersuchten non-motorischen Symptome an mindestens einem der untersuchten Zeitpunkte. Die absolute Patientenzahl wird in den Balken aufgeführt.

Tabelle 16. Schwankungsausmaß von Gesamtbeweglichkeit in Schulnoten.

	Schwankungsausmaß (Pat-Rating, unmittelbar)	Schwankungsausmaß (Pat-Rating, videobasiert)	Schwankungsausmaß (Arzt-Rating)
MW (±S)	1,9 ± 1,1	1,9 ± 1,0	1,6 ± 0,8
Median	2,0	2,0	2,0
Maximum	4,0	4,0	3,0
Minimum	0,0	0,0	0,0

Schwankungsausmaß: Differenz der höchsten und niedrigsten Bewertung der neun Videos von Gesamtbeweglichkeit bewertet nach Schulnoten. Pat-Rating, unmittelbar: Patienten-Rating während der Maßnahme. Pat-Rating, videobasiert: Patienten-Rating nach der Maßnahme. Arzt-Rating: videobasierte Bewertung durch den Arzt. MW (±S): Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 17. Schwankungsausmaß der non-motorischen Symptome nach VAS.

	Schwankung Affekt	Schwankung Aufregung	Schwankung Anspannung		Schwankung Zufriedenheit	
MW (±S)	$3,1 \pm 1,9$	$3,4 \pm 1,8$	$4,4 \pm 2,4$	$4,2 \pm 1,8$	$4,3 \pm 2,4$	$3,2 \pm 2,2$
Median	2,7	3,0	3,8	4,3	4,1	2,8
Max.	9,4	9,9	10,0	7,8	9,9	9,6
Min.	0,1	1,0	0,8	1,1	0,2	0,0

Schwankung: Differenz der höchsten und niedrigsten Bewertung der neun Videos der entsprechenden non-motorischen Parameter bewertet nach VAS von 0 bis 10. MW (±S): Mittelwert ± Standardabweichung. Max.: Maximum. Min.: Minimum.

5.4 Zusammenhang motorischer und non-motorischer Fluktuationen

5.4.1 Zusammenhang der Fluktuationen von Gesamtbeweglichkeit und Non-Motorik Zusammenfassend bestanden signifikante, moderate Zusammenhänge der non-motorischen Fluktuationen und der Schwankung der Gesamtbeweglichkeit im unmittelbaren Patientenrating (s. Tabelle 18). Hierbei ging eine Verbesserung der Gesamtbeweglichkeit mit der Verbesserung von Vigilanz und Zufriedenheit einher. Die Korrelationen der Schwankungen von Gesamtbeweglichkeit und den anderen non-motorischen Fluktuationen wurden bei Werten von $r_{\rm s} < 0.3$ als klinisch nicht relevant vernachlässigt.

Die Schwankungen der Gesamtbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung mittels Videoaufnahme standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit den non-motorischen Symptomschwankungen (s. Tabelle 19).

Bezüglich der Video-gestützten Ratings durch den Arzt zeigten sich zwar signifikante Korrelationen der motorischen und non-motorischen Fluktuationen, die jedoch mit einem Rangkoeffizienten <0,3 als klinisch nicht relevant vernachlässigt wurden (s. Tabelle 20).

Tabelle 18. Zusammenhang der Schwankungen von Gesamtbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme und den Schwankungen nonmotorischer Symptome.

Non-motorisches Symptomschwankung	В	р	r _s
Schwankung Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,261	0,000	0,298
Schwankung Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,172	0,005	0,258
Schwankung Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,095	0,000	-0,201
Schwankung Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,138	0,000	0,310
Schwankung Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,209	0,000	0,371
Schwankung Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,102	0,014	0,179

B (Regressionskoeffizient B) und und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Schwankung der Gesamtbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme** als abhängige Variable und der entsprechenden non-motorischen Symptomschwankung als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 19. Zusammenhang der Schwankungen von Gesamtbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung anhand von Videoaufnahmen und den Schwankungen nonmotorischer Symptome.

Non-motorisches Symptomschwankung	В	р	r _s
Schwankung Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,053	0,513	
Schwankung Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,039	0,375	
Schwankung Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,040	0,128	
Schwankung Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,016	0,694	
Schwankung Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,079	0,089	
Schwankung Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,011	0,756	

B (Regressionskoeffizient B) und und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Schwankung der Gesamtbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung nach der Maßnahme** als abhängige Variable und der entsprechenden non-motorischen Symptomschwankung als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 20. Zusammenhang der Schwankungen von Gesamtbeweglichkeit nach Arzteinschätzung und den Schwankungen non-motorischer Symptome.

Non-motorisches Symptomschwankung	В	р	r _s
Schwankung Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,124	0,015	0,176
Schwankung Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,074	0,008	0,127
Schwankung Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,038	0,164	
Schwankung Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,069	0,004	0,147
Schwankung Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,053	0,154	
Schwankung Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,044	0,200	

B (Regressionskoeffizient B) und und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Schwankung der Gesamtbeweglichkeit nach Arzteinschätzung** als abhängige Variable und der entsprechenden nonmotorischen Symptomschwankung als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

5.4.2 Zusammenhang der Fluktuationen von Unterbeweglichkeit und Non-Motorik Zusammenfassend zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen den Fluktuationen non-motorischer Symptome und Unterbeweglichkeit nach Patientenbewertung während der Maßnahme (s. Tabelle 21). Hierbei bestand eine mäßige, gleichsinnige Assoziation von Affekt und Unterbeweglichkeit (wobei eine Verbesserung von Unterbeweglichkeit mit einer Verbesserung des Affekts einherging). Nach Arztrating zeigten sich lediglich signifikante, gleichsinnige Zusammenhänge mit einem Korrelationskoeffizienten < 0,3 (s. Tabelle 23).

Unterbeweglichkeitsfluktuationen nach Patienteneinschätzung in der Nachuntersuchung korrelierten nicht mit den non-motorischen Symptomschwankungen (s. Tabelle 22).

Tabelle 21. Zusammenhang der Schwankungen von Unterbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme und den Schwankungen nonmotorischer Symptome.

Non-motorisches Symptomschwankung	В	р	r _s	
Schwankung Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,394	0,000	0,334	
Schwankung Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,246	0,003	0,253	
Schwankung Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,071	0,102		
Schwankung Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,108	0,032	0,209	
Schwankung Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,223	0,010	0,282	
Schwankung Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,141	0,027	0,141	

B (Regressionskoeffizient B) und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Schwankung der Unterbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme** als abhängige Variable und der entsprechenden non-motorischen Symptomschwankung als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 22. Zusammenhang der Schwankungen von Unterbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung anhand von Videoaufnahmen und den Schwankungen nonmotorischer Symptome.

Non-motorisches Symptomschwankung	В	р	r _s
Schwankung Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,178	0,067	
Schwankung Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,118	0,096	
Schwankung Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,006	0,839	
Schwankung Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,024	0,589	
Schwankung Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,121	0,099	
Schwankung Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,008	0,902	

B (Regressionskoeffizient B) und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Schwankung der Unterbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung nach der Maßnahme** als abhängige Variable und der entsprechenden non-motorischen Symptomschwankung als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 23. Zusammenhang der Schwankungen von Unterbeweglichkeit nach Arzteinschätzung und den Schwankungen non-motorischer Symptome.

Non-motorisches Symptomschwankung	В	р	r _s
Schwankung Affekt (Fröhlich-Traurig)	0,122	0,013	0,173
Schwankung Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,106	0,001	0,192
Schwankung Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,024	0,379	
Schwankung Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,019	0,504	
Schwankung Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,068	0,015	0,158
Schwankung Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,046	0,244	

B (Regressionskoeffizient B) und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Schwankung der Unterbeweglichkeit nach Arzt-Rating** als abhängige Variable und der entsprechenden non-motorischen Symptomschwankung als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

5.4.3 Zusammenhang der Fluktuationen von Überbeweglichkeit und Non-Motorik Bei Betrachtung der Gruppe der Patienten, die im Patientenrating und oder im Arztrating zu mindestens einem Zeitpunkt als überbeweglich eingeschätzt wurden, konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit non-motorischen Fluktuationen nach unmittelbarem Patientenrating festgestellt werden (s. Tabelle 24).

In der Analyse der Video-gestützten Beurteilung durch Arzt und Patient bestanden signifikante, gegensinnige Zusammenhänge von Überbeweglichkeitsfluktuationen und Affektschwankungen (eine Zunahme von Überbeweglichkeit ging mit einem fröhlicheren Affekt einher) und Zufriedenheitsfluktuationen, die mit Werten von r_s <0,3 als klinisch nicht relevant vernachlässigt wurden (s. Tabelle 25 und 26).

Tabelle 24. Zusammenhang der Schwankungen von Überbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme und den Schwankungen nonmotorischer Symptome.

Non-motorisches Symptomschwankung	В	р	r _s
Schwankung Affekt (Fröhlich-Traurig)	-0,064	0,202	
Schwankung Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	0,016	0,689	
Schwankung Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,031	0,461	
Schwankung Vigilanz (Munter-Schläfrig)	0,023	0,531	
Schwankung Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	0,060	0,224	
Schwankung Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	0,010	0,720	

B (Regressionskoeffizient B) und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Schwankung der Überbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung während der Maßnahme** als abhängige Variable und der entsprechenden non-motorischen Symptomschwankung als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 25. Zusammenhang der Schwankungen von Überbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung anhand von Videoaufnahmen und den Schwankungen nonmotorischer Symptome.

Non-motorisches Symptomschwankung	В	р	r _s
Schwankung Affekt (Fröhlich-Traurig)	-0,251	0,028	-0,262
Schwankung Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	-0,083	0,250	
Schwankung Anspannung (Angespannt-Entspannt)	-0,018	0,732	
Schwankung Vigilanz (Munter-Schläfrig)	-0,073	0,300	
Schwankung Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	-0,102	0,317	
Schwankung Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	-0,025	0,814	

B (Regressionskoeffizient B) und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Schwankung der Überbeweglichkeit nach Patienteneinschätzung nach der Maßnahme** als abhängige Variable und der entsprechenden non-motorischen Symptomschwankung als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Tabelle 26. Zusammenhang der Schwankungen von Überbeweglichkeit nach Arzteinschätzung und den Schwankungen non-motorischer Symptome.

Non-motorisches Symptomschwankung	В	р	r _s
Schwankung Affekt (Fröhlich-Traurig)	-0,150	0,024	-0,173
Schwankung Aufregung (Ruhig-Aufgeregt)	-0,122	0,093	
Schwankung Anspannung (Angespannt-Entspannt)	0,045	0,228	
Schwankung Vigilanz (Munter-Schläfrig)	-0,127	0,057	
Schwankung Zufriedenheit (Zufrieden-Unzufrieden)	-0,109	0,037	-0,091
Schwankung Schmerz (kein-stärkster Schmerz)	-0,101	0,117	

B (Regressionskoeffizient B) und p (Signifikanzwert) ermittelt durch GEE mit **Schwankung der Überbeweglichkeit nach Arzt-Rating** als abhängige Variable und der entsprechenden non-motorischen Symptomschwankung als unabhängige Variable. r_s: Korrelationskoeffizient nach Spearman.

5.5 Klinische Merkmale von Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen

Zwischen 34% und 43% der Patienten litten unter ausgeprägten motorischen Fluktuationen.

61,4% der Patienten (27)ausgeprägten waren von non-motorischen Symptomschwankungen betroffen mit Werten von 11,4% (5 Patienten mit ausgeprägten 38.6% Fluktuationen von Affekt) bis (17 Patienten mit ieweils Symptomschwankungen im Bereich von Vigilanz, Anspannung und Zufriedenheit). Die Häufigkeiten sind in Abbildung 5 und 6 graphisch dargestellt.

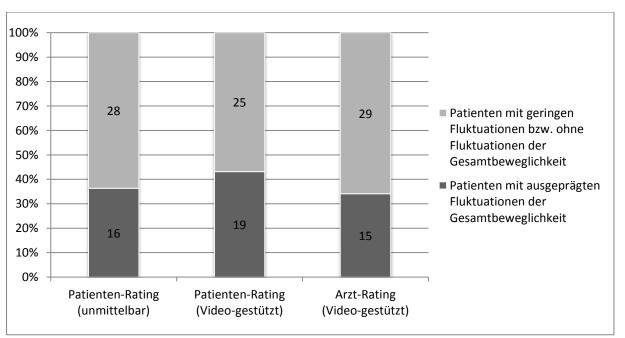


Abbildung 5. Häufigkeit ausgeprägter motorischer Fluktuationen im Verlauf der Maßnahme.

Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die unter ausgeprägten Fluktuationen der Gesamtbeweglichkeit (Symptomschwankungen im Tagesverlauf um ≥ 40% (entsprechend zwei Schulnoten) an mindestens einem Untersuchungstag) litten nach Beurteilung durch den externen Rater (Arzt-Rating), den Patienten während der Maßnahme (Patienten-Rating unmittelbar) und durch den Patienten anhand der Videoaufnahmen während der Nachuntersuchung (Patienten-Rating Videogestützt). Die absolute Patientenzahl wird in den Balken aufgeführt.

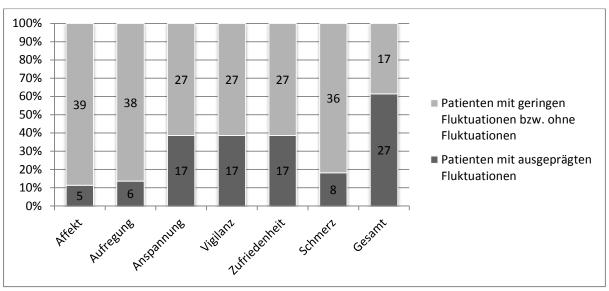


Abbildung 6. Häufigkeit ausgeprägter non-motorischer Fluktuationen im Verlauf der Maßnahme.

Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die unter ausgeprägten non-motorischen Fluktuationen (Symptomschwankungen im Tagesverlauf um ≥ 40% (entsprechend 4 cm der VAS) an mindestens einem Untersuchungstag) litten. Gesamt: Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen bezüglich eines oder mehrerer der untersuchten non-motorischen Symptome an mindestens einem der untersuchten Zeitpunkte. Die absolute Patientenzahl wird in den Balken aufgeführt.

Die Unterschiede bezüglich klinischer Merkmale der Patientengruppen mit und ohne ausgeprägte Fluktuationen sind in den Tabellen 27 bis 30 dargestellt. Zusammenfassend zeigte sich, dass Patienten mit ausgeprägten motorischen und nonmotorischen Fluktuationen signifikant länger erkrankt und jünger bei Erkrankungsbeginn waren.

Patienten, die nach Einschätzung des Patienten während der Maßnahme deutlich motorisch fluktuierten, nahmen zu Beginn der Maßnahme signifikant höhere Levodopa-Äquivalenzdosen als Patienten mit geringen oder ohne motorische Fluktuationen. Für die Patientengruppen mit bzw. ohne ausgeprägte motorische Fluktuationen, definiert anhand der videobasierten Einschätzung durch Arzt und Patient nach der Maßnahme, ergaben sich diese Unterschiede nicht.

Hinsichtlich non-motorischer Fluktuationen war eine höhere Levodopa-Äquivalenzdosis mit ausgeprägten Fluktuationen von Vigilanz und Anspannung assoziiert (p≤0,05). Bezüglich der Einnahme von Dopaminagonisten hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne ausgeprägte Fluktuationen der Vigilanz, wobei auch die Mehrheit der Patienten (82% entsprechend 36 Patienten) mit Dopaminagonisten behandelt wurde.

Bezüglich Depressivität (gemessen mittels BDI) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen, insbesondere nicht bei den Patienten mit bzw. ohne ausgeprägte Schwankungen des Affekts.

Tabelle 27. Vergleich klinischer Merkmale der Patientengruppen mit und ohne ausgeprägte motorische Fluktuationen.

Parameter	Motor-F+	Motor-F-	p-Wert	Motor-F+	Motor-F-	p-Wert	Motor-F+	Motor-F-	p-Wert
	(Pat-Rating IN)	(Pat-Rating IN)		(Pat-Rating V)	(Pat-Rating V)		(Arzt-Rating)	(Arzt-Rating)	
N	16	28		19	25		15	29	
Geschlecht	7 ♂ / 9 ♀	18 ♂ / 10 ♀	0,191	10 ♂ / 9 ♀	15 ♂ / 10 ♀	0,629	9 ♂ / 6 ♀	16 ♂ / 13 ♀	0,762
Alter (J.)	65,6 ± 9,0	68,4 ± 7,9	0,282	65,6 ± 9,2	68,8 ± 7,5	0,169	65,5 ± 9,0	68,4 ± 7,9	0,303
Alter bei Symptombeginn (J).	52,3 ± 8,0	60,5 ± 8,8	0,006	53,1 ± 8,7	$60,9 \pm 8,5$	0,006	52,8 ± 10,0	59,9 ± 8,1	0,021
Jahre seit Erstdiagnose	12,2 ± 6,5	6.3 ± 4.4	0,001	10,9 ± 7,1	$6,6 \pm 4,2$	0,036	11,0 ± 6,2	$7,2 \pm 5,4$	0,040
UPDRS III	28,1 ± 9,0	29,4 ± 8,7	0,760	27,0 ± 8,7	30,4 ± 8,7	0,393	27,5 ± 9,1	29,6 ± 8,7	0,629
Hoehn und Yahr	$2,7 \pm 0,4$	2.8 ± 0.8	0,959	2.7 ± 0.6	2.8 ± 0.7	0,590	2,6 ± 0,8	2.8 ± 0.6	0,387
BDI	7.6 ± 4.0	7,2 ± 4,4	0,740	8,0 ± 4,1	$6,9 \pm 4,4$	0,413	5,8 ± 3,3	8,0 ± 4,5	0,122
L-Dopa-Äd zu Beginn	1151,7 ± 613,6	821,6 ± 565,9	0,030	1088,0 ± 590,0	830,4 ± 592,3	0,114	881,2 ± 592,8	972,9 ± 609,5	0,738
L-Dopa-Äd am Ende	1184,9 ± 672,4	960,0 ± 570,6	0,227	1198,6 ± 582,6	922,6 ± 617,6	0,132	995,1 ± 643,8	1065,9 ± 604,6	0,692

F+: Gruppe der Patienten mit motorischen Fluktuationen von Gesamtbeweglichkeit ≥ 40% der Skala (2 Schulnoten) an mindestens einem Untersuchungstag. F-: Gruppe der Patienten mit Fluktuationen von Gesamtbeweglichkeit < 40% der Skala bzw. ohne Fluktuationen. Pat-Rating IN: Patienten-Rating während der Maßnahme. Pat-Rating V: videobasiertes Patienten-Rating nach der Maßnahme. J.: Jahre. BDI: Beck-Depressions-Inventar. L-Dopa-Äd: Levodopa-Äquivalenzdosis in mg/Tag zu Beginn und am Ende der AV-Parkinson. Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Hypothesen-Testung erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Tabelle 28. Vergleich klinischer Merkmale der Patientengruppen mit und ohne ausgeprägte non-motorischen Fluktuationen (1/3).

Parameter	Affekt-F+	Affekt-F-	p-Wert	Aufregungs-F+	Aufregungs-F-	p-Wert	Anspannung-F+	Anspannung-F-	p-Wert
n	5	39		6	38		12	27	
Geschlecht	2 ♂ / 3 ♀	23 ♂ / 16 ♀	0,425	3 ♂ / 3 ♀	22 ♂ / 16 ♀	0,720	12 👌 / 5 🗜	13 🖒 / 14 🗜	0,148
Alter in Jahren	63,8 ± 10,3	67,9 ± 8,1	0,266	66,8 ± 7,3	67,5 ± 8,6	0,668	69,5 ± 5,2	66,1 ± 9,7	0,332
Alter bei Symptombeginn (J.)	52,9 ± 12,3	58,1 ± 8,9	0,375	58,6 ± 5,5	57,3 ± 9,9	0,811	58,1 ± 7,2	57,1 ± 10,6	0,809
Jahre seit Erstdiagnose	10,8 ± 5,5	8,2 ± 6,0	0,229	8,3 ± 4,9	8,5 ± 6,2	0,932	10,7 ± 5,4	7.0 ± 5.9	0,015
UPDRS III	32,8 ± 3,8	28,4 ± 9,1	0,236	27,5 ± 6,7	29,1 ± 9,1	0,608	30,4 ± 9,6	28,0 ± 8,3	0,440
Hoehn und Yahr	$2,9 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,7$	0,218	2,5 ± 0,4	2.8 ± 0.7	0,218	$2,9 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,6$	0,235
BDI	6,3 ± 4,9	7,4 ± 4,2	0,795	7,8 ± 6,1	7.3 ± 4.0	0,795	7,3 ± 4,1	7,3 ± 4,4	0,893
L-Dopa-Äd zu Beginn	1191,0 ± 942,9	909,7 ± 550,0	0,891	1055,7 ± 862,8	923,6 ± 559,7	0,891	1205,3 ± 679,3	775,6 ± 484,1	0,028
L-Dopa-Äd am Ende	1227,8 ± 891,6	1018,0 ± 578,4	0,608	1008,8± 871,8	1047,0 ± 576,0	0,608	1288,7 ± 766,2	886,4 ± 438,7	0,069

F+: Gruppe der Patienten mit Fluktuationen ≥ 40% der VAS des entsprechenden non-motorischen Symptoms an mindestens einem Untersuchungstag. F-: Gruppe der Patienten mit Fluktuationen < 40% der VAS des entsprechenden non-motorischen Symptoms bzw. ohne Fluktuationen. J.: Jahre. Beck-Depressions-Inventar. L-Dopa-Äd: Levodopa-Äquivalenzdosis in mg/Tag zu Beginn und am Ende der AV-Parkinson. Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Hypothesen-Testung erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Tabelle 29. Unterschied klinischer Merkmale von Patienten mit und ohne ausgeprägte non-motorische Fluktuationen (2/3).

Parameter	Vigilanz-F+	Vigilanz-F-	p-Wert	Zufriedenheit-F+	Zufriedenheit-F-	p-Wert	Schmerz-F+	Schmerz-F-	p-Wert
n	17	27		17	27		8	36	
Geschlecht	12 ♂ / 5 ♀	13 ♂ / 14 ♀	0,213	12 ♂ / 5 ♀	13 🖒 / 14 🗜	0,148	4 3 / 4 9	21 ♂ / 15 ♀	0,670
Alter (J.)	65,3 ± 8,3	68,7 ± 8,2	0,184	68,7 ± 8,3	67,2 ± 8,5	0,735	68.8 ± 7.6	67,2 ± 8,2	0,512
Alter bei Symptombeginn (J.)	53,8 ± 8,3	59,8 ± 9,3	0,035	54,5 ± 10,1	59,4 ± 8,5	0,145	59,2 ± 9,3	57,5 ± 9,0	0,988
Jahre seit Erstdiagnose	11,2 ± 5,0	$6,7 \pm 5,9$	0,002	11,5 ± 4,9	$6,5 \pm 5,8$	0,001	7.8 ± 3.9	$8,4 \pm 6,3$	0,615
UPDRS III	30,4 ± 10,0	28,0 ± 7,9	0,492	30,1 ± 8,3	28,2 ± 9,1	0,267	28,5 ± 9,1	29,0 ± 8,8	0,964
Hoehn und Yahr	2.9 ± 0.6	2,6 ± 0,7	0,577	3.0 ± 0.7	2.6 ± 0.6	0,061	$2,9 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,6$	0,499
BDI	6.8 ± 4.0	7,6 ± 4,4	0,707	7,3 ± 3,2	7.3 ± 4.8	0,775	7,1 ± 2,5	$7,4 \pm 4,5$	1,000
L-Dopa-Äd zu Beginn	1279,2 ± 705,9	729,0 ± 405,3	0,011	1033,7 ± 659,9	883,6 ± 562,0	0,392	735,8 ± 320,1	987,4 ± 638,6	0,345
L-Dopa-Äd am Ende	1414,1 ± 669,8	807,4 ± 441,5	0,002	1138,3 ± 704,1	981,0 ± 551,1	0,399	975,1 ± 458,8	1056,6 ± 645,2	0,964
Einnahme von DA	13 DA+/ 4 DA-	23 DA+/4 DA-	0,471						

F+: Gruppe der Patienten mit Fluktuationen ≥ 40% der VAS des entsprechenden non-motorischen Symptoms an mindestens einem Untersuchungstag. F-: Gruppe der Patienten mit Fluktuationen < 40% der VAS des entsprechenden non-motorischen Symptoms bzw. ohne Fluktuationen. J.: Jahre. BDI: Becks Depressionsinventar. L-Dopa-Äd: Levodopa-Äquivalenzdosis in mg/Tag zu Beginn und am Ende der AV-Parkinson. DA: Dopamin-Agonisten. DA+: Einnahme von Dopamin-Agonisten. DA-: Keine Einnahme von Dopaminagonisten. Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Hypothesen-Testung erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Tabelle 30. Vergleich klinischer Merkmale der Patientengruppen mit und ohne ausgeprägte non-motorische Fluktuationen (3/3).

Parameter	Gesamt-F+	Gesamt-F-	p-Wert	
N	27	17		
Geschlecht	18 👌 / 9 ♀	7 ♂ / 10 ♀	0,100	
Alter (J.)	66,8 ± 8,7	68,4 ± 8,0	0,579	
Alter bei Symptombeginn (J.)	55,2 ± 9,1	61,2 ± 8,8	0,045	
Jahre seit Erstdiagnose	10,1 ± 5,1	5,8 ± 6,4	0,001	
UPDRS III	29,7 ± 9,7	27,6 ± 7,1	0,385	
Hoehn und Yahr	2.9 ± 0.7	2.6 ± 0.6	0,206	
BDI	$6,6 \pm 3,7$	8,5 ± 4,8	0,184	
L-Dopa-Äd zu Beginn	1071,8 ± 680,0	734.9 ± 370.6	0,117	
L-Dopa-Äd am Ende	1164,5 ± 690,4	846,9 ± 406,3	0,092	

F+: Gruppe der Patienten, die in einem oder mehreren non-motorischen Symptomen um ≥ 40% der VAS an mindestens einem Untersuchungstag fluktuierten. F-: Gruppe der Patienten mit non-motorischen Fluktuationen < 40% der VAS bzw. ohne Fluktuationen. J.: Jahre. Beck-Depressions-Inventar. L-Dopa-Äd: Levodopa-Äquivalenzdosis in mg/Tag zu Beginn und am Ende der AV-Parkinson. Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Signifikanz-Testung erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

6 Diskussion

Zusammengefasst zeigten sich lediglich geringe bis moderate Zusammenhänge der Ausprägung und Veränderung der durch den Patienten zeitgleich eingeschätzten motorischen und non-motorischen Symptomen. Es konnten demgegenüber keine klinisch-relevanten Korrelationen von non-motorischen und motorischen Symptomen gemäß der video-basierten Symptomerfassung von Patient und externem Rater festgestellt werden.

Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen waren jünger bei Erkrankungsbeginn, nahmen höhere Levodopa-Dosen ein und waren länger erkrankt im Vergleich zu Patienten mit gering ausgeprägten Fluktuationen.

6.1 Zusammenhang der Ausprägung motorischer und non-motorischer Symptome

Hinsichtlich der Symptomausprägung waren lediglich nach Patientenrating während der Maßnahme signifikante Zusammenhänge von Gesamt- und Unterbeweglichkeit und non-motorischen Symptomen nachweisbar. Hierbei ging eine stärkere Beeinträchtigung der Beweglichkeit gemäß der initialen Patientenbeurteilung mit einer stärkeren Ausprägung non-motorischer Symptome einher [Affekt Gesamtbeweglichkeit ($r_s=0,405$), Aufregung Gesamtbeweglichkeit ($r_s=0,381$), Anspannung Gesamtbeweglichkeit ($r_s=0,313$), Affekt Unterbeweglichkeit ($r_s=0,347$), Zufriedenheit Unterbeweglichkeit ($r_s=0,345$)].

Es bestanden keine Korrelationen der motorischen und non-motorischen Symptomausprägung gemäß der videogestützten Ratings durch Arzt und Patient.

In Hinblick auf die Ausprägung von Überbeweglichkeit konnten ebenfalls keine Korrelationen mit den untersuchten non-motorischen Symptomen nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, die während der Studie zumindest zu einem Zeitpunkt Dyskinesien zeigten (15 Patienten nach Arzteinschätzung bzw. 12 nach Patienteneinschätzung), ist die Aussagekraft diesbezüglich jedoch eingeschränkt.

Die Daten legen nahe (insbesondere in Hinblick auf die fehlende Assoziation nonmotorischer und motorischer Symptomen in der videogestützten Bewertung von Arzt und Patient), dass die Symptomausprägung der untersuchten motorischen und nonmotorischen Beschwerden wahrscheinlich nicht in einem unmittelbar zeitlichen, klinisch relevanten Zusammenhang steht.

Die Assoziation von Affekt, Anspannung, Aufregung und Zufriedenheit mit Gesamt- und Unterbeweglichkeit im initialen Patientenrating im Gegensatz zum Fehlen entsprechender Zusammenhänge gemäß den Bewertungen nach der Maßnahme (sowohl durch den Patienten als auch den Arzt) lässt eher auf einen Einfluss der psychischen Momentanverfassung auf die Bewertung der motorischen Symptomatik schließen. Dass non-motorische Symptome einen wesentlichen Einfluss auf das Allgemeinbefinden haben, steht in Einklang mit dem Befund [111], dass die Lebensqualität von Parkinsonpatienten stärker von non-motorischen als motorischen Symptomen bestimmt wird.

Diese Ergebnisse erscheinen insofern Praxis-relevant, als die im klinischen Alltag erfassten Beweglichkeits-bezogenen Angaben wahrscheinlich zu einem gewissen Teil Aspekte des (psychischen) Allgemeinbefindens widergeben und sie die Notwendigkeit eines spezifischeren Erfragens unterschiedlicher Symptomausprägungen nahe legen.

Stellt man die in dieser Studie erhobenen Ergebnisse in Zusammenhang mit bisherigen Forschungsergebnissen, muss berücksichtigt werden, dass überwiegend Studien vorliegen, welche motorische (zumeist erfasst mittels UPDRS oder VAS) und nonmotorischen Symptome (zumeist erfasst mittels VAS oder NMSS) den Extremen motorisches "ON" bzw. "OFF" zugeordnet haben [3, 14].

In dieser dichotomisierten Perspektive konnte ein signifikant häufigeres Auftreten und eine stärkere Ausprägung non-motorischer Symptome im motorischen "OFF" nachgewiesen werden (insbesondere für neuropsychiatrische Beschwerden) [3, 14]. Allerdings fanden sich keine relevanten Korrelationen der entsprechenden motorischen (UPDRS III) und non-motorischen Symptomausprägungen (VAS) [3]. Lediglich bei Evaluation der non-motorischen Symptome mittels NMSS (in diesem Fall eine standardisierte Erfassung von Häufigkeit und Schwere der non-motorischen Symptome im motorischen "ON" bzw. "OFF" im vergangenen Monat basierend auf der retrospektiven, anamnestischen Einschätzung der Patienten) ergaben sich moderate Korrelationen mit dem entsprechenden UPDRS-III-Score und dem NMSS-Gesamt-Score sowie mit den Domänen Affekt/Apathie und Aufmerksamkeit/Gedächtnis [14]. In einer Post-hoc-Analyse der RECOVER-Studie [146] (eine Placebo-kontrollierte,

doppelblinde Multicenterstudie, die primär die Wirkung von Rotigotin auf die

motorischen Symptome am frühen Morgen und zusätzlich auf Schlaf und nichtmotorische Beschwerden untersuchte) ergaben sich geringe bis moderate Korrelationen
zwischen der Ausprägung der motorischen (UPDRS III) und der jeweiligen nichtmotorischen Symptome. Hierbei zeigte sich die stärkste Korrelation von Motorik mit
gastrointestinalen Symptomen (r nach Pearson zwischen 0,37 und 0,44) gefolgt von
Affekt (r nach Pearson zwischen 0,23 und 0,3) [146]. Die non-motorischen
Beschwerden wurden ebenfalls mittels standardisierter Fragebogen erfasst, die die
Symptome retrospektiv im vergangenen Monat (NMSS) bzw. Schlaf in den
vorangegangenen 7 Tagen (Parkinson's Disease Sleep Scale-2) erfragten [146]. Dabei
ist – auch angesichts der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten – zu hinterfragen,
inwieweit im Rahmen von retrospektiven Scores (insbesondere bei der Einschätzung
non-motorischer Symptome im motorischen "ON" bzw. "OFF" im vergangenen Monat im
Rahmen des NMSS) Zusammenhänge exakt erfasst werden können bzw. das
rückblickende "Extrapolieren" von Zuständen die Realität widerspiegelt.

In Bezug auf die in dieser Arbeit erhobenen Daten und die oben angeführten Ergebnisse anderer Studien kann angenommen werden, dass bei der Erfassung von motorischen Symptomen im Sinne motorisches "ON" bzw. "OFF" zwar eine gleichsinnige Assoziation mit untersuchten, non-motorischen Symptomen besteht. Bei gradueller Betrachtung der non-motorischen Symptome unabhängig von motorischen Extremen ergibt sich hingegen Anhalt auf eine voneinander unabhängige Symptomausprägung. Dies wird umso deutlicher bei Betrachtung der Fluktuationen im Tagesverlauf (s. Abschnitt 6.2).

Ein möglicher Grund hierfür könnte unter anderem die multifaktorielle Genese der untersuchten non-motorischen Symptome sein, die über eine rein dopaminerg-vermittelte Symptomausprägung hinausgeht. Man kann annehmen, dass es im motorischen "OFF" durch einen relativ stark ausgeprägten Dopaminmangel ebenfalls zu einer Verschlechterung der non-motorischen Symptome kommt. Demgegenüber werden möglicherweise in Situationen von weniger stark eingeschränkter Beweglichkeit (und geringer ausgeprägtem dopaminergen Defizit) Einflüsse anderer (z. B. serotonerger, noradrenegrer oder cholinerger) Transmittersysteme relativ stärker, wie auch von anderen Autoren diskutiert [14, 28, 146].

Ein anderer, interessanter Aspekt ist die Assoziation motorischer und nicht-motorischer Beschwerden in Abhängigkeit von der Tageszeit. In unserer Arbeit waren die beschriebenen Zusammenhänge des initialen Ratings unabhängig von Aufnahmezeitpunkt und Tageszeit.

Im Vergleich hierzu fand sich in einer Untersuchung [22] der tageszeitlichen Ausprägung von Motorik und Non-Motorik beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson anhand von Tagebuch-Ratings ein gehäuftes Auftreten von motorischen Symptomen (im Sinne eines höheren "OFF"-Stundenanteils) und psychiatrischen Beschwerden (Angst und in geringerem Ausmaß von innerer Unruhe und Depressivität) morgendlich und am frühen Nachmittag bis zum Abend. Für Konzentration, Fatigue, Speichelfluss, exzessives Schwitzen, Dranginkontinenz und Schwindel zeigte sich eine relativ ausgeglichene Verteilung über den Tag.

6.2 Zusammenhang motorischer und non-motorischer Fluktuationen

Bezüglich der Symptomschwankungen im Tagesverlauf zeigten sich moderate Zusammenhänge hinsichtlich der motorischen Fluktuationen von Gesamt- bzw. Unterbeweglichkeit bewertet nach der unmittelbaren Patientenbeurteilung und den nonmotorischen Parametern Affekt^{Unterbeweglichkeit} (r_s =0,334), Vigilanz^{Gesamtbeweglichkeit} (r_s =0,310) und Zufriedenheit^{Gesamtbeweglichkeit} (r_s =0,371). Auch hier bestanden (wie in anderen Arbeiten [3, 14]) gleichsinnige Zusammenhänge der Symptome, wobei eine schlechtere Beweglichkeit mit einer traurigeren Stimmung, vermehrter Müdigkeit und Unzufriedenheit einherging.

Bei Betrachtung der videobasierten Symptomeinschätzung durch Patient und Arzt ergab sich hingegen kein Anhalt auf einen klinisch relevanten Zusammenhang (r_s <0,3) der non-motorischen und motorischen Symptomschwankungen.

Ebenfalls waren keine klinisch relevanten Zusammenhänge (r_s <0,3) zwischen den Fluktuationen von Überbeweglichkeit und den untersuchten non-motorischen Beschwerden nachweisbar, was - wie bereits diskutiert (s. 6.1) - aufgrund der geringen Fallzahl nur eine begrenzte Aussagekraft hat.

Es ist anzumerken, dass sich bei der Untersuchung auf Kofluktuationen in der GEE-Analyse auch nach Arztrating signifikante, gleichsinnige Zusammenhänge (p≤0,05) der motorischen Fluktuationen von Unter-, Gesamt- und Überbeweglichkeit mit Veränderungen von Affekt, Aufregung, Zufriedenheit und Vigilanz zeigten. Zudem bestand gemäß dem videobasierten Patientenrating eine signifikante Assoziation von

positivem Affekt und Überbeweglichkeit. Diese Zusammenhänge stellten sich jedoch in der Korrelation nach Spearman überwiegen als sehr gering dar (r_s: 0,091 - 0,298), so dass sie als klinisch irrelevant eingeschätzt wurden.

Somit kann anhand der erhobenen Daten angenommen werden, dass im Tagesverlauf keine klinisch relevanten Kofluktuationen der untersuchten motorischen und nichtmotorischen Symptome bestehen. Die moderaten Korrelationen des initialen Patientenratings sind, wie auch in 6.1 diskutiert, am ehesten durch die zeitgleiche Beurteilung von Beweglichkeit und der nicht-motorischen Beschwerden erklärt.

Diese Ergebnisse sind vereinbar mit Befunden anderer Studien. In der bereits zuvor angeführten Arbeit [22] schwankten Motorik und Non-Motorik im Tagesverlauf ebenfalls überwiegend unabhängig voneinander mit 57% bis 74% unabhängigen "ON"/"OFF"-Wechseln der untersuchten psychiatrischen Symptome (Angst, Depressivität, innere Unruhe, Konzentration, Fatigue) und 84% bis 94% unabhängigen Wechseln der autonomen Symptome (Speichelfluss, exzessives Schwitzen, Dranginkontinenz und Schwindel) [22]. Es bestand zwar eine zeitliche Assoziation des motorischen "OFF" mit dem Auftreten von Depression und Angst, jedoch hielten die depressiv-ängstlichen Phasen deutlich länger an als die motorischen "OFF"-Phasen (im Median drei bis vier Stunden versus zwei Stunden) [147].

Andere Arbeiten, die die Veränderung von Affekt, Angst und Beweglichkeit in Abhängigkeit von der Levodopa-Gabe untersuchten, konnten zwar eine Verbesserung von Affekt und Beweglichkeit als Effekt von Levodopa darstellen [34, 121], jedoch verhielten sich Symptomausprägung und zeitliches Auftreten weitgehend unabhängig voneinander [34, 121]. Eine weitere, allerdings lediglich deskriptiv gehaltene Studie [128] benennt ebenfalls ein unabhängiges Vorkommen von Fluktuationen des Affekts, der Angst und der Beweglichkeit von Tag zu Tag.

In Zusammenschau legen die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit nahe, dass die untersuchten non-motorischen Symptome im Tagesverlauf relativ unabhängig von motorischen Symptomen fluktuieren. Mögliche Gründe, wie die multifaktorielle Genese der untersuchten non-motorischen Beschwerden, wurden bereits in 6.1. diskutiert.

6.3 Klinische Merkmale von Patienten mit ausgeprägten Fluktuationen

Unter Einbeziehung sämtlicher Ratings litten alle Patienten unter motorischen und 95,5% (42 Patienten) unter non-motorischen Fluktuationen.

Patienten mit ausgeprägten, motorischen als auch non-motorischen Fluktuationen waren länger erkrankt, jünger bei Erkrankungsbeginn und nahmen höhere Levodopa-Äquivalenzdosen ein als Patienten mit gering ausgeprägten bzw. ohne Fluktuationen.

Für motorische Fluktuationen sind diese Aspekte bereits beschrieben [26, 28]. Interessanterweise scheint diese Patientengruppe (mit längerer Krankheitsdauer, früherem Erkrankungsbeginn und höheren Levodopa-Äquivalenzdosen) ebenfalls häufiger unter ausgeprägten non-motorischen Symptomschwankungen zu leiden. Dabei ist zu beachten, dass in diese Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die anamnestisch unter motorischen Fluktuationen litten.

Insbesondere die Einnahme höherer Levodopa-Äquivalenzdosen bei Patienten mit deutlichen, motorischen Fluktuationen war zu erwarten. Erstaunlicherweise ließ sich dies nur für die Patientengruppe mit ausgeprägten, motorischen Schwankungen nach unmittelbarer Patienteneinschätzung darstellen, für die gerade eine Verzerrung durch eine Mitbewertung non-motorischer Krankheitsaspekte vermutet werden kann. Diesbezüglich ist erwähnenswert, dass ausgeprägte non-motorische Fluktuationen von Vigilanz und Anspannung eine Assoziation mit höheren Levodopa-Äquivalenzdosen aufwiesen. Insbesondere hinsichtlich Vigilanzfluktuationen sind auch direkte Nebenwirkungen von Levodopa zu erwägen (s. u.).

Bezüglich der Erkrankungsdauer waren Patienten mit ausgeprägten motorischen (gemäß aller Ratings) und non-motorischen Fluktuationen (Anspannung, Vigilanz, Zufriedenheit) deutlich länger erkrankt mit einer Krankheitsdauer zwischen 10,1 ± 5,1 und 12,2 ± 6,5 Jahren seit Diagnosestellung im Vergleich zu Patienten mit geringen bzw. ohne Fluktuationen (mit einer Krankheitsdauer zwischen 5,8 ± 6,4 und 7,2 ± 5,4 Jahren). Im Einklang mit anderen Arbeiten [24, 28] stellen non-motorische Phänomen fortgeschrittenem Symptomschwankungen ebenfalls ein im Krankheitsverlauf dar und lassen eine Assoziation von Krankheitsdauer mit einer stärkeren Ausprägung der Fluktuationen erwarten. Nach einer Interview-gestützten Untersuchung treten non-motorische Fluktuationen durchschnittlich 9,8 ± 7,7 Jahre nach Beginn der ersten motorischen Symptome auf [24]. Motorische Fluktuationen entwickeln sich bei 40% der Parkinsonpatienten etwa 4 bis 6 Jahre nach Beginn einer Levodopa-Therapie [116].

Es ist beschrieben, dass Patienten mit jüngerem Alter bei Erkrankungsbeginn im Krankheitsverlauf früher motorische Fluktuationen im Sinne eines Wearing-Offs oder von Dyskinesien entwickeln (bei generell günstigerer Prognose bei langsamerem Einschränkung **Progress** funktionellen gemäß der Hoehn Stadieneinteilung) [148]. Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen (nach allen Ratings) waren bei Symptombeginn zwischen 52,3 ± 8,0 und 53,1 ± 8,7 Jahre alt, während Patienten mit geringeren motorischen Fluktuationen erst mit 59,9 ± 8,1 bis 60,9 ± 8,5 Jahre klinisch erkrankten. Demgegenüber ließ sich bezüglich nonmotorischer Symptomschwankungen lediglich ein signifikanter Altersunterschied in Bezug auf Schwankungen der Vigilanz nachweisen; Patienten mit ausgeprägten Vigilanzfluktuationen erkrankten durchschnittlich mit 53,8 ± 8,3 Jahren versus einem Erkrankungsalter von 59.8 ± 9.3 Jahren bei denjenigen mit geringeren Vigilanzschwankungen. In Hinblick auf das junge Erkrankungsalter, stellt sich die Frage ob diese Patienten ggf. häufiger mit Dopaminagonisten behandelt wurden und die dokumentierten Vigilanzfluktuationen Ausdruck möglicher Nebenwirkungen im Sinne einer exzessiven Tagesmüdigkeit darstellen. Ein Unterschied in der Einnahmehäufigkeit von Dopaminagonisten, zumindest in der aktuellen Medikation, zeigte sich hingegen nicht, wobei die Mehrheit der Patienten (82% entsprechend 36 Patienten) mit Dopaminagonisten behandelt wurde. Vielmehr waren deutlich höhere Levodopa-Äguivalenzdosien mit ausgeprägten Vigilanzfluktuationen assoziiert, was eher für einen dosisabhängigen, dopaminergen Effekt spricht. Im Rahmen weiterer Untersuchungen wäre zudem die Erfassung von Schlaf- und Schlafassoziierten Störungen sinnvoll.

Bezüglich der weiteren untersuchten non-motorischen Parameter ergaben sich keine Unterschiede bezüglich des Alters bei Symptombeginn. Im Vergleich mit der aktuellen Literatur finden sich nur wenige Daten. Eine Arbeit beschreibt eine Assoziation von Fluktuationen des Affekts und jüngerem Erkrankungsalter [27]. Eine Studie an 85 Parkinsonpatienten [28] konnte eine Assoziation von autonomen und sensorischen Fluktuationen und jüngerem Erkrankungsalter finden, wohingegen Patienten mit psychiatrischen Fluktuationen sich lediglich in einer höheren Levodopa-Äquivalenzdosis von Patienten ohne Fluktuationen unterschieden.

Bei Betrachtung der hier erhobenen Ergebnisse muss die geringe Fallzahl, insbesondere in den Patientengruppen mit ausgeprägten Fluktuationen für Affekt (5 Patienten), Aufregung (6 Patienten) und Schmerz (8 Patienten), und die damit einhergehende eingeschränkte Aussagekraft berücksichtigt werden.

Auf die Frage einer Assoziation von Depressivität mit Fluktuationen des Affekts ergaben sich aus unseren Daten (unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl) keine Unterschiede im BDI zwischen Patienten mit ausgeprägten versus geringen bzw. fehlenden Schwankungen des Affekts.

Zusammengefasst zeigten sich für Patienten mit ausgeprägten motorischen und nonmotorischen Symptomen (hier vor allem Vigilanz, Anspannung und Zufriedenheit
betreffend) ähnliche Profile im Sinne eines längeren Krankheitsverlaufs, einem jüngeren
Alter bei Erkrankungsbeginn und der Einnahme von höheren LevodopaÄquivalenzdosen im Vergleich zu Patienten mit geringen Fluktuationen. Dem könnten
krankheitsspezifische Aspekte wie auch dopaminerge Nebenwirkungen zugrunde
liegen.

Zur weiteren Charakterisierung und ggf. Detektion von Risikofaktoren für die Entwicklung non-motorischer Fluktuationen wäre zukünftig eine Untersuchung größerer Patientengruppen, die primär unter non-motorischen Fluktuationen leiden (und nicht zwingend unter motorischen Fluktuationen) sinnvoll, vergleichend zu Patienten mit motorischen und gemischten Wirkschwankungen bzw. ohne Fluktuationen. Unter Berücksichtigung der hier erhobenen Daten und früherer Ergebnisse [24] ist jedoch anzunehmen, dass die meisten Patienten mit non-motorischen Fluktuationen bereits motorische Wirkschwankungen zeigen, da es sich um ein Phänomen im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf handelt.

Ein weiterer, interessanter Aspekt wäre hierbei ebenfalls die Erkennung verschiedener Phänotypen unter Berücksichtigung unterschiedlicher Formen der motorischen und non-motorischen Fluktuationen. Aktuell gibt es einige Bestrebungen zur Phänotypisierung nicht nur der motorischen (über die klassische Einteilung von Äquivalenz-, Rigid-akinetischer-, und Tremordominanz-Typ hinausgehend) sondern auch der non-motorischen Symptompräsentation in klinische Subtypen und Detektion möglicher, damit verbundener prognostischer Faktoren [149]. Im Rahmen einer solchen

Untersuchung könnten ggf. bestimmte Subtypen identifiziert werden, die zu Fluktuationen bestimmter Symptome neigen oder nicht.

6.4 Limitationen und Ausblick

In dieser Arbeit wurden im Gegensatz zu vorangegangenen Studien zeitliche Korrelationen motorischer und non-motorischer Fluktuationen unabhängig von den Extremen motorisches "ON" versus motorisches "OFF" untersucht. Durch die 'graduelle' Symptombetrachtung bestand hierbei die Möglichkeit, auch subtile Veränderungen zu erfassen, welche durch die dichotome Einteilung in motorisches "ON" versus "OFF" oder non-motorisches Symptom "vorhanden" versus "fehlend" entgehen könnten.

Natürlich muss beachtet werden, dass die vorliegende Studie auf einer relativ kleinen Patientengruppe (n = 44) basiert. Insbesondere bei der Charakterisierung von Patienten mit bzw. ohne ausgeprägte Fluktuationen und bei der Betrachtung von Überbeweglichkeit ist die Aussagekraft der Daten daher begrenzt.

muss berücksichtigt werden, dass es sich den untersuchten um Patienten handelte Studienteilnehmern mit einer leichten bis mäßigen Krankheitsschwere (Hoehn und Yahr Stadium im Mittel bei 2,7 ± 0,7) und moderat ausgeprägten Fluktuationen (das Schwankungsausmaß der motorischen und nonmotorischen Symptome betrug im Verlauf der gesamten Maßnahme im Mittel zwischen 31% bis 44%). Diesbezüglich wären weiterführende Untersuchungen von Patienten mit schweren Fluktuationen von Interesse.

Zudem wurden in diese Studie primär Patienten mit motorischen Fluktuationen eingeschlossen worden, wobei 95,5% (entsprechend 42) der Patienten ebenfalls unter Fluktuationen der untersuchten non-motorischen Symptome litten.

Aufgrund der Vielzahl von Tests wurde in dieser Arbeit keine p-wert-Korrektur durchgeführt. Diese Vorgehensweise entspricht dem explorativen Charakters der Arbeit, bei dem ein Ziel war, möglicherweise vorhandene Korrelationen der Symptomanteile mit hoher Wahrscheinlichkeit zu detektieren (umso relevanter erscheint das Ergebnis des weitgehenden Ausbleibens derartiger Zusammenhänge). Die Festlegung einer Relevanz der untersuchten Korrelationen ab einem absoluten Wert von $r_s \ge 0.3$ wurde aufgrund der Annahme klinisch nicht bedeutsamer Zusammenhänge bei geringeren Korrelationskoeffizienten gewählt.

Auch ist anzumerken. dass keine allgemein gültige Definition für ,Symptomschwankungen^e existiert. In dieser Arbeit wurde ab einem Schwankungsumfang von 20% von relevanten Fluktuation ausgegangen. In bisherigen Arbeiten wurden unterschiedliche Kriterien genutzt, wie z. B. ein Schwankungsausmaß von 10% [3] oder ein Vergleich des Schwankungsausmaßes (in diesem Fall des Affekts) mit Tagebucheinträgen einer Kontrollgruppe [128]. In zuletzt genanntem Beispiel konnte zwar ein signifikant geringeres Schwankungsausmaß bei Gesunden festgestellt werden, einen genauen Grenzwert legten die Kollegen jedoch nicht fest [128]. Bei dichotomer Symptomerfassung wurde der Wechsel zwischen den Zuständen "ON" versus "OFF" bzw. "Symptom vorhanden" versus "Symptom fehlend" als Fluktuation festgehalten [22].

Eine Stärke dieser Studie ist die verblindete Untersuchung mit Einbeziehung von Daten einer Patienten- und Arzt-gestützten Symptomeinschätzung. Trotz fehlender Bewertungsmöglichkeiten einzelner Symptome wie etwa Stimmklang oder Rigor erscheint der "Verblindungaspekt" in den verstummten Videoaufnahmen als vorteilhaft.

In Hinblick auf die Ratinginstrumente ist, insbesondere zur Erfassung der Dynamik nonmotorischer und motorischer Symptome eine graduelle Symptomerfassung sinnvoll.
Hier wäre eine Vereinheitlichung der Skalen günstig, zum Beispiel durch Dokumentation
von Non-Motorik und Motorik mittels visueller Analogskalen. Die VAS-basierte
Erfassung motorischer und non-motorischer Symptome wurde bereits in anderen
Arbeiten [3, 21, 34] etabliert. In dieser Arbeit erfolgte die Erfassung der motorischen
Symptome mittels Ordinalskala in Anlehnung an die Symptomdokumentation während
der Videoaufnahmen im Rahmen der AV-Parkinson.

Zur besseren Erfassung hochfrequenter Fluktuationen und ggf. Untersuchung der Symptomprofile in Abhängigkeit der Tageszeit wäre eine höherfrequente Symptomerfassung (z. B. stündlich oder halbstündlich) erstrebenswert.

Perspektivisch stehen für weiterführende Studien (zumindest zur Erfassung der motorischen Beschwerden) seit kurzem tragbare Messgeräte [150] zur Verfügung, welche kontinuierlich Beweglichkeit, Tremorausprägung und Ausmaß der Gangstörung erfassen sollen. Dies bietet theoretisch die Möglichkeit zur objektiven Messung der Beweglichkeit und Detektion motorischer Fluktuationen, die zu den weiterhin über

Tagebucheinträge zu erfassenden non-motorischen Symptomprofilen undschwankungen in Beziehung gesetzt werden könnten.

6.5 Bedeutung für die klinische Praxis

Zusammenfassend ergab sich in dieser Studie kein Anhalt auf einen klinisch relevanten Zusammenhang der Ausprägung bzw. der Veränderung von motorischen und nonmotorischen Symptomen im Tagesverlauf. Die moderaten Korrelationen der nonmotorischen Schwankungen von Affekt, Vigilanz und Zufriedenheit mit den motorischen Fluktuationen nach initialer Patienteneinschätzung sind mutmaßlich durch den Einfluss non-motorischer Zustände auf die motorische Bewertung erklärt. Für den Alltag suggeriert dieses Ergebnis eine höhere Notwendigkeit zur dezidierten Erfassung unterschiedlicher Symptome durch den Behandler.

Die Effektivität unterschiedlicher Therapiestrategien zur Behandlung non-motorischer Fluktuationen wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Anhand der hier erhobenen Ergebnisse könnte gemutmaßt werden, dass Patienten eher von einer (soweit verfügbar) spezifischen Therapie non-motorischer Symptome profitieren als von einer alleinigen Anpassung der dopaminergen Therapie. Natürlich ist unter Berücksichtigung vorangehender Forschungsergebnisse [3, 14, 22] – aber auch eine partielle Wirkung dopaminerger Stimulation auf non-motorische Symptome wahrscheinlich.

Des Weiteren waren ausgeprägte non-motorische Fluktuationen (Anspannung, Vigilanz, Zufriedenheit) wie motorische Fluktuationen mit einer längeren Erkrankungsdauer, einem jüngeren Alter bei Erkrankungsbeginn und der Einnahme von höheren Levodopa-Dosen assoziiert sind. Nahezu alle Patienten (42 Patienten entsprechend 95,5%), die motorische Fluktuationen zeigten, litten auch unter non-motorischen Fluktuationen. Daher ist das das gezielte Erfragen von Fluktuationen insbesondere bei Patientengruppen, die eines der genannten Charakteristika zeigen, sinnvoll.

7 Abkürzungsverzeichnis

iPS

AV-Parkinson - Ambulante videounterstützte Parkinsonversorgung

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

BDI - Beck-Depressions-Inventar

DBMS - Datenbank-Managementsystem

FTP - File Transfer Protocol

GEE - Generalized-Estimating-Equation-Analyse iLBD - Inzidentelle Lewy-Körperchen-Erkrankung

inzidentelle Lewy Norperenen Entrank

MMST - Mini-Mental-Status-Test

MPTP - 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

MS - Motor symptoms

MVB Koblenz - Medizinische Videobeobachtung Koblenz

NMS - Non-motor symptoms

NMSS - Non-Motor Symptoms Scale

 r_{s} - Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

SCOPA - Scales for outcomes in Parkinson's Disease

UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UPDRS III - Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III

VAS - Visuelle Analogskala

VPN - Virtual Private Network

8 Literaturverzeichnis

- 1. Fox, S.H. and A.E. Lang, *Levodopa-related motor complications--phenomenology.* Mov Disord, 2008. **23 Suppl 3**: p. S509-14.
- 2. Gallagher, D.A., A.J. Lees, and A. Schrag, What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? Mov Disord, 2010. **25**(15): p. 2493-500.
- 3. Storch, A., C.B. Schneider, M. Wolz, Y. Sturwald, A. Nebe, P. Odin, A. Mahler, G. Fuchs, W.H. Jost, K.R. Chaudhuri, R. Koch, H. Reichmann, and G. Ebersbach, *Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications*. Neurology, 2013. **80**(9): p. 800-9.
- 4. Khoo, T.K., A.J. Yarnall, G.W. Duncan, S. Coleman, J.T. O'Brien, D.J. Brooks, R.A. Barker, and D.J. Burn, *The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease*. Neurology, 2013. **80**(3): p. 276-81.
- 5. Hughes, A.J., S.E. Daniel, L. Kilford, and A.J. Lees, *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(3): p. 181-4.
- 6. Gibb, W.R. and A.J. Lees, *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(6): p. 745-52.
- 7. Eggert, K., W. Oertel, H. Reichmann, G. Arnold, H. Bass, D. Berg, G. Deuschl, R. Dodel, T. Gasser, M. Gerlach, G. Höglinger, W. Jost, M. Mehdorn, M. Müngersdorf, W. Poewe, P. Reuther, P. Riederer, J. Schulz, S. Spieker, A. Storch, K. Tatsch, C. Trenkwalder, and D. Waldvogel, *Leitlinien: Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie*. 2012, AWMF online. p. 1-69.
- 8. Tolosa, E., C. Gaig, J. Santamaria, and Y. Compta, *Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease.* Neurology, 2009. **72**(7 Suppl): p. S12-20.
- 9. Postuma, R.B., D. Aarsland, P. Barone, D.J. Burn, C.H. Hawkes, W. Oertel, and T. Ziemssen, *Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease.* Mov Disord, 2012. **27**(5): p. 617-26.
- 10. Hely, M.A., J.G. Morris, W.G. Reid, and R. Trafficante, *Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years.* Mov Disord, 2005. **20**(2): p. 190-9
- 11. Hely, M.A., W.G. Reid, M.A. Adena, G.M. Halliday, and J.G. Morris, *The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years.* Mov Disord, 2008. **23**(6): p. 837-44.
- 12. Raudino, F., Non motor off in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand, 2001. 104(5): p. 312-5.
- 13. Riley, D.E. and A.E. Lang, *The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease.* Neurology, 1993. **43**(8): p. 1459-64.
- 14. Storch, A., C.B. Schneider, L. Klingelhofer, P. Odin, G. Fuchs, W.H. Jost, P. Martinez-Martin, R. Koch, H. Reichmann, K.R. Chaudhuri, P.D.s.g. NoMoFlu, and G. Ebersbach, *Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)*. J Neural Transm (Vienna), 2015. **122**(12): p. 1673-84.
- 15. Siemers, E.R., A. Shekhar, K. Quaid, and H. Dickson, *Anxiety and motor performance in Parkinson's disease.* Mov Disord, 1993. **8**(4): p. 501-6.
- 16. Cantello, R., M. Gilli, A. Riccio, and B. Bergamasco, *Mood changes associated with "end-of-dose deterioration" in Parkinson's disease: a controlled study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1986. **49**(10): p. 1182-90.
- 17. Menza, M.A., J. Sage, E. Marshall, R. Cody, and R. Duvoisin, *Mood changes and "on-off"* phenomena in Parkinson's disease. Mov Disord, 1990. **5**(2): p. 148-51.

- 18. Nissenbaum, H., N.P. Quinn, R.G. Brown, B. Toone, A.M. Gotham, and C.D. Marsden, *Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease*. Psychol Med, 1987. **17**(4): p. 899-904.
- 19. Friedenberg, D.L. and J.L. Cummings, *Parkinson's disease, depression, and the on-off phenomenon*. Psychosomatics, 1989. **30**(1): p. 94-9.
- 20. Hardie, R.J., A.J. Lees, and G.M. Stern, *On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study.* Brain, 1984. **107 (Pt 2)**: p. 487-506.
- 21. Nebe, A. and G. Ebersbach, *Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease.* Mov Disord, 2009. **24**(8): p. 1233-7.
- 22. Ossig, C., D. Sippel, M. Fauser, F. Gandor, W.H. Jost, G. Ebersbach, and A. Storch, *Assessment of Non-Motor Fluctuations Using a Diary in Advanced Parkinson's disease*. J Parkinsons Dis, 2016.
- 23. Barone, P., A. Antonini, C. Colosimo, R. Marconi, L. Morgante, T.P. Avarello, E. Bottacchi, A. Cannas, G. Ceravolo, R. Ceravolo, G. Cicarelli, R.M. Gaglio, R.M. Giglia, F. Iemolo, M. Manfredi, G. Meco, A. Nicoletti, M. Pederzoli, A. Petrone, A. Pisani, F.E. Pontieri, R. Quatrale, S. Ramat, R. Scala, G. Volpe, S. Zappulla, A.R. Bentivoglio, F. Stocchi, G. Trianni, P.D. Dotto, and P.s. group, *The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease.* Mov Disord, 2009. **24**(11): p. 1641-9.
- 24. Brun, L., R. Lefaucheur, D. Fetter, S. Derrey, A. Borden, D. Wallon, B. Bourre, and D. Maltete, Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: prevalence, characteristics and management in a large cohort of parkinsonian outpatients. Clin Neurol Neurosurg, 2014. **127**: p. 93-6.
- 25. Witjas, T., E. Kaphan, J.P. Azulay, O. Blin, M. Ceccaldi, J. Pouget, M. Poncet, and A.A. Cherif, Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. Neurology, 2002. **59**(3): p. 408-413.
- 26. Denny, A.P. and M. Behari, *Motor fluctuations in Parkinson's disease.* J Neurol Sci, 1999. **165**(1): p. 18-23.
- 27. Racette, B.A., J.M. Hartlein, T. Hershey, J.W. Mink, J.S. Perlmutter, and K.J. Black, *Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002. **14**(4): p. 438-42.
- 28. Gunal, D.I., K. Nurichalichi, N. Tuncer, N. Bekiroglu, and S. Aktan, *The clinical profile of nonmotor fluctuations in Parkinson's disease patients*. Can J Neurol Sci, 2002. **29**(1): p. 61-4.
- 29. Martinez-Martin, P., A.H. Schapira, F. Stocchi, K. Sethi, P. Odin, G. MacPhee, R.G. Brown, Y. Naidu, L. Clayton, K. Abe, Y. Tsuboi, D. MacMahon, P. Barone, M. Rabey, U. Bonuccelli, A. Forbes, K. Breen, S. Tluk, C.W. Olanow, S. Thomas, D. Rye, A. Hand, A.J. Williams, W. Ondo, and K.R. Chaudhuri, *Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients*. Mov Disord, 2007. **22**(11): p. 1623-9.
- 30. Bernal-Pacheco, O., N. Limotai, C.L. Go, and H.H. Fernandez, *Nonmotor Manifestations in Parkinson Disease*. The Neurologist, 2012. **18**(1): p. 1-16.
- 31. Buck, P.O., H. Trautman, and J. Clark, *Scales for assessing nonmotor symptom severity changes in Parkinson's disease patients with symptom fluctuations.* Int J Neurosci, 2010. **120**(8): p. 523-30.
- 32. Stacy, M., A. Bowron, M. Guttman, R. Hauser, K. Hughes, J.P. Larsen, P. LeWitt, W. Oertel, N. Quinn, K. Sethi, and F. Stocchi, *Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment*. Mov Disord, 2005. **20**(6): p. 726-33.
- 33. Hauser, R.A., J. Friedlander, T.A. Zesiewicz, C.H. Adler, L.C. Seeberger, C.F. O'Brien, E.S. Molho, and S.A. Factor, *A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia*. Clin Neuropharmacol, 2000. **23**(2): p. 75-81.
- 34. Kulisevsky, J., B. Pascual-Sedano, M. Barbanoj, A. Gironell, J. Pagonabarraga, and C. Garcia-Sanchez, *Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: A double-blind study.* Mov Disord, 2007. **22**(1): p. 62-7.

- de Lau, L.M. and M.M. Breteler, *Epidemiology of Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2006. **5**(6): p. 525-35.
- 36. Fritsch, T., K.A. Smyth, M.S. Wallendal, T. Hyde, G. Leo, and D.S. Geldmacher, *Parkinson disease:* research update and clinical management. South Med J, 2012. **105**(12): p. 650-6.
- 37. von Campenhausen, S., B. Bornschein, R. Wick, K. Botzel, C. Sampaio, W. Poewe, W. Oertel, U. Siebert, K. Berger, and R. Dodel, *Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe*. Eur Neuropsychopharmacol, 2005. **15**(4): p. 473-90.
- de Rijk, M.C., C. Tzourio, M.M. Breteler, J.F. Dartigues, L. Amaducci, S. Lopez-Pousa, J.M. Manubens-Bertran, A. Alperovitch, and W.A. Rocca, *Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(1): p. 10-5.
- 39. Fahn, S., Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Ann N Y Acad Sci, 2003. **991**: p. 1-14.
- 40. Gustavsson, A., M. Svensson, F. Jacobi, C. Allgulander, J. Alonso, E. Beghi, R. Dodel, M. Ekman, C. Faravelli, L. Fratiglioni, B. Gannon, D.H. Jones, P. Jennum, A. Jordanova, L. Jonsson, K. Karampampa, M. Knapp, G. Kobelt, T. Kurth, R. Lieb, M. Linde, C. Ljungcrantz, A. Maercker, B. Melin, M. Moscarelli, A. Musayev, F. Norwood, M. Preisig, M. Pugliatti, J. Rehm, L. Salvador-Carulla, B. Schlehofer, R. Simon, H.C. Steinhausen, L.J. Stovner, J.M. Vallat, P. Van den Bergh, J. van Os, P. Vos, W. Xu, H.U. Wittchen, B. Jonsson, J. Olesen, and C.D. Group, Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol, 2011. 21(10): p. 718-79.
- 41. Dorsey, E.R., R. Constantinescu, J.P. Thompson, K.M. Biglan, R.G. Holloway, K. Kieburtz, F.J. Marshall, B.M. Ravina, G. Schifitto, A. Siderowf, and C.M. Tanner, *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030.* Neurology, 2007. **68**(5): p. 384-6.
- 42. Lang, A.E. and A.M. Lozano, *Parkinson's disease. First of two parts.* N Engl J Med, 1998. **339**(15): p. 1044-53.
- 43. Scatton, B., F. Javoy-Agid, L. Rouquier, B. Dubois, and Y. Agid, *Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease.* Brain Res, 1983. **275**(2): p. 321-8.
- 44. Fronczek, R., S. Overeem, S.Y. Lee, I.M. Hegeman, J. van Pelt, S.G. van Duinen, G.J. Lammers, and D.F. Swaab, *Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease*. Brain, 2007. **130**(Pt 6): p. 1577-85.
- 45. Jellinger, K.A., *Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway.* Mol Chem Neuropathol, 1991. **14**(3): p. 153-97.
- 46. Dardiotis, E., G. Xiromerisiou, C. Hadjichristodoulou, A.M. Tsatsakis, M.F. Wilks, and G.M. Hadjigeorgiou, *The interplay between environmental and genetic factors in Parkinson's disease susceptibility: the evidence for pesticides.* Toxicology, 2013. **307**: p. 17-23.
- 47. Braak, H., K. Del Tredici, U. Rub, R.A. de Vos, E.N. Jansen Steur, and E. Braak, *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(2): p. 197-211.
- 48. Del Tredici, K. and H. Braak, *Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease*. Mov Disord, 2012. **27**(5): p. 597-607.
- 49. Pollanen, M.S., D.W. Dickson, and C. Bergeron, *Pathology and biology of the Lewy body*. J Neuropathol Exp Neurol, 1993. **52**(3): p. 183-91.
- 50. Lewy, F.H., *Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie.* Handbuch der Neurologie. Vol. Band 3. 1912, Berlin: Springer. pp 920–933.
- 51. Olanow, C.W., D.P. Perl, G.N. DeMartino, and K.S.P. McNaught, *Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis*. The Lancet Neurology, 2004. **3**(8): p. 496-503.
- 52. Benskey, M.J., R.G. Perez, and F.P. Manfredsson, *The contribution of alpha synuclein to neuronal survival and function Implications for Parkinson's disease*. J Neurochem, 2016. **137**(3): p. 331-59.
- 53. Recasens, A. and B. Dehay, *Alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease*. Front Neuroanat, 2014. **8**: p. 159.

- 54. Parkkinen, L., T. Kauppinen, T. Pirttila, J.M. Autere, and I. Alafuzoff, *Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia*. Ann Neurol, 2005. **57**(1): p. 82-91.
- 55. Parkkinen, L., T. Pirttila, and I. Alafuzoff, *Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance.* Acta Neuropathol, 2008. **115**(4): p. 399-407.
- 56. Jellinger, K.A., *Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain.* J Neural Transm, 2004. **111**(10-11): p. 1219-35.
- 57. Jellinger, K.A., *A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain.* Acta Neuropathol, 2008. **116**(1): p. 1-16.
- 58. Dickson, D.W., H. Fujishiro, A. DelleDonne, J. Menke, Z. Ahmed, K.J. Klos, K.A. Josephs, R. Frigerio, M. Burnett, J.E. Parisi, and J.E. Ahlskog, *Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease*. Acta Neuropathol, 2008. **115**(4): p. 437-44.
- 59. Beach, T.G., C.H. Adler, L.I. Sue, L. Vedders, L. Lue, C.L. White lii, H. Akiyama, J.N. Caviness, H.A. Shill, M.N. Sabbagh, D.G. Walker, and C. Arizona Parkinson's Disease, *Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders*. Acta Neuropathol, 2010. **119**(6): p. 689-702.
- 60. Bloch, A., A. Probst, H. Bissig, H. Adams, and M. Tolnay, *Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects*.

 Neuropathol Appl Neurobiol, 2006. **32**(3): p. 284-95.
- 61. Braak, H., R.A. de Vos, J. Bohl, and K. Del Tredici, *Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology.* Neurosci Lett, 2006. **396**(1): p. 67-72.
- 62. Gold, A., Z.T. Turkalp, and D.G. Munoz, *Enteric alpha-synuclein expression is increased in Parkinson's disease but not Alzheimer's disease.* Mov Disord, 2013. **28**(2): p. 237-40.
- 63. Orimo, S., A. Takahashi, T. Uchihara, F. Mori, A. Kakita, K. Wakabayashi, and H. Takahashi, Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. Brain Pathol, 2007. **17**(1): p. 24-30.
- 64. Wakabayashi, K. and H. Takahashi, *The intermediolateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease*. Acta Neuropathol, 1997. **94**(3): p. 287-9.
- 65. Cersosimo, M.G. and E.E. Benarroch, *Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers.* J Neurol Sci, 2012. **313**(1-2): p. 57-63.
- 66. Hawkes, C.H., K. Del Tredici, and H. Braak, *Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis.* Neuropathol Appl Neurobiol, 2007. **33**(6): p. 599-614.
- 67. Trepel, M., Neuroanatomie Struktur und Funktion. 5 ed. 2012, München: Elsevier GmbH. p. 204.
- 68. Alexander, G.E. and M.D. Crutcher, *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing.* Trends Neurosci, 1990. **13**(7): p. 266-71.
- 69. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.* Annu Rev Neurosci, 1986. **9**: p. 357-81.
- 70. Gerfen, C.R., *The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia*. Annu Rev Neurosci, 1992. **15**: p. 285-320.
- 71. DeLong, M.R., *Primate models of movement disorders of basal ganglia origin.* Trends Neurosci, 1990. **13**(7): p. 281-5.
- 72. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity.* Brain, 1991. **114 (Pt 5)**: p. 2283-301.
- 73. Hikosaka, O., Y. Takikawa, and R. Kawagoe, *Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements.* Physiol Rev, 2000. **80**(3): p. 953-78.
- 74. Cummings, J.L., *Frontal-subcortical circuits and human behavior*. Arch Neurol, 1993. **50**(8): p. 873-80.
- 75. Wolters, E., *Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease.* Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15 Suppl 3**: p. S6-12.
- 76. Kalaitzakis, M.E., S.M. Gentleman, and R.K. Pearce, *Disturbed sleep in Parkinson's disease:* anatomical and pathological correlates. Neuropathol Appl Neurobiol, 2013. **39**(6): p. 644-53.

- 77. Chaudhuri, K.R., D.G. Healy, and A.H.V. Schapira, *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management.* The Lancet Neurology, 2006. **5**(3): p. 235-245.
- 78. Del Tredici, K. and W.H. Jost, [Gastrointestinal dysfunction in idiopathic Parkinson's disease]. Nervenarzt, 2012. **83**(10): p. 1282-91.
- 79. Wasner, G. and G. Deuschl, *Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella.* Nat Rev Neurol, 2012. **8**(5): p. 284-94.
- 80. Ford, B., *Pain in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2010. **25 Suppl 1**: p. S98-103.
- 81. Goetz, C.G., C.M. Tanner, M. Levy, R.S. Wilson, and D.C. Garron, *Pain in Parkinson's disease*. Mov Disord, 1986. **1**(1): p. 45-9.
- 82. Conte, A., N. Khan, G. Defazio, J.C. Rothwell, and A. Berardelli, *Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease*. Nat Rev Neurol, 2013. **9**(12): p. 687-97.
- 83. Cury, R.G., R. Galhardoni, E.T. Fonoff, S. Perez Lloret, M.G. Dos Santos Ghilardi, E.R. Barbosa, M.J. Teixeira, and D. Ciampi de Andrade, *Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms.* Eur J Pain, 2015.
- 84. Reichling, D.B. and J.D. Levine, *Pain and death: neurodegenerative disease mechanisms in the nociceptor*. Ann Neurol, 2011. **69**(1): p. 13-21.
- 85. Cummings, J.L., *Depression and Parkinson's disease: a review*. Am J Psychiatry, 1992. **149**(4): p. 443-54
- 86. Gallagher, D.A. and A. Schrag, *Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease.* Neurobiol Dis, 2012. **46**(3): p. 581-9.
- 87. Remy, P., M. Doder, A. Lees, N. Turjanski, and D. Brooks, *Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system.* Brain, 2005. **128**(Pt 6): p. 1314-22.
- 88. Ondo, W.G., K. Dat Vuong, H. Khan, F. Atassi, C. Kwak, and J. Jankovic, *Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease*. Neurology, 2001. **57**(8): p. 1392-6.
- 89. Monaca, C., A. Duhamel, J.M. Jacquesson, C. Ozsancak, A. Destee, J.D. Guieu, L. Defebvre, and P. Derambure, *Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study.* Sleep Med, 2006. **7**(5): p. 448-53.
- 90. Tandberg, E., J.P. Larsen, and K. Karlsen, *Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study.* Mov Disord, 1999. **14**(6): p. 922-7.
- 91. Factor, S.A., T. McAlarney, J.R. Sanchez-Ramos, and W.J. Weiner, *Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease.* Mov Disord, 1990. **5**(4): p. 280-5.
- 92. Hobson, D.E., A.E. Lang, W.R. Martin, A. Razmy, J. Rivest, and J. Fleming, *Excessive daytime* sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. JAMA, 2002. **287**(4): p. 455-63.
- 93. Arnulf, I. and S. Leu-Semenescu, *Sleepiness in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15 Suppl 3**: p. S101-4.
- 94. Schrempf, W., M.D. Brandt, A. Storch, and H. Reichmann, *Sleep disorders in Parkinson's disease*. J Parkinsons Dis, 2014. **4**(2): p. 211-21.
- 95. Belaid, H., J. Adrien, E. Laffrat, D. Tande, C. Karachi, D. Grabli, I. Arnulf, S.D. Clark, X. Drouot, E.C. Hirsch, and C. Francois, *Sleep disorders in Parkinsonian macaques: effects of L-dopa treatment and pedunculopontine nucleus lesion.* J Neurosci, 2014. **34**(27): p. 9124-33.
- 96. Tavora, D.G., V.M. de Bruin, R. Lopes Gama, E.M. Lopes, I.F. Jorge, and P.F. de Bruin, *The nature of excessive sleepiness and sudden sleep onset in Parkinsons disease*. Sleep Sci, 2014. **7**(1): p. 13-8.
- 97. Bliwise, D.L., L.M. Trotti, A.G. Wilson, S.A. Greer, C. Wood-Siverio, J.J. Juncos, S.A. Factor, A. Freeman, and D.B. Rye, *Daytime alertness in Parkinson's disease: potentially dose-dependent, divergent effects by drug class.* Mov Disord, 2012. **27**(9): p. 1118-24.
- 98. Monti, J.M., M. Hawkins, H. Jantos, L. Dangelo, and M. Fernandez, *Biphasic Effects of Dopamine D-2 Receptor Agonists on Sleep and Wakefulness in the Rat.* Psychopharmacology, 1988. **95**(3): p. 395-400.

- 99. Hyacinthe, C., Q. Barraud, F. Tison, E. Bezard, and I. Ghorayeb, *D1 receptor agonist improves sleep-wake parameters in experimental parkinsonism.* Neurobiol Dis, 2014. **63**: p. 20-4.
- 100. Schwarz, J. and A. Storch, *Parkinson-Syndrome Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. 1 ed. 2007, Stuttgart: Kohlhammer. 51.
- 101. Shahed, J. and J. Jankovic, *Motor symptoms in Parkinson's disease*. Handb Clin Neurol, 2007. **83**: p. 329-42.
- 102. Hufschmidt, A., A.H. Lücking, and A. Rauer, *Neurologie compact. Für Klinik und Praxis.* 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. pp. 287-297.
- 103. Jankovic, J., *Parkinson's disease: clinical features and diagnosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(4): p. 368-76.
- 104. Broussolle, E., P. Krack, S. Thobois, J. Xie-Brustolin, P. Pollak, and C.G. Goetz, *Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity*. Mov Disord, 2007. **22**(7): p. 909-14.
- 105. Gelb, D.J., E. Oliver, and S. Gilman, *Diagnostic criteria for Parkinson disease*. Arch Neurol, 1999. **56**(1): p. 33-9.
- 106. Fahn, S., R. Elton, and U.D. Committee, *The Unified Parkinson's Disease Rating scale*. Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. Recent developments in Parkinson's disease. 153–163, 293–304. 1987, Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information;.
- 107. Parkinson, J., *An essay on the shaking palsy. 1817.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002. **14**(2): p. 223-36; discussion 222.
- 108. Chaudhuri, K.R., P. Odin, A. Antonini, and P. Martinez-Martin, *Parkinson's disease: the non-motor issues.* Parkinsonism Relat Disord, 2011. **17**(10): p. 717-23.
- 109. Chaudhuri, K.R., C. Prieto-Jurcynska, Y. Naidu, T. Mitra, B. Frades-Payo, S. Tluk, A. Ruessmann, P. Odin, G. Macphee, F. Stocchi, W. Ondo, K. Sethi, A.H. Schapira, J.C. Martinez Castrillo, and P. Martinez-Martin, *The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire*. Mov Disord, 2010. **25**(6): p. 704-9.
- 110. Shulman, L.M., R.L. Taback, A.A. Rabinstein, and W.J. Weiner, *Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2002. **8**(3): p. 193-7.
- 111. Martinez-Martin, P., C. Rodriguez-Blazquez, M.M. Kurtis, K.R. Chaudhuri, and N.V. Group, *The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2011. **26**(3): p. 399-406.
- 112. Muller, B., J. Assmus, K. Herlofson, J.P. Larsen, and O.B. Tysnes, *Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2013.
- 113. O'Sullivan, S.S., D.R. Williams, D.A. Gallagher, L.A. Massey, L. Silveira-Moriyama, and A.J. Lees, Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. Mov Disord, 2008. **23**(1): p. 101-6.
- 114. Gaenslen, A., I. Swid, I. Liepelt-Scarfone, J. Godau, and D. Berg, *The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease.* Mov Disord, 2011. **26**(4): p. 653-8.
- 115. Muller, T., *Dopaminergic substitution in Parkinson's disease.* Expert Opin Pharmacother, 2002. **3**(10): p. 1393-403.
- 116. Ahlskog, J.E. and M.D. Muenter, *Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature.* Mov Disord, 2001. **16**(3): p. 448-58.
- 117. Thanvi, B.R. and T.C. Lo, Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. Postgrad Med J, 2004. **80**(946): p. 452-8.
- 118. Marsden, C.D. and J.D. Parkes, "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. Lancet, 1976. **1**(7954): p. 292-6.
- 119. Miyawaki, E., K. Lyons, R. Pahwa, A.I. Troster, J. Hubble, D. Smith, K. Busenbark, D. McGuire, D. Michalek, and W.C. Koller, *Motor complications of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease*. Clin Neuropharmacol, 1997. **20**(6): p. 523-30.

- 120. Chaudhuri, K.R., A. Rizos, and K.D. Sethi, *Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery?* J Neural Transm, 2013. **120**(9): p. 1305-20.
- 121. Maricle, R.A., J.G. Nutt, R.J. Valentine, and J.H. Carter, *Dose-response relationship of levodopa* with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology, 1995. **45**(9): p. 1757-60.
- 122. Maricle, R.A., J.G. Nutt, and J.H. Carter, *Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings.* Mov Disord, 1995. **10**(3): p. 329-32.
- 123. Maricle, R.A., R.J. Valentine, J. Carter, and J.G. Nutt, *Mood response to levodopa infusion in early Parkinson's disease*. Neurology, 1998. **50**(6): p. 1890-2.
- 124. Tinazzi, M., C. Del Vesco, E. Fincati, S. Ottaviani, N. Smania, G. Moretto, A. Fiaschi, D. Martino, and G. Defazio, *Pain and motor complications in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(7): p. 822-5.
- 125. Negre-Pages, L., W. Regragui, D. Bouhassira, H. Grandjean, O. Rascol, and P.S.G. DoPaMi, *Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey.* Mov Disord, 2008. **23**(10): p. 1361-9.
- 126. Quinn, N.P., W.C. Koller, A.E. Lang, and C.D. Marsden, *Painful Parkinson's disease*. Lancet, 1986. **1**(8494): p. 1366-9.
- 127. Tholfsen, L.K., J.P. Larsen, J. Schulz, O.B. Tysnes, and M.D. Gjerstad, *Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease*. Neurology, 2015. **85**(2): p. 162-8.
- 128. Richard, I.H., S. Frank, M.P. McDermott, H. Wang, A.W. Justus, K.A. LaDonna, and R. Kurlan, *The ups and downs of Parkinson disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations.* Cogn Behav Neurol, 2004. **17**(4): p. 201-7.
- 129. Ehret, R., F. Marzinzik, M. Wahl, and F. Klostermann, *Parkinson-IV-Video-Projekt*, in *Innovative Konzepte im Versorgungsmanagement von ZNS-Patienten*, M.W. Verlagsgesellschaft, Editor. 2010, Amelung, V. E. Bergmann, F. Falkai, P. Hauth, I. Jaleel, E. Meier, U. Reichmann, H. Roth-Sackenheim, C.: Berlin. p. 206.
- 130. Doletschek, C.M., Effektivität der telemedizinischen Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson, in Dissertationen Online FU Berlin. Medizinische Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin: Berlin. p. 83.
- 131. Marzinzik, F., M. Wahl, C.M. Doletschek, C. Jugel, C. Rewitzer, and F. Klostermann, *Evaluation of a telemedical care programme for patients with Parkinson's disease.* J Telemed Telecare, 2012. **18**(6): p. 322-7.
- 132. Marzinzik, F., M. Wahl, and F. Klostermann, *Ambulante videounterstützte Parkinsontherapie*. NeuroTransmitter, 2009. **09/2009**: p. 16-18.
- 133. Seki, M., K. Takahashi, D. Uematsu, B. Mihara, Y. Morita, K. Isozumi, K. Ohta, K. Muramatsu, T. Shirai, S. Nogawa, J. Gotoh, K. Yamaguchi, Y. Tomita, D. Yasutomi, Y. Nihei, S. Iwasawa, and N. Suzuki, *Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: a Japanese multicenter study.* Parkinsonism Relat Disord, 2013. **19**(1): p. 104-8.
- Hughes, A.J., S.E. Daniel, Y. Ben-Shlomo, and A.J. Lees, *The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service*. Brain, 2002. **125**(Pt 4): p. 861-70.
- Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967.* Neurology, 2001. **57**(10 Suppl 3): p. S11-26.
- 136. Schwarz, J. and A. Storch, *Parkinson-Syndrome Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. 1 ed. 2007, Stuttgart: Kohlhammer. 366.
- 137. Beck, A.T., C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, and J. Erbaugh, *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
- 138. Schneider, F. and M. Härter, S3 -Leitlinie/ Nationale VersorgungsLeitlinie: Unipolare Depression. Langfassung. 2015
- 139. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
- 140. Zapotoczky, H.G. and P.K. Fischhof, *Handbuch der Gerontopsychiatrie*. 1996, Springer-Verlag: Wien. p. 545. p. 373.

- 141. *DEGAM-Leitlinie Nr. 12: Demenz*. AWMF Register Nr. 053/021 ed. 2008, Düsseldorf: omikron publishing / DEGAM 2008. 124-128.
- 142. Tomlinson, C.L., R. Stowe, S. Patel, C. Rick, R. Gray, and C.E. Clarke, *Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2010. **25**(15): p. 2649-53.
- 143. Biemer, M. and F. Hampe, *A Mobile Medical Monitoring System: Concept, Design and Deployment.* Proceedings of the International Conference on Mobile Business, 2005: p. 464-71.
- 144. Hauser, R.A., H. Russ, D.A. Haeger, M. Bruguiere-Fontenille, T. Muller, and G.K. Wenning, *Patient evaluation of a home diary to assess duration and severity of dyskinesia in Parkinson disease.*Clin Neuropharmacol, 2006. **29**(6): p. 322-30.
- 145. Bühl, A., *SPSS 14 Einführung in die moderne Datenanalyse*. 10 ed. 2006, München: Pearson Education GmbH. p 342. .
- 146. Swick, T.J., J.H. Friedman, K.R. Chaudhuri, E. Surmann, B. Boroojerdi, K. Moran, L. Ghys, and C. Trenkwalder, *Associations between severity of motor function and nonmotor symptoms in Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER Study.* Eur Neurol, 2014. **71**(3-4): p. 140-7.
- 147. Ossig, C., D. Sippel, M. Fauser, F. Gandor, W.H. Jost, G. Ebersbach, and A. Storch, *Timing and Kinetics of Nonmotor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease*. J Parkinsons Dis, 2017. **7**(2): p. 325-330.
- 148. Sato, K., T. Hatano, K. Yamashiro, M. Kagohashi, K. Nishioka, N. Izawa, H. Mochizuki, N. Hattori, H. Mori, Y. Mizuno, and G. Juntendo Parkinson Study, *Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations.* Mov Disord, 2006. **21**(9): p. 1384-95.
- 149. Marras, C. and K.R. Chaudhuri, *Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes*. Mov Disord, 2016.
- 150. Ossig, C., A. Antonini, C. Buhmann, J. Classen, I. Csoti, B. Falkenburger, M. Schwarz, J. Winkler, and A. Storch, *Wearable sensor-based objective assessment of motor symptoms in Parkinson's disease*. J Neural Transm (Vienna), 2016. **123**(1): p. 57-64.

9 Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Charlotte Christine Juliane Rewitzer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Zusammenhang motorischer und non-motorischer Symptome beim Morbus Parkinson eine Untersuchung an telemedizinisch behandelten Patienten" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (s. "Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

Datum	Unterschrift

Direkt aus der Dissertation hervorgegangene Publikationen liegen nicht vor.

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Publikationsliste

Publiziertes Abstrakt (DPG / AkBoNT Kongress 2017)

Rewitzer C, Schindlbeck K, Maier, A, Klostermann F, Marzinzik F. Rating of motor symptoms in Parkinson's disease – Different perspectives of the neurologist and the patient. Basal Ganglia. Volume 8, May 2017, Page 2.

Nobis L, Schindlbeck K, Ehlen F, Tiedt H, Rewitzer C, Duits AA, Klostermann F. Theory of mind performance in Parkinson's disease is associated with motor and cognitive functions, but not with symptom lateralization. J Neural Transm (Vienna). 2017 Jun 5. doi: 10.1007/s00702-017-1739-2.

Schindlbeck KA, Becker J, Berger F, Mehl A, Rewitzer C, Geffe S, Koch PM, Preiß JC, Siegmund B, Maul J, Marzinzik F. Impact of restless legs syndrome in patients with inflammatory bowel disease on sleep, fatigue, and quality of life. Int J Colorectal Dis. 2017 Jan;32(1):125-130. doi: 10.1007/s00384-016-2681-8. Epub 2016 Oct 18.

Marzinzik F, Wahl M, Doletschek CM, Jugel C, Rewitzer C, Klostermann F. Evaluation of a telemedical care programme for patients with Parkinson's disease. J Telemed Telecare. 2012 Sep;18(6):322-7. doi: 10.1258/jtt.2012.120105. Epub 2012 Aug 21.

12 Danksagung

Mein Dank gilt zuerst den Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Ein großer Dank richtet sich an meinen Doktorvater Professor Dr. Fabian Klostermann, der mich über die gesamte Dauer der Datenerhebung, Analyse und Erstellung der Arbeit mit großem Engagement und viel Zeit unterstützt hat.

Ich bedanke mich herzlich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe "Motorik und Kognition" der Charité – Campus Benjamin Franklin, insbesondere bei PD Dr. Frank Marzinzik sowie bei Dr. Constanze Jugel, Dr. Christoph Doletschek, Prof. Dr. Michael Wahl und Dr. Felicitas Ehlen für die Hilfe bei der Erhebung und Auswertung der verwendeten Daten.

Ich danke Dr. Christian Wald, Georgia Palmer, Dr. Hüsniye Cakiroglu und Jacob Gogarten für die Unterstützung beim Korrekturlesen.

Besonders danke ich meinem Freund Gerd Weiß für seine liebevolle Unterstützung.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern, die mich während meines Studiums und während der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt haben und immer für mich da waren.