

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Kraftanpassung bei Parkinson-Patienten und gesunden Probanden und der Effekt von  
Levodopa

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Miriam Isabel Auer  
aus Witten

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 24.03.2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-4.0

## **Gendererklärung**

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Doktorarbeit das generische Maskulinum verwendet. Mit den in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen sind, sofern nicht anders gekennzeichnet, immer Menschen jeglicher Geschlechtsidentität gemeint. Es wird an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Morbus Parkinson .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Allgemein .....	1
1.1.2 Einteilung der Parkinson-Syndrome .....	1
1.1.3 Epidemiologie .....	1
1.1.4 Ätiologie .....	2
1.1.5 Symptome .....	2
1.1.6 Diagnostik .....	5
1.1.7 Therapie .....	5
1.1.7.1 Levodopa .....	6
1.1.7.2 Weitere Therapieoptionen .....	7
1.1.8 Pathophysiologie .....	8
<b>1.2 Motorische Kontrolle .....</b>	<b>9</b>
1.2.1 Motorik und Kraftanpassung .....	9
1.2.2 Cortex cerebri .....	9
1.2.3 Basalganglien .....	10
1.2.4 Kleinhirn .....	12
1.2.5 Veränderungen im motorischen Netzwerk des Gehirns bei Morbus Parkinson .....	13
1.2.6 Zustandekommen der motorischen Symptome bei Morbus Parkinson .....	13
1.2.7 Bewegungskontrolle bei Parkinson-Patienten .....	15
<b>2 Zielsetzung .....</b>	<b>17</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Studiendesign .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Probanden .....</b>	<b>20</b>

<b>3.3</b>	<b>Allgemeiner Versuchsaufbau</b> .....	<b>22</b>
<b>3.4</b>	<b>Die Aufgabe</b> .....	<b>22</b>
<b>3.5</b>	<b>Ablauf</b> .....	<b>26</b>
3.5.1	Maximale freiwillige Kontraktion (MVC).....	27
3.5.2	Training der Aufgabe.....	27
3.5.3	Kraftanpassung .....	27
<b>3.6</b>	<b>Parameter der Kraftproduktion und Kraftanpassung</b> .....	<b>28</b>
<b>3.7</b>	<b>Statistische Tests</b> .....	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Kontrollgruppe vs. Parkinson-Patienten</b> .....	<b>34</b>
4.1.1	Kraftproduktion.....	34
4.1.2	Kraftanpassung .....	35
<b>4.2</b>	<b>ON vs. OFF</b> .....	<b>38</b>
4.2.1	Kraftproduktion.....	38
4.2.2	Kraftanpassung .....	38
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>40</b>
<b>5.1</b>	<b>Altersstruktur und Geschlechterverteilung der Stichprobe</b> .....	<b>41</b>
<b>5.2</b>	<b>Kontrollgruppe vs. Parkinson-Patienten</b> .....	<b>42</b>
5.2.1	Kraftproduktion.....	42
5.2.2	Kraftanpassung .....	42
<b>5.3</b>	<b>ON vs. OFF</b> .....	<b>45</b>
5.3.1	Kraftproduktion und Kraftanpassung.....	45
<b>5.4</b>	<b>Limitationen</b> .....	<b>47</b>
<b>5.5</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>59</b>

<b>9</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf.....</b>	<b>60</b>
----------	---------------------------------------	-----------

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
BG	Basalganglien
Bzw.	Beziehungsweise
EEG	Elektroenzephalographie
GPe	Globus pallidus pars externa
GPi	Globus pallidus pars interna
i.d.R.	In der Regel
K	Gesunde Kontrollgruppe
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LDR	Langzeitansprechen auf Levodopa (long-duration response)
M1	Primär motorischer Kortex
MDS	Movement Disorder Society
MVC	Maximale freiwillige Kontraktion (maximum voluntary contraction)
NMS	Nicht-motorische Symptome
OFF	Patienten nach 12 h Medikamentenentzug
ON	Patienten mit eingenommener Medikation
PD	Parkinsonkrankheit
PIGD	Posturale Instabilität und Gangstörung (postural instability and gait difficulties)
PMC	Prämotorischer Cortex
RMSE	Mittlerer quadratischer Wurzelfehler (root mean squared error)
s.	siehe
SDR	Kurzzeitansprechen auf Levodopa (short-duration response)
SMA	Supplementärmotorischer Cortex
SNc	Substantia nigra pars compacta
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson´s disease Rating Scale
zB.	Zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1. Möglicher Verlauf der Symptomentwicklung bei Morbus Parkinson.....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildung 2. Vereinfachte Darstellung der Basalganglienschleife.....</b>	<b>12</b>
<b>Abbildung 3. Veränderte Basalganglienschleife bei Morbus Parkinson. ....</b>	<b>14</b>
<b>Abbildung 4. Ablauf der Aufgabe. ....</b>	<b>24</b>
<b>Abbildung 5. Trajektorien.....</b>	<b>26</b>
<b>Abbildung 6. Darstellung der Parameter der Kraftproduktion.....</b>	<b>29</b>
<b>Abbildung 7. Kraftproduktion von Parkinson-Patienten und gesunden Probanden.....</b>	<b>34</b>
<b>Abbildung 8. Vergleich der Trajektorien zwischen den Parkinson-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. ....</b>	<b>36</b>
<b>Abbildung 9. Mittlerer Quadratischer Wurzelfehler und die Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Kraftanpassung.....</b>	<b>37</b>
<b>Abbildung 10. Absoluter Fehler Im Vergleich zwischen den Patienten im ON und den Patienten im OFF.....</b>	<b>39</b>
<b>Abbildung 11. Mittlerer Quadratischer Wurzelfehler im Vergleich zwischen den Patienten im ON und den Patienten im OFF.....</b>	<b>39</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1. Demographische Daten.....</b>	<b>21</b>
<b>Tabelle 2. Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Gruppen. ....</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 3. Überblick über die Gruppenvergleiche.....</b>	<b>33</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Morbus Parkinson

### 1.1.1 Allgemein

Die Parkinsonkrankheit (PD) ist eine komplexe, fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die von James Parkinson in seinem 1817 erschienenen "Essay on the Shaking Palsy" erstmals beschrieben wurde (Parkinson, 2002).

Nach Morbus Alzheimer ist sie die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und die häufigste Form des Parkinson-Syndroms (Keener & Bordelon, 2016).

Durch einen Untergang dopaminergener Neurone im Gehirn kommt es bei den Betroffenen zu motorischen und nicht-motorischen Einschränkungen, welche meist im Laufe des Lebens zunehmen. Die Prävalenz von PD steigt mit dem Alter (Marras et al., 2018) und das Alter gilt als größter Risikofaktor an PD zu erkranken (Lee & Gilbert, 2016). Die Erkrankung ist bislang nicht heilbar, alle zugelassenen Therapien sind rein symptomatisch (Aaseth et al., 2018).

### 1.1.2 Einteilung der Parkinson-Syndrome

Das Parkinson-Syndrom, auch als Parkinsonismus bezeichnet, wird definiert als Symptomkomplex, bestehend aus den motorischen Symptomen Bradykinese, Rigor und Tremor. Der Parkinsonismus ist eine häufige Erscheinungsform des Morbus Parkinson und anderer neurodegenerativer Erkrankungen (Bologna et al., 2022).

Parkinson-Syndrome werden in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Das idiopathische (idiopathisch = ohne erkennbare Ursache) Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson, PD) macht den Großteil der Parkinson-Syndrome aus. Auf diesen bezieht sich die vorliegende Studie.

Die weiteren Parkinson-Syndrome sind zum einen die mono-genetischen Formen, welche 3-5% der Parkinson-Fälle ausmachen (Bloem et al., 2021), die atypischen Parkinson-Syndrome, wie die Multisystematrophie und die Lewy-Body-Demenz, und die sekundären Parkinson-Syndrome, welche z.B. medikamenteninduziert auftreten können (Keener & Bordelon, 2016).

### 1.1.3 Epidemiologie

Mehrere Studien berichten über Daten zur Epidemiologie der PD, wobei die angegebene Inzidenz und Prävalenz variieren.

In einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse von vier nordamerikanischen Populationen lag die Prävalenz bei weniger als 1 Prozent der Männer und Frauen im Alter von 45 bis 54 Jahren und bei 4 Prozent der Männer und 2 Prozent der Frauen im Alter von 85 Jahren oder älter

(Marras et al., 2018). Weiterhin wird über eine Prävalenz von 5 bis 12.500 pro 100.000 und einer jährlichen Inzidenz von 5 bis 356 pro 100.000 berichtet (Balestrino & Schapira, 2020; Twelves et al., 2003; von Campenhausen et al., 2005). Nach Schätzungen von Dorsey soll die Prävalenz in den nächsten zwanzig Jahren deutlich ansteigen (Dorsey et al., 2018). Das mittlere Erkrankungsalter liegt, einer 2003 veröffentlichten Meta-Analyse zufolge, bei 65 Jahren (Twelves et al., 2003).

Studien zeigen, dass es deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede bei den epidemiologischen Merkmalen der Krankheit gibt. So wurde in einer im Jahre 2000 veröffentlichten Studie gezeigt, dass das Risiko, an PD zu erkranken, bei Männern doppelt so hoch ist wie bei Frauen (Baldereschi et al., 2000). Auch mehrere weitere Studien berichten über eine höhere Inzidenz bei Männern (Bower et al., 1999; Kuopio et al., 1999).

#### **1.1.4 Ätiologie**

PD ist eine weit verbreitete neurodegenerative Störung, deren molekulare und zelluläre Grundlagen noch nicht vollständig geklärt sind. Etwa 3 - 5 % der Parkinson-Erkrankungen lassen sich auf monogene Formen zurückführen (Bloem et al., 2021). Die übrigen Ursachen sind auf eine Kombination aus komplexer genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren zurückzuführen (Jia et al., 2022).

Eine Studie, in der die Konkordanzraten von eineiigen und zweieiigen Zwillingen verglichen wurden, schätzt die Erblichkeit von Morbus Parkinson auf nur 30 %, was darauf hindeutet, dass der Großteil des Erkrankungsrisikos auf Umwelt- und Verhaltensfaktoren zurückzuführen ist (Goldman et al., 2019).

Der größte Risikofaktor ist jedoch das Alter (Lee & Gilbert, 2016). Epidemiologische Zahlen zeigen eine zwei- bis vierfach so hohe Prävalenz in Bevölkerungsgruppen im Alter von durchschnittlich 80 Jahren im Verhältnis zu Bevölkerungsgruppen im Alter von 40 bis 50 Jahren (Marras et al., 2018). Faktoren wie jahrelanges Zigarettenrauchen (Ritz et al., 2007) oder Kaffeetrinken (Ross et al., 2000) senken das Risiko.

#### **1.1.5 Symptome**

Zu den bedeutendsten motorischen Symptomen zählen Bradykinese, Tremor, Rigor und die posturale Instabilität (Balestrino & Schapira, 2020).

Bradykinese beschreibt die Verlangsamung der Bewegungsgeschwindigkeit und ist das zentrale Kardinalsymptom der PD. Sie wird definiert als Verlangsamung der Bewegung und zusätzlich Abnahme der Amplitude oder Geschwindigkeit bei fortgesetzten Bewegungen (Postuma et al., 2015). Bei den Patienten kommt es häufig zu einer verminderten Spontanbewegung und zu einer Verzögerung von Willkürbewegungen (Bologna et al., 2020).

Die Bradykinese kann zB. anhand von Fingerklopfen, Handbewegungen oder Pronations-/Supinationsbewegungen beurteilt werden (Postuma et al., 2015).

Der klassische Parkinson-Tremor tritt bei abgestützten Armen in Ruhe mit einer Frequenz von 4-6 Hz auf (Keener & Bordelon, 2016). Er wird bei der Initiierung von Bewegungen unterdrückt. Der Rigor beschreibt einen erhöhten Muskeltonus und zeigt sich durch einen erhöhten Widerstand gegen passive Bewegungen (Mazzoni et al., 2012).

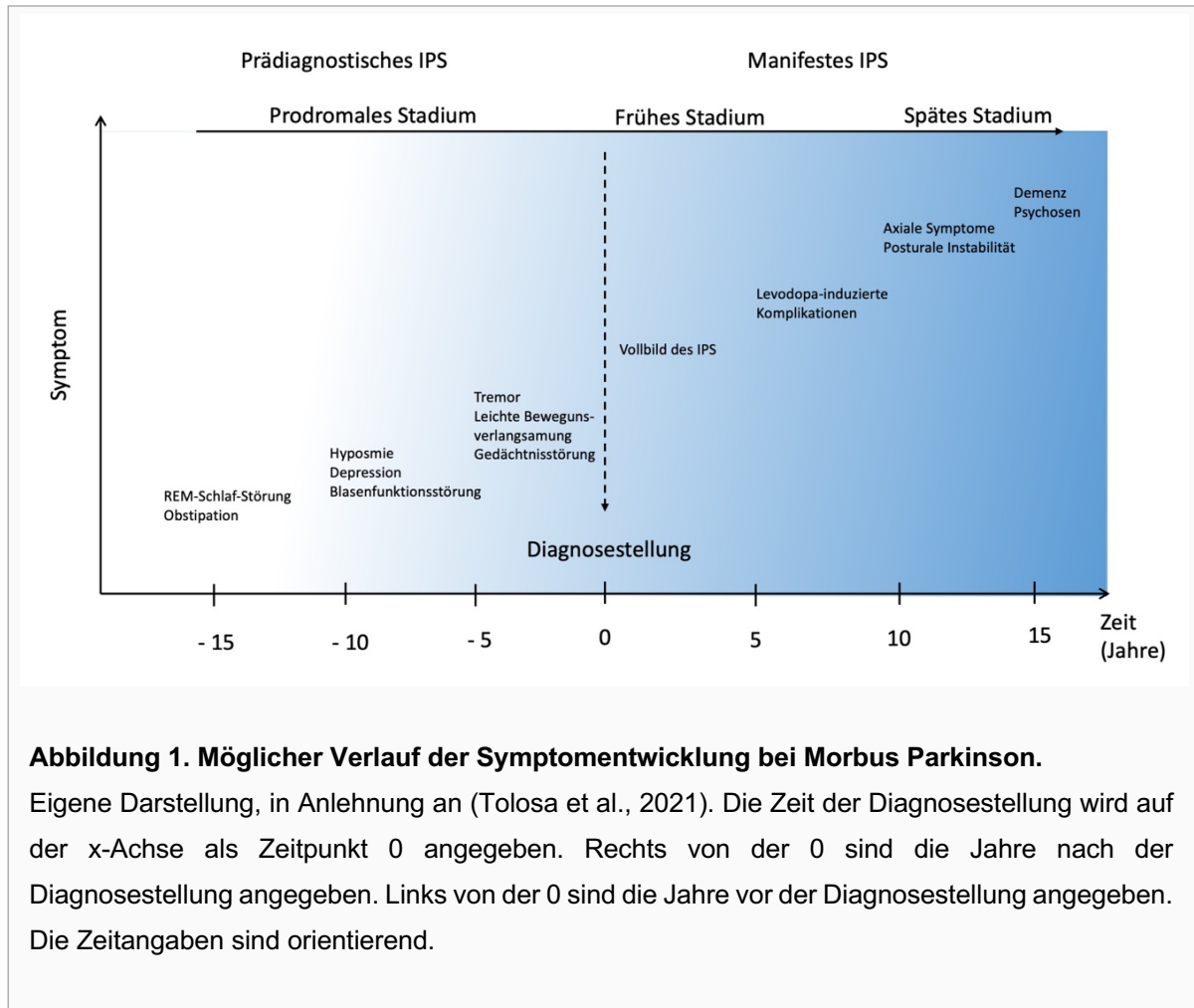
Mit posturaler Instabilität wird eine gestörte Stabilität der aufrechten Körperhaltung beschrieben (Jankovic, 2008). Posturale Instabilität tritt häufig in späteren Stadien von Morbus Parkinson auf, ihr Vorhandensein in einem frühen Stadium der Krankheit deutet auf eine andere Diagnose hin (Postuma et al., 2015).

Weitere motorische Symptome des Morbus Parkinson können sein: Hypomimie (Verringerte Ausdrucksfähigkeit des Gesichts), Mikrographie (pathologisch bedingte Verkleinerung des Schriftbildes) und Haltungstörungen wie die Kamptokormie und das Pisa-Syndrom (Balestrino & Schapira, 2020). Die Kamptokormie ist eine axiale Haltungsstörung, die durch eine abnorme thorakolumbale Wirbelsäulenbeugung gekennzeichnet ist. Das Symptom tritt in der Regel im Stehen, beim Gehen oder bei sportlicher Betätigung auf. Die Ätiologie der Kamptokormie ist heterogen und PD ist eine der vielen Ursachen. Die Prävalenz der Kamptokormie bei Morbus Parkinson liegt zwischen 3 % und 18 % (Srivanitchapoom & Hallett, 2016). Das Pisa-Syndrom ist hauptsächlich definiert als eine reversible seitliche Beugung des Rumpfes mit der Tendenz, sich zur Seite zu neigen. Es ist eine häufige und oft behindernde Komplikation von PD und wurde auch bei verschiedenen atypischen Formen des Parkinsonismus sowie bei neurodegenerativen und psychiatrischen Störungen nach Drogenexposition und chirurgischen Eingriffen beschrieben (Barone et al., 2016).

Die motorischen Symptome bei PD zeigen sich zu Beginn meist einseitig und bleiben über den gesamten Krankheitsverlauf hinweg asymmetrisch ausgeprägt (Radhakrishnan & Goyal, 2018).

Zu den nicht-motorischen Symptomen (NMS) zählen die Hyposmie, psychiatrische Symptome wie Depression, Apathie, Ängstlichkeit und Halluzinationen, Demenz, sensorische Symptome, gastrointestinale Symptome wie Obstipation, ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, kardiovaskuläre Störungen und Dysphagie (Balestrino & Schapira, 2020). Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist eine Parasomnie, von der 33 % bis 46 % der Patienten mit PD betroffen sind. Studien berichten von einer 30%igen Prävalenz von Demenz bei PD, zudem zeigten Längsschnittstudien, dass 75 bis 80 % der PD-Patienten innerhalb von 15 bis 20 Jahren nach Ausbruch der Krankheit kognitive Beeinträchtigungen entwickeln können (Jozwiak et al., 2017). Mehrere mit PD assoziierte NMS, wie Geruchsverlust oder Obstipation, treten bei Patienten häufig vor dem Auftreten klassischer motorischer Symptome auf, manchmal Jahre oder sogar Jahrzehnte vor dem Auftreten motorischer Merkmale (Ross et al., 2012). Der

Zeitraum, in dem diese Symptome auftreten, wird als Prodromalphase der Parkinsonkrankheit bezeichnet (Tolosa et al., 2021).



**Abbildung 1. Möglicher Verlauf der Symptomentwicklung bei Morbus Parkinson.**

Eigene Darstellung, in Anlehnung an (Tolosa et al., 2021). Die Zeit der Diagnosestellung wird auf der x-Achse als Zeitpunkt 0 angegeben. Rechts von der 0 sind die Jahre nach der Diagnosestellung angegeben. Links von der 0 sind die Jahre vor der Diagnosestellung angegeben. Die Zeitangaben sind orientierend.

Man kann PD anhand der motorischen Symptome in verschiedene Formen einteilen. Dazu gehören hauptsächlich der Tremor-Dominanz-Typ, bei dem der Tremor dominiert, und eine Form, bei der posturale Instabilität und ausgeprägte Gangstörung (PIGD) dominieren. Typisch für den Tremor-Dominanz-Typen, ist ein frühes Erkrankungsalter und eine langsame Progression (Zetuský et al., 1985). Charakteristisch für den PIGD-Typen ist, dass der Tremor fehlt oder nur schwach ausgeprägt ist. Betroffene Patienten haben häufig eine schlechtere Prognose mit schneller Demenzentwicklung (Jankovic et al., 1995; Jankovic & Kapadia, 2001).

### 1.1.6 Diagnostik

Die Diagnose des PD wird klinisch anhand einer neurologischen Untersuchung gestellt. Zusatzuntersuchungen werden herangezogen, um nicht-idiopathische Parkinson-Syndrome auszuschließen (Höglinger & Trenkwalder, 2023).

Die Diagnosestellung ist jedoch nach wie vor eine Herausforderung, da sich die klinischen Merkmale der Krankheit mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen überschneiden und diagnostische Tests oder Biomarker immer noch keine definitive Diagnose in den frühesten Stadien ermöglichen. Infolgedessen ist die klinische Diagnosegenauigkeit nach wie vor nicht optimal, selbst wenn sich die Krankheit klinisch vollständig manifestiert (Tolosa et al., 2021). Das Staging erfolgt mittels der Hoehn und Yahr-Skala oder der Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS). Die am häufigsten verwendete globale Bewertung für Morbus Parkinson ist die Hoehn und Yahr-Skala. Sie basiert auf dem Grad der Behinderung, die sich aus der motorischen Beeinträchtigung und der Gleichgewichtsstörung ergibt, erfasst aber nicht alle motorischen Merkmale und nicht-motorische Manifestationen. Sie wird häufig für die Beschreibung von Morbus-Parkinson-Patientengruppen und die Auswahl von Fällen für Studien verwendet (Martínez-Martín et al., 2015). Die MDS-UPDRS ist eine überarbeitete Version des ursprünglich 1980 entwickelten UPDRS (Goetz et al., 2008). Sie ist eine umfassende Skala, die aus vier Teilen besteht: Teil I - Nichtmotorische Erfahrungen des täglichen Lebens, der dreizehn Items umfasst: sechs auf der Grundlage von Beurteilungen und sieben zur Selbsteinschätzung des Patienten; Teil II - Motorische Erfahrungen des täglichen Lebens; Teil III - Motorische Untersuchung und Teil IV - Motorische Komplikationen, bestehend aus sechs Items zu Dyskinesien und Fluktuationen. Jedes Item wird mit einer Punktzahl von 0 (normal) bis 4 (schwer) bewertet, die Gesamtwerte für jeden Teil ergeben sich aus der Summe der entsprechenden Item-Punktzahlen (Goetz et al., 2008).

### 1.1.7 Therapie

Für PD-Patienten gibt es inzwischen viele Therapieoptionen, die aber alle rein symptomatisch wirken (Aaseth et al., 2018). Zum Großteil wird PD medikamentös behandelt. Noch gibt es keine Therapie, die das Fortschreiten der Erkrankung verhindert oder den Untergang dopaminergener Neurone aufhält (Aaseth et al., 2018). Die Entscheidung, wann ein Patient behandelt wird, wird gemeinsam mit dem Patienten getroffen. Wenn die Symptome die Lebensqualität beeinträchtigen, wird mit der Behandlung begonnen. Es gibt keine zwingenden Beweise dafür, dass ein frühzeitiger Behandlungsbeginn einen Einfluss auf das Fortschreiten der Krankheit hat. Die Entscheidung zur Behandlung basiert auf den Auswirkungen der Symptome (Hayes, 2019).

Um die motorischen Symptome zu bessern, hat sich die dopaminerge Therapie als wirkungsvoll bewiesen, deren wesentliches Ziel es ist, den Dopaminmangel im Gehirn

auszugleichen. Es stehen mehrere Medikamente zur Verfügung, mit denen die Symptome der Krankheit wirksam behandelt werden können. Dazu gehören vor allem drei Medikamentengruppen: Levodopa, Dopamin-Agonisten und Monoamin-Oxidase-B-Inhibitoren (Höglinger & Trenkwalder, 2023). Die langfristige medizinische Behandlung wird jedoch häufig durch das Auftreten von Levodopa-induzierten motorischen Komplikationen erschwert, die zu einem raschen Wechsel zwischen Perioden schwerer Akinese und Perioden mit Hyperkinesie führen (Goetz et al., 2005).

### 1.1.7.1 Levodopa

Durch die Einführung von hochdosiertem Levodopa von George Cotzias (Cotzias et al., 1967), wurde die Therapie der PD revolutioniert (Fahn, 2008). Levodopa (L-Dopa) ist die Abkürzung für L-3,4-Dihydroxyphenylalanin und ist eine aromatische Aminosäure (Jankovic, 2002) und eine Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin (Fahn, 2008). Im Gegensatz zum Dopamin, kann L-Dopa die Blut-Hirnschranke überwinden (LeWitt, 2015) und eignet sich dadurch als Therapie, um den Dopaminspiegel im Gehirn anzuheben und so den Verlust durch die untergehenden dopaminergen Neurone auszugleichen. Aufgrund des ausgedehnten First-Pass-Metabolismus und der schnellen Plasmaclearance gelangt jedoch nur ein Bruchteil der oral verabreichten L-Dopa-Dosis in das Gehirn (Nutt & Fellman, 1984). Um diesen schnellen Abbau in der Peripherie entgegenzuwirken, wird L-Dopa zusätzlich mit einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer, wie Carbidopa oder Benserazid, kombiniert (Höglinger & Trenkwalder, 2023).

Unter den Effekten von Levodopa ist einerseits das Kurzzeitansprechen auf Levodopa (SDR) und andererseits das Langzeitansprechen auf Levodopa (LDR) bekannt. Das SDR setzt in der Regel innerhalb von Minuten nach der Levodopa-Verabreichung ein und hält Minuten bis Stunden an, was in etwa den Levodopa-Plasmaspiegeln nach einer Levodopa-Dosis entspricht (Anderson & Nutt, 2011). Im Gegensatz dazu baut sich das LDR bei wiederholter Levodopa-Gabe über Tage bis Wochen auf und nimmt ebenfalls über Tage bis Wochen ab, wenn Levodopa abgesetzt wird. Das LDR bewirkt eine anhaltende Verbesserung der motorischen Behinderung durch die chronische Verabreichung von Levodopa bei Patienten (Anderson & Nutt, 2011). Die Abklingrate der LDR scheint bei jedem Patienten individuell zu sein (Quattrone et al., 1995).

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen einer langjährigen Levodopa-Therapie zählt das Auftreten von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien (Jankovic, 2002). Mit motorischen Fluktuationen werden Phasen guter und schlechter Beweglichkeit beschrieben. Als ursächlich dafür gelten prä- und postsynaptische Mechanismen, welche eventuell zu nicht-physiologischen pulsatilen Stimulationen der Dopamin-Rezeptoren führen (Hauser, 2009). Zusätzlich kann aufgrund des Neuronenuntergangs bei fortgeschrittener Erkrankung keine

Speicherung und sukzessive Abgabe des Dopamins mehr stattfinden. So kommt es kurz nach der Gabe zu hyperkinetischen Phänomenen (hyperkinetisch = „Überbewegung“) und durch ein schnelles Absinken der Dosis zu hypokinetischen Phänomenen (Hypokinetisch = „Bewegungsarmut“). Die motorischen Komplikationen treten im Durchschnitt nach 5 Jahren Behandlung mit Levodopa auf (Höglinger & Trenkwalder, 2023).

### 1.1.7.2 Weitere Therapieoptionen

Dopaminagonisten haben eine agonistische Wirkung an Dopaminrezeptoren und können so eine direkte dopaminerge Wirkung erzielen. Zusammen mit Levodopa sind Dopaminagonisten Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von Morbus Parkinson (Goetz et al., 2005). Arzneimittelinduzierte Nebenwirkungen müssen bei der Entscheidung über die Erstbehandlung der PD berücksichtigt werden. Dopaminagonisten und Levodopa werden beide mit Übelkeit, Tagesmüdigkeit und Ödemen in Verbindung gebracht. Impulskontrollstörungen, einschließlich Spielsucht, Hypersexualität, Binge-Eating und zwanghaftes Geldausgeben, treten hauptsächlich bei Dopamin-Agonisten auf (Armstrong & Okun, 2020).

Monoaminoxidase-B-Inhibitoren (MAO-B-Inhibitoren) wie Selegilin oder Rasagilin hemmen den zentralnervösen Dopaminabbau und führen so zu einer Verlängerung der dopaminergen Wirkung. Dadurch kann der Bedarf an einer L-Dopa Therapie hinausgezögert oder herabgesetzt werden. Sie stellen eine Alternative zu L-Dopa oder Dopaminagonisten bei Patienten mit milder Symptomatik dar. MAO-B-Inhibitoren werden auch in Kombination mit L-Dopa eingesetzt, um den Effekt von L-Dopa zu verstärken und um Wirkungsfluktuationen zu behandeln (Goetz et al., 2005).

Eine Alternative zur rein medikamentösen Therapie stellt die tiefe Hirnstimulation (THS) dar. Bei der THS werden über implantierte Elektroden subkortikale Bereiche, wie der Nucleus subthalamicus (STN), kontinuierlich elektrisch stimuliert, um eine klinische Verbesserung der behindernden Symptome zu erreichen. Interessant für viele Forschungsansätze ist die Möglichkeit im Rahmen der THS durch die Wahl des Stimulationsortes bestimmte zerebrale Netzwerke bevorzugt zu modulieren (Allert et al., 2018). Nach der S2k-Leitlinie für die Parkinson-Krankheit soll die THS des STN Patienten mit Parkinson-Krankheit unter Berücksichtigung der Kontraindikationen angeboten werden, sollten motorische Fluktuationen nicht durch die konservativ-medikamentöse Therapie ausreichend behandelt werden können (Höglinger & Trenkwalder, 2023).

Bei depressiver Symptomatik wird häufig eine pharmakologische Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren herangezogen (Armstrong & Okun, 2020). Mehrere Studien deuten darauf hin, dass Demenz bei PD mit zentralen Cholinesterasehemmern

behandelt werden können (Burn & McKeith, 2003). Bei Psychosen werden häufig Antipsychotika ohne Dopamin-antagonistische Wirkung, wie Clozapin oder Quetiapin, eingesetzt. Nächtliches Erwachen und der gestörte Schlaf-Wach-Rhythmus können mit einer Dosis von langwirksamem Levodopa vor dem Schlafengehen oder der Zugabe des Catecholamin-O-Methyltransferase-Hemmers Entacapon gelindert werden. Niedrig dosiertes Clonazepam ist wirksam bei der Behandlung von REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (Samii et al., 2004).

### **1.1.8 Pathophysiologie**

Die zugrunde liegenden Ursachen der Krankheit sind heterogen und noch nicht vollständig verstanden (Kalia & Lang, 2015).

Als Großteil ursächlich für die Erkrankung gilt ein Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc), wodurch ein Abfall des Dopaminspiegels hervorgerufen wird. Der am stärksten betroffene Bereich der SNc ist typischerweise die ventrolaterale Schicht, die Neuronen enthält, die zum dorsalen Putamen des Striatums projizieren (Kalia & Lang, 2015). Zusätzlich findet man unter anderem fibrilläre Aggregate, die sogenannten Lewy Bodies. Lewy Bodies sind runde, eosinophile, intraneuronale Einschlüsse, bestehend aus über 90 Proteinen. Einen großen Teil davon bildet das alpha-Synuclein. Dieses hat die Neigung zur Fehlfaltung, wodurch es unlöslich wird und durch Akkumulation zu intrazellulären Einschlüssen führt (Wakabayashi et al., 2013).

Während dieses Akkumulationsprozesses werden mitochondriale (Hsu et al., 2000), lysosomale und proteasomale (Snyder et al., 2003) Funktionen beeinträchtigt, biologische Membranen (Danzer et al., 2007) und das Zytoskelett (Alim et al., 2004) geschädigt und eine neuronale Degeneration hervorgerufen (Marsden, 1990).

Bis zur Diagnosestellung sind meistens schon bis zu 60% der dopaminergen Neurone untergegangen (Marsden, 1990).

Doch dies macht nur einen Teil der komplexen Pathologie der Erkrankung aus. Es ist bekannt, dass auch andere Regionen des Nervensystems vom neuronalen Untergang betroffen sind, einschließlich des Locus coeruleus, des Nucleus basalis von Meynert, der Amygdala und des Hypothalamus (Kalia & Lang, 2015)

## 1.2 Motorische Kontrolle

### 1.2.1 Motorik und Kraftanpassung

Die Motorik ist ein Teilgebiet der Physiologie und beschäftigt sich mit der Fragestellung, wie Bewegung ermöglicht wird und wie die Steuerung unserer Skelettmuskulatur durch das zentrale Nervensystem funktioniert.

Die Bewegungskontrolle bildet die Basis des menschlichen Handelns, denn keine Bewegung wird ohne Bewegungskontrolle durchgeführt. Während wir uns täglich mit der Umwelt auseinandersetzen, passen wir unsere Entscheidungen und Bewegungen an diese an.

Die motorische Einheit ist die grundlegende Funktionseinheit im neuromuskulären System, die die Erzeugung von Kraft und Bewegung ermöglicht. Die motorische Einheit besteht aus dem Alpha-Motorneuron und den Muskelfasern, die durch das Motorneuron innerviert werden (Duchateau & Enoka, 2011).

Ein wichtiger Bestandteil der Bewegungskontrolle ist die Kraftanpassung. Die Kraft, die durch die willkürliche Kontraktion der Skelettmuskulatur erzeugt wird, wird durch die Anzahl der rekrutierten motorischen Einheiten und die Entladungsrate der Aktionspotentiale gesteuert. Somit wird die Abstufung der Kraft durch Veränderungen in der Entladungsfrequenz in jeder Faser und auch durch Veränderungen in der Anzahl der aktiven Fasern bewirkt (Duchateau & Enoka, 2011).

Um unsere Bewegung an die jeweiligen Anforderungen der Umwelt anpassen zu können, unterliegt jede unserer Bewegungen einem andauerndem Kontrollprozess, welcher durch viele Strukturen unseres Gehirns über sich ständig wiederholende Feedbackschleifen in unserem motorischen System aufrechterhalten wird.

Im Folgenden wird kurz auf die Wichtigsten dieser Strukturen eingegangen.

### 1.2.2 Cortex cerebri

Der Cortex wird auch als sogenannte Großhirnrinde bezeichnet. Er besteht aus grauer Substanz und ist die am weitesten entwickelte Hirnregion. Seine Funktionen sind vielfältig. Dazu gehört die Verarbeitung von Sinneswahrnehmungen, Hören, Sehen, Sprechen, Planung und Ausführung von Willkürbewegungen, Bewusstsein, komplexem Denken und Persönlichkeit. Der Kortex lässt sich funktionell in verschiedene Regionen gliedern. Für die motorische Kontrolle sind dabei besonders der primär motorische Cortex (M1, Area 4 nach Brodmann) und der sekundär motorische Cortex (Area 6 nach Brodmann) von Bedeutung.

Der M1 ist die wichtigste Struktur für die willkürliche Bewegungskontrolle beim Menschen (Underwood & Parr-Brownlie, 2021) und ist zum überwiegenden Teil auf der Rindenwölbung vor dem Sulcus centralis lokalisiert, dem sogenannten Gyrus praecentralis. Dopaminerge Neurone des Mittelhirns beeinflussen die Feuerungsrate und Synchronisation der M1-

Neuronen durch direkte Projektionen und indirekte Bahnen, einschließlich die der Basalganglien und des Thalamus (Parr-Brownlie & Hyland, 2005). Die Planung und Ausführung von Bewegungen erfordert die Rekrutierung einer heterogenen Ansammlung von pyramidalen Projektionsneuronen im M1 (Underwood & Parr-Brownlie, 2021).

Der Prämotorische Cortex (PMC) ist Teil des sekundär motorischen Cortex und liegt zwischen dem M1 und dem präfrontalen Cortex. Die Aufgaben des PMC sind vielfältig und komplex und noch nicht vollständig erforscht. Neuronen des PMC sollen eine große Rolle bei der motorischen Planung spielen und scheinen insbesondere bei der Vorbereitung von Greifaufgaben aktiv zu sein (Kantak et al., 2012).

Ein großer Teil des posterioren parietalen Kortex gilt als Zentrum für komplexe Bewegungen, die die Gliedmaßen, Hände und Augen betreffen (Kaas & Stepniewska, 2023).

Der supplementärmotorische Cortex (SMA) scheint eine besonders große Rolle bei der Initiierung von Bewegungen zu spielen (Sjöberg, 2021). Er nimmt einen Bereich des frontalen agranulären Kortex ein, der rostral zum M1 liegt und sich größtenteils auf der mesialen Oberfläche der Hemisphäre befindet. Der kaudale Teil des SMA projiziert direkt zum M1 und zum Rückenmark. Der rostrale Teil ist weiter vom M1 entfernt und erhält Projektionen vom präfrontalen Kortex und den cingulären motorischen Arealen. Der SMA ist aktiv, wenn Probanden sowohl distale als auch proximale Bewegungen der Gliedmaßen ausführen und ist aktiver als der M1, wenn die motorischen Aufgaben in bestimmter Hinsicht anspruchsvoll sind (Tanji, 1994). Studien sowohl an Menschen als auch an subhumanen Primaten weisen auf die Bedeutung des SMA bei motorischen Aufgaben hin, die den Abruf des motorischen Gedächtnisses erfordern (Tanji, 1994). Der SMA scheint auch für die zeitliche Organisation von Bewegungen entscheidend zu sein, insbesondere bei der sequenziellen Ausführung mehrerer Bewegungen. Zudem scheint es eine enge Beziehung zwischen dem SMA und den Basalganglien zu geben, welche anatomisch durch die Kortikalis-Basalganglien-Schleifen verbunden sind (Tanji, 1994).

### **1.2.3 Basalganglien**

Die Basalganglien (BG) sind eine Gruppe von Kernen bzw. Kerngebieten, welche sich unterhalb der Großhirnrinde befinden. Zu ihnen gehören im anatomischen Sinne der Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus (GP) und funktionell, zusätzlich zu der Substantia nigra, noch der Nucleus subthalamicus (STN) und der Nucleus accumbens (Lanciego et al., 2012). Den GP unterteilt man in einen pars interna (GPI) und in einen pars externa (GPe). Die Substantia nigra wird wiederum in einen Pars compacta (SNc) und einen Pars reticularis unterteilt. Der Nucleus caudatus und das Putamen werden als Striatum zusammengefasst. Die Dopaminergen Neurone, die beim PD untergehen, befinden sich in der Substantia nigra. Als funktioneller Teil der BG, ist die Substantia nigra in einem neuronalen Netzwerk involviert,

mit welchem insbesondere Bewegungsmuster, aber auch kognitive und limbische Funktionen reguliert werden.

Bei der Basalganglienschleife handelt es sich um einen Regelkreis, bei dem Informationen vom Kortex über die Basalganglien, zum Thalamus und wieder zum Kortex zurück projiziert werden. Man weiß, dass er unter anderem bei der Modulation von Emotionen, beim Lernen, und bei der Feinmotorik eine Rolle spielt (Lanciego et al., 2012).

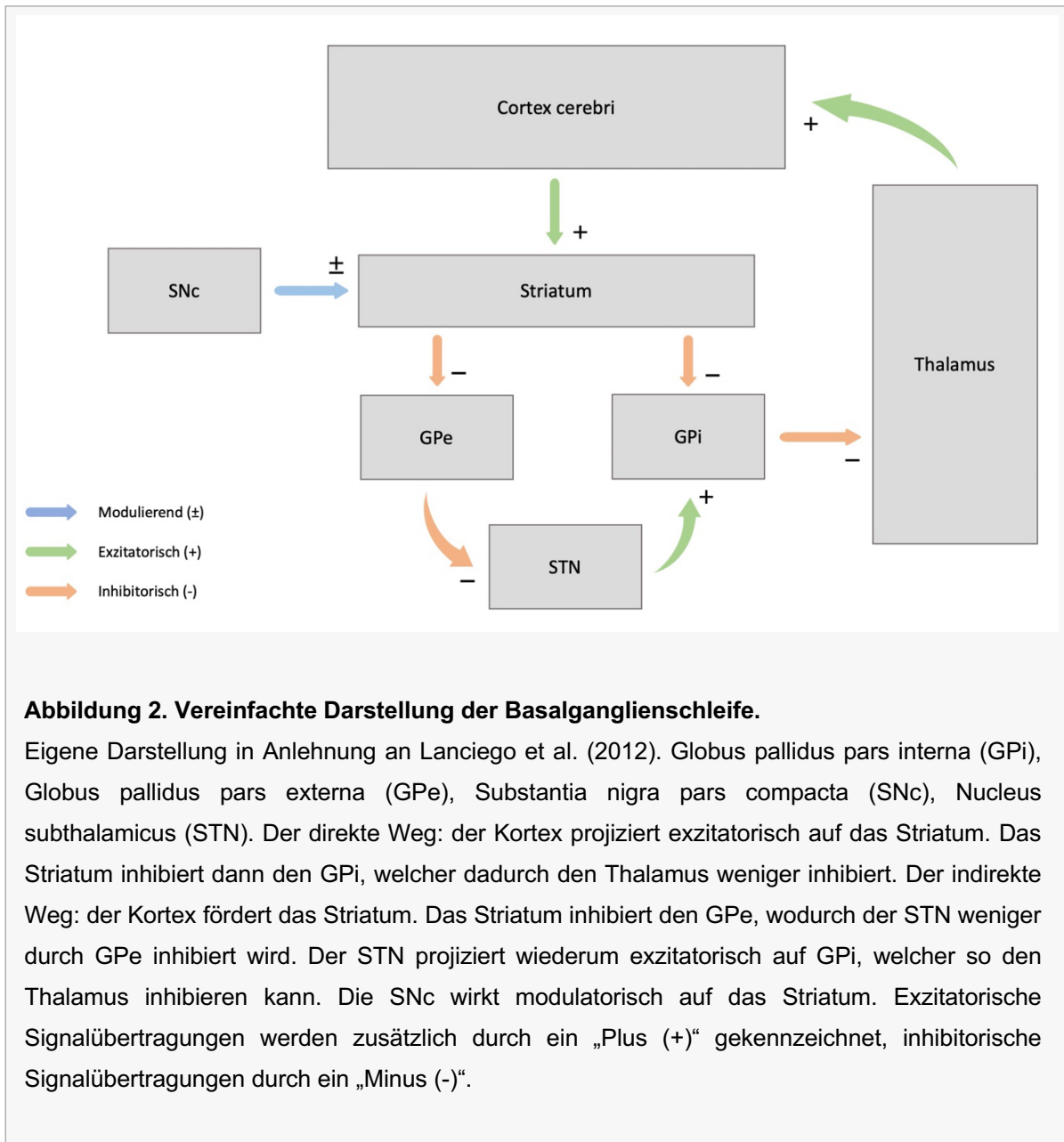
Vereinfacht ausgedrückt werden Informationen vom Kortex und Thalamus zum Striatum geleitet, wo sie im Basalganglien-System verarbeitet werden. Anschließend werden Informationen wieder zurück zum Thalamus projiziert, welcher wiederum zurück zum Cortex projiziert (Lanciego et al., 2012). Über solche Schleifen können Lernvorgänge stattfinden und Anpassungen bei der Feinmotorik vorgenommen werden.

Die Neurone, welche die Informationen zwischen den einzelnen Strukturen weiterleiten, können entweder inhibitorische (hemmende) oder exzitatorische (fördernde) Neurotransmitter produzieren. Der GPi projiziert zB. inhibitorische Neurotransmitter (GABA). Er ist dafür zuständig, Informationen weiter an den Thalamus zu leiten. Wenn also der GPi gefördert wird, hemmt er stärker den Thalamus. Wird der GPi andererseits gehemmt, hemmt er wiederum weniger stark den Thalamus.

In dem Modell der Basalganglienschleife werden zwei Hauptwege beschrieben, über die die Informationen weiterverarbeitet werden.

Der direkte Weg: der Kortex projiziert exzitatorisch auf das Striatum. Das Striatum inhibiert dann den GPi, welcher dadurch den Thalamus weniger inhibiert (Lanciego et al., 2012).

Der indirekte Weg: der Kortex fördert das Striatum. Das Striatum inhibiert den GPe, wodurch der STN weniger durch GPe inhibiert wird. Der STN projiziert wiederum exzitatorisch auf GPi, welcher so den Thalamus inhibieren kann (Lanciego et al., 2012). Bewegungsstörungen, die mit einer Dysfunktion der Basalganglien einhergehen, umfassen ein breites Spektrum. Die PD ist das bekannteste Beispiel für eine hypokinetische Störung. Zu den hyperkinetischen Störungen zählen z.B. Chorea und der Hemiballismus. Beide Extreme dieses Spektrums von Bewegungsstörungen lassen sich durch die Annahme spezifischer Störungen innerhalb des motorischen Schaltkreises zwischen Basalganglien und Thalamus bzw. Cortex erklären (DeLong, 1990).



### 1.2.4 Kleinhirn

Das Kleinhirn, auch Cerebellum genannt, befindet sich in der hinteren Schädelgrube dorsal des Hirnstamms und hat vielfältige Verbindungen zum Großhirn, Hirnstamm und Rückenmark (Roostaei et al., 2014). Es kann anatomisch in zwei Kleinhirnhemisphären und den Kleinhirnwurm eingeteilt werden. Funktionell wird es in das Vestibulocerebellum, das Spinocerebellum und das Pontocerebellum eingeteilt. Wesentliche Aufgaben des Kleinhirns sind das Erlernen, die Feinregulation und die Koordination von Bewegungsabläufen.

Das Kleinhirn spielt eine wesentliche Rolle bei der Ausführung von Bewegungen und der motorischen Kontrolle, indem es den M1 über zerebellothalamokortikale Verbindungen moduliert (Groiss & Ugawa, 2013).

### **1.2.5 Veränderungen im motorischen Netzwerk des Gehirns bei Morbus Parkinson**

In einer Meta-Analyse von 2021 wurde die Aktivität bewegungsabhängiger Gehirn Areale von Parkinson-Patienten untersucht. In einigen Bereichen des Gehirns konnte eine konstant verminderte Aktivität bei Parkinson-Patienten nachgewiesen werden. Zu diesen Bereichen gehörte das linke und rechte hintere Putamen, der linke und rechte Gyrus praecentralis, der SMA und der rechte Kleinhirnlappen (Herz et al., 2021).

Eine konstant erhöhte Aktivität wurde im präsupplementären motorischen Areal, im linken und rechten rostralen präzentralen Gyrus und im mittleren frontalen Gyrus festgestellt.

Die Konnektivitätsmodellierung ergab, dass die Bereiche, die eine verminderte Aktivierung aufwiesen, eine gemeinsame Verbindung durch das posteriore Putamen hatten, während die Bereiche mit erhöhter Aktivierung mit dem anterioren Putamen verbunden waren.

(Herz et al., 2021)

### **1.2.6 Zustandekommen der motorischen Symptome bei Morbus Parkinson**

Dopamin ist ein wichtiger Neurotransmitter im Gehirn, der sowohl im peripheren als auch zentralen Nervensystem eine Rolle spielt. Besonders die motorische Kontrolle, Motivation und kognitive Funktionen werden durch Dopamin aufrechterhalten.

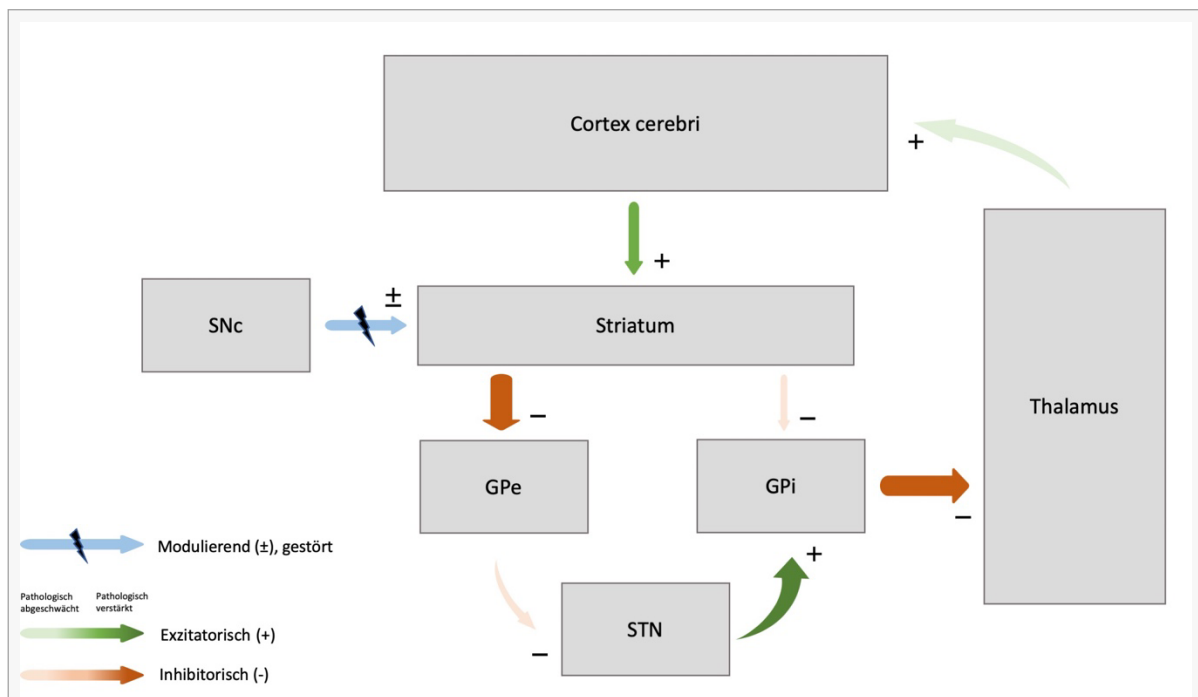
Durch den Neuronenuntergang in der Substantia nigra bei PD kommt es zu einem Abfall des Dopaminspiegels. Dadurch werden physiologische Prozesse, die durch dopaminerge Signalwege gesteuert werden, gestört und es kommt zu dem typischen Erscheinungsbild des PD-Patienten.

Der Großteil der dopaminergen Neurone ist Teil des sogenannten nigrostriatalen Systems. Dort werden Informationen von der SNc zum Striatum projiziert. Diese Projektion nimmt bei der Bestimmung, über welchen Weg (direkter oder indirekter Weg) die Informationen laufen sollen, eine modulatorische Funktion ein. Das Striatum kann dann über diese zwei Wege Informationen zum Thalamus befördern und diesen entweder stärker hemmen oder weniger stark hemmen. Der Thalamus projiziert dann wieder zum Kortex (Lanciego et al., 2012).

Generell kann man sagen, dass der Thalamus bewegungsfördernd wirkt. Wenn dieser also gehemmt wird, kann der Thalamus nicht mehr bewegungsfördernd auf den Kortex projizieren. Bei PD ist diese Modulation durch den Untergang der dopaminergen Neurone in der SNc gestört: der indirekte Weg wird stärker gefördert, der direkte Weg weniger stark gefördert (Lanciego et al., 2012). Dadurch hemmt das Striatum über den indirekten Weg stärker GPe.

Dieser hemmt weniger stark STN, welcher dadurch stärker positiv auf GPi projiziert. Dieser hemmt dadurch den Thalamus stärker. Beim direkten Weg hemmt das Striatum weniger GPi, welcher daraufhin stärker den Thalamus hemmt (siehe Abbildung 3).

Insgesamt wird also bei PD Bewegung gehemmt, wodurch sich die Bradykinese erklären lässt (Lanciego et al., 2012).



**Abbildung 3. Veränderte Basalganglienschleife bei Morbus Parkinson.**

Eigene Darstellung in Anlehnung an Lanciego et al. (2012). Die Modulation ist durch den Untergang der dopaminergen Neurone in der SNc gestört (dargestellt durch den Blitz): Der indirekte Weg wird dadurch stärker gefördert (starke Farbgebung, dicker Pfeil), der direkte Weg weniger stark gefördert (schwache Farbgebung, dünner Pfeil). Dadurch hemmt das Striatum über den indirekten Weg stärker GPe. Dieser hemmt somit weniger stark STN, welcher dadurch stärker positiv auf GPi projiziert. Dieser hemmt dadurch den Thalamus stärker. Über den direkten Weg hemmt das Striatum weniger GPi, welcher daraufhin stärker den Thalamus hemmt. Somit wird bei Morbus Parkinson Bewegung weniger stark gefördert. Die Farbabstufungen verdeutlichen die pathologisch veränderte Signalübertragung. Je stärker die Farbgebung, desto stärker die Signalübertragung. Je schwächer die Farbgebung, desto mehr ist die Signalübertragung pathologisch abgeschwächt. Exzitatorische Signalübertragungen werden zusätzlich durch ein „Plus (+)“ gekennzeichnet, inhibitorische Signalübertragungen durch ein „Minus (-)“.

Eine Hauptursache für die Entstehung des Rigors ist die Steigerung transkortikaler Reflexe, wobei man davon ausgeht, dass diese Steigerung ebenfalls auf eine Störung der BG zurückzuführen ist (Mazzoni et al., 2012).

Die Entwicklung der Parkinson-Akinesie und Rigidität lässt sich leichter durch die Zunahme der inhibitorischen Leistung der Basalganglien erklären als die Pathogenese des Tremors. Damit Tremor in den Basalganglien entstehen kann, müssen sich Neuronen in diesen Strukturen in niederfrequenten periodischen Ausbrüchen entladen. Darüber hinaus muss es eine wesentliche Kopplung zwischen der Entladung dieser Neuronen geben, um die Expression vom Tremor zu ermöglichen. Eine solche Kopplung der Neurone findet bei Gesunden nicht statt und wird, so vermutet man, zum Großteil durch den Neurotransmitter Dopamin reguliert (Bergman et al., 1998).

Beim Morbus Parkinson verlieren die Netzwerke der Basalganglien ihre Fähigkeit, die Aktivität von Neuronen des Pallidums unabhängig zu halten, und die zuvor gehemmten Quervernetzungen zwischen parallelen Teilschaltkreisen werden aktiver. Dieser Vorgang soll zur Entstehung des Tremors beitragen (Bergman et al., 1998). Zusätzlich vermutet man, dass Veränderungen der Kleinhirnaktivität und der Interaktion zwischen den Basalganglien und dem Kleinhirn zur Pathophysiologie des Tremors beitragen (Radhakrishnan & Goyal, 2018).

Störungen des Gleichgewichts und des Gangs sind vermutlich auf eine Dysfunktion der Basalganglien zurückzuführen, die in die Bewegungsregion des Mittelhirns projizieren (Radhakrishnan & Goyal, 2018).

### **1.2.7 Bewegungskontrolle bei Parkinson-Patienten**

Durch die motorischen Symptome bei PD wird die Bewegungskontrolle bei Parkinson-Patienten gestört. Dabei verursacht die Bradykinese die höchste Symptomlast (Hallett, 2011). Pietro Mazzoni verglich in einer Studie die Greifbewegungen von Parkinson-Patienten mit denen von gesunden Kontrollpersonen in einer Schnelligkeits-Genauigkeits-Abwägungsaufgabe. Dabei wurde festgestellt, dass Parkinson-Patienten die Geschwindigkeit einer Bewegung nicht so gut modulieren können, wie Gesunde. Auch hatten sie Schwierigkeiten, die Bewegungen schnell auszuführen, wobei die Genauigkeit der Bewegung dabei nicht beeinträchtigt wurde. (Mazzoni et al., 2007). Auch das Symptom der Mikrographie (kleines Schriftbild) deutet darauf hin, dass die motorische Kontrolle gestört ist, da beim Schreiben ein hohes Maß an Bewegungskontrolle erforderlich ist (Margolin & Wing, 1983). Ein weiteres charakteristisches motorisches Defizit bei Parkinson-Patienten ist die Schwierigkeit, Bewegungen zu initiieren (Akinesie), insbesondere bei selbst initiierten Bewegungen (Spay et al., 2019). Zudem muss man berücksichtigen, dass viele Patienten durch die lange Therapie mit L-Dopa Dyskinesien entwickelt haben, die ebenfalls die motorische Kontrolle einschränken.

Ein beliebtes Model zur Untersuchung der motorischen Kontrolle sind die sogenannten Greif-Aufgaben. Dabei halten die Probanden einen Griff in der Hand, den sie drücken müssen. Die während der Aufgabe aufgewendeten Kräfte können gemessen und analysiert werden.

In einer Studie von 1998 wurden Parkinson-Patienten mittels einer solchen Methode mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es wurde untersucht, wie die Patienten einen Griff halten und in einer bestimmten Höhe anheben konnten. Das Gewicht des Griffs wurde während dieser Aufgabe ohne Vorwarnung geändert. Genauso wie die Kontrollgruppe, konnten die Parkinson-Patienten den Griff in der richtigen Höhe halten, jedoch konnte gezeigt werden, dass die Parkinson-Patienten zum Erfüllen der Aufgabe insgesamt deutlich mehr Kraft aufwendeten als die gesunde Kontrollgruppe. Dieser Effekt war noch stärker, wenn an den Griff ein höheres Gewicht angehängt wurde, als wenn der Griff leicht war.

Zudem ließ sich darstellen, dass die Parkinson-Patienten deutlich länger brauchten, um einen Gegenstand zu heben, insbesondere bei leichteren Lasten. Diese Leistungsver schlechterung spiegelt sowohl eine verminderte Effektivität der sensomotorischen Verarbeitung als auch eine Beeinträchtigung der Kraftentwicklung bei PD wider (Fellows et al., 1998).

In einer 2023 veröffentlichten Studie wurde die Bewegungsanpassung von Parkinson-Patienten mittels einer solchen Greif-Aufgabe untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Zur Untersuchung der Rolle der Basalganglien bei der Ausführung von Bewegungen wurde bei den Parkinson-Patienten die elektrophysiologische Aktivität aufgezeichnet und der Nucleus subthalamicus (STN), einem Kernbereich der Basalganglien, mit Hilfe von Elektroden zur Tiefenhirnstimulation stimuliert. Währenddessen hielten die Patienten einen Griff in der Hand und wurden angewiesen, indem sie den Griff drückten, Kräfte zu produzieren, die möglichst nahe an einer Zielkraft lagen, auf die die Patienten anhand eines Feedbacks schließen mussten. Die Patienten mussten also ihre Kraft ständig neu anpassen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Parkinson-Patienten, obwohl sie in der Lage waren, ausreichend fest zu drücken, ihre Kraft deutlich schlechter anpassen konnten als die Kontrollgruppe (Herz et al., 2023).

## 2 Zielsetzung

In Europa wird die Prävalenz für Morbus Parkinson auf etwa 108-257/100 000 geschätzt (Balestrino & Schapira, 2020). Damit ist PD die häufigste neurodegenerative Bewegungsstörung. Durch die zunehmende Prävalenz von Morbus Parkinson (Dorsey et al., 2018) und die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten ist die weitere Erforschung der Erkrankung von hoher Relevanz.

Die motorischen Symptome sind ein großer Bestandteil der Erkrankung und schränken Betroffene in ihrer Lebensqualität maßgeblich ein. Das Hauptsymptom beim Morbus Parkinson ist die Bradykinese, wodurch es bei den Patienten zu verlangsamten Bewegungen kommt.

Jedoch bewegen sich die Patienten nicht nur langsam, es konnte gezeigt werden, dass die Patienten ihre Bewegung auch schlechter anpassen können (Herz et al., 2023). Diese Kraftanpassung bei Morbus Parkinson sollte weiter erforscht werden, um sowohl die Krankheit mit den individuellen Einschränkungen jedes einzelnen Betroffenen besser zu verstehen als auch die uns zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten möglichst effizient auf diese abzustimmen. Daher wurde in Anlehnung an die Ergebnisse der Studie von Herz et al. die erste Hypothese formuliert, welche mit der vorliegenden Studie untersucht werden sollte.

Zum einen wurde die Hypothese aufgestellt, dass es einen Unterschied gibt in der Kraftanpassung zwischen Parkinson-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Dies konnte in der Studie von Herz et al. an Parkinson-Patienten mit THS gezeigt werden (Herz et al., 2023) und soll in der vorliegenden Studie an Parkinson-Patienten ohne THS überprüft werden. Mit Berücksichtigung der Levodopa-induzierten Dyskinesien, sollte dabei insbesondere der Schwerpunkt auf L-Dopa, als meist verschriebenes Medikament, gelegt werden. Um insbesondere die motorischen Symptome zu behandeln, gilt Dopamin als bislang bedeutendste Therapiemöglichkeit, da es die Bewegungsfähigkeit der Patienten zu einem großen Anteil wiederherstellt und kostengünstig ist. Doch bereits zu Beginn der Einführung von Levodopa in die Therapie, äußerte Oleh Hornykiewicz Bedenken bezüglich dieser Therapiemöglichkeit (Calne & Sandler, 1970). Es bleiben grundlegende Fragen hinsichtlich des vollständigen Wirkmechanismus von Levodopa und der Entstehung von Nebenwirkungen offen. Verschiedene Aspekte der klinischen Phänomene im Zusammenhang mit der chronischen Einnahme von L-Dopa (z. B. Dyskinesien) stellen eine ständige Herausforderung für ein besseres Verständnis der Pharmakologie dar.

Um vermeidbare Nebenwirkungen zu verhindern und eine Feinmodulation bezüglich der Therapie einzelner Aspekte der motorischen Symptome bei PD zu ermöglichen, ist die weitere Erforschung der Wirkung von Levodopa auf die motorischen Symptome bei Parkinson-Patienten von hoher Relevanz.

Mittels der zweiten Hypothese sollte dieser Aspekt in der vorliegenden Arbeit aufgegriffen werden. Die zweite Hypothese besagt, dass L-Dopa, als bedeutender Bestandteil der Therapie um motorische Symptome bei PD zu behandeln, einen Effekt auf die Kraftanpassung ausübt. In der vorliegenden Studie war daher das Ziel darzustellen, inwiefern es einen Unterschied in der Kraftanpassung zwischen Parkinson-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe gibt und ob die mutmaßlichen Probleme der Parkinson-Patienten bei der Anpassung der Kraft durch Levodopa beeinflusst werden können.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurden 27 Probanden untersucht. Es wurden 12 Parkinson-Patienten rekrutiert und 15 gesunde Probanden als Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie wurde die Kraftanpassung einer Patientengruppe mit Morbus Parkinson mit der einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Zur Überprüfung der zweiten Hypothese wurden die Parkinson-Patienten zusätzlich in zwei Gruppen eingeteilt. Im Rahmen einer kontrollierten Interventionsstudie wurden somit die Parkinson-Patienten auf einen Unterschied bezüglich der Kraftanpassung, zwischen einem Zustand im ON (Levodopa Medikation am Morgen vor der Messung eingenommen) und einem Zustand im OFF (letzte dopaminerge Therapie lag mindestens 12 Stunden zurück) analysiert. Die Rekrutierung der gesunden Probanden erfolgte unter den Patienten der Universitätsklinik Mainz, die sich zu diesem Zeitpunkt in kardiologischer, urologischer, dermatologischer oder internistischer Behandlung befanden. Ausschlusskriterien waren vorhandene neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen.

Die Rekrutierung der Probanden mit PD erfolgte unter den stationären Patienten in der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Mainz. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom. Die Diagnose PD basierte auf den klinischen Diagnosekriterien der Movement Disorder Society für PD. Die Patienten durften noch keine Therapie mit THS erhalten haben.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und die Probanden wurden darüber informiert, dass sie das Recht hatten, die Teilnahme auf Wunsch jederzeit zu beenden.

Die Probanden wurden innerhalb eines persönlichen Gesprächs über die Ziele und den Ablauf der Studie und über mögliche Risiken der Messungen aufgeklärt und erklärten sich damit einverstanden, dass die erhobenen Daten aufgezeichnet und für Forschungszwecke verwendet werden durften.

Die Studie wurde vor Beginn von der lokalen Ethikkommission der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz genehmigt und entspricht den ethischen Anforderungen nach der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (World Medical Association 2008).

### 3.2 Probanden

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 29 Probanden rekrutiert. Es wurden 16 Probanden als gesunde Kontrollgruppe rekrutiert. Davon wurde ein Proband, aufgrund einer inkorrekten Kalibrierung des Dynamometers von der Studie ausgeschlossen.

Es wurden 13 Parkinson-Patienten rekrutiert. Davon wurde ein Patient von der Studie ausgeschlossen, da nachträglich bei diesem die Diagnose eines atypischen Parkinson-Syndroms gestellt wurde.

Das Matching der Kontrollgruppe wurde im Rahmen eines Häufigkeitsmatchings durchgeführt, wobei das Alter und das Geschlecht als Matching-Variablen festgelegt wurden. Somit wurde die Rekrutierung der gesunden Probanden bezüglich Alter und Geschlecht an die Patientengruppe mit PD angepasst. Das durchschnittliche Alter in der Kontrollgruppe betrug 67 Jahre bei einer Altersspanne von 57 bis 83 Jahren. In der Kontrollgruppe waren 5 Frauen und 10 Männer. Das durchschnittliche Alter der Parkinson-Patienten lag bei 62 Jahren bei einer Altersspanne von 21 bis 84 Jahren. Unter den Parkinson-Patienten waren 4 Frauen und 8 Männer.

Analysiert mittels t-Test, war der Unterschied bezüglich des Alters zwischen der Gruppe der Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe nicht signifikant (Alter:  $t_{25} = -0.988$ ,  $p = 0.333$ ). Der Unterschied bezüglich des Geschlechts, analysiert mittels exaktem Fisher-Test, war ebenfalls nicht signifikant (Geschlecht:  $p = 1$ ).

Die demographischen Daten der Parkinson-Patienten können der Tabelle 1 entnommen werden.

Um den Effekt von L-Dopa auf die Kraftanpassung zu untersuchen, wurden die Parkinson-Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Ein Teil der Parkinson-Patienten wurde gemessen, nachdem sie morgens ihre dopaminerge Therapie eingenommen hatten („ON“). Die genaue Medikation ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Der andere Teil der Patienten wurde gemessen, bevor die morgendliche dopaminerge Therapie eingenommen wurde. Die letzte dopaminerge Therapie lag bei diesen Messungen mindestens 12 Stunden zurück, wodurch ein geringerer Einfluss der dopaminergen Therapie angenommen werden kann („OFF“).

Es wurden 8 der 12 Patienten im ON gemessen und 9 der 12 Patienten im OFF. 5 der 12 Patienten wurden sowohl im ON als auch im OFF gemessen. Analysiert mittels t-Test bzw. exaktem Fisher-Test, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe im ON und der Gruppe im OFF bezüglich Alter, Geschlecht und Händigkeit festgestellt werden (Alter:  $t_{15} = 0.802$ ,  $p = 0.44$ ; Geschlecht:  $p = 1$ ; Händigkeit:  $p = 1$ ).

	Alter & Geschlecht	Rechtshänder/ Linkshänder	UPDRS	Krankheitsdauer (Jahre)	Hauptsymptom	Medikation	LEDD (mg)
1	73, w	r	9 (2019)	9	Tremor	Levodopa/Benserazid (100/25 mg x3) Pramipexol (1,57 mg x1; 1,1 mg x2)	677
2	62, m	r	28	8	Tremor	Levodopa/Carbidopa (200/50 mg x3)	600
3	71, m	r	11	7	Bradykinese	Levodopa/Benserazid (100/25 mg x5.5) Pramipexol (0,7mg x3) Opicapon (50mg x1)	760
4	21, m	r	25	1	Bradykinese	Pramipexol (1,5 mg x1)	150
5	84, m	r	20	9	Bradykinese	Levodopa/Benserazid (100/25 mg x 4) Rasagilin (1 mg x1) Pramipexol ret. (1,05 mg)	605
6	80, w	r	31	9	Bradykinese	Levodopa/Benserazid (100/25 mg x 11.5) Rotigotin (8mg/24h x1) Amantadin (100mg x2)	1590
7	60, m	r	26	0	Bradykinese	/	0
8	79, w	r	23	4	Bradykinese	Pramipexol (1mg x4.5)	450
9	59, m	r	9	0.5	Bradykinese	/	0
10	39, m	r		0	Bradykinese	/	0
11	59, m	r	24	18	Bradykinese	Levodopa/Carbidopa (200/50 mg x4.5) Piribedil (50 mg x4) Amantadin (100 mg x3)	1400
12	67, w	r	42	7	Tremor	Levodopa (100 mg x7) Amantadin (200 mg x3)	1300

**Tabelle 1. Demographische Daten.**

Alter und Krankheitsdauer der Patienten sind in Jahren angegeben. W = weiblich, m = männlich.

LEDD = Levodopa-äquivalente Tagesdosis

### 3.3 Allgemeiner Versuchsaufbau

Die vorliegende Studie ist Teil einer größeren Studie, welche zusätzlich EEG-Messungen der Patienten beinhaltet. Auf die EEG-Messungen wird in dieser Studie nicht näher eingegangen.

Der allgemeine Versuchsaufbau war bei allen 27 Probanden identisch. Für jede Messung wurden inklusive Vor- und Nachbereitung etwa eineinhalb Stunden eingeplant. Während der Messung bearbeiteten die Probanden eine Aufgabe. In dieser Aufgabe hielten die Teilnehmer in einer Hand ein Dynamometer und wurden angewiesen mit ihrer Hand Kräfte so nah wie möglich an einer Zielkraft zu produzieren, indem sie das Dynamometer in ihrer Hand drückten. Die Aufgabe bestand aus 100 solcher Versuche, wodurch die Patienten die Möglichkeit bekamen, ihre gedrückte Kraft immer wieder anzupassen. Das Ziel der Aufgabe bestand für die Probanden darin, eine maximale Anzahl von Punkten zu sammeln, welche wiederum davon abhing, wie nah die ausgeübte Kraft an der Zielkraft war. Die Zielkraft änderte sich im Laufe der Versuche, ohne explizit auf dem Bildschirm angezeigt zu werden, sodass die Teilnehmer auf die Zielkraft schließen mussten, basierend auf dem Feedback, das sie nach jedem Versuch erhielten (siehe Abbildung 4 und 5).

Die Probanden wurden angewiesen die stärkere Hand zu benutzen; sie durften sich aber auch für die andere Hand entscheiden, sollte die stärkere Hand durch einen Tremor oder aus anderen Gründen Probleme bereiten. In der gesunden Kontrollgruppe gab es einen Linkshänder, in der Gruppe der Parkinson-Patienten waren alle Rechtshänder. Analysiert mittels exaktem Fisher-Test, war der Unterschied bezüglich der Händigkeit nicht signifikant ( $p = 1$ ).

In der vorliegenden Studie wurde das motorische Verhalten während der oben genannten Aufgabe zwischen mehreren Gruppen verglichen. Zum einen wurde untersucht, ob sich das Verhalten der Parkinson-Patienten von der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet. Um den Effekt von L-Dopa zu untersuchen, wurde des Weiteren innerhalb der Patientengruppe zwischen den Patienten im ON und den Patienten im OFF unterschieden.

Die Messungen fanden in einem Untersuchungsraum der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Mainz statt.

### 3.4 Die Aufgabe

Der Entwurf der Aufgabe wurde von Dr. Damian Herz entworfen (Herz et al., 2023) und soll eine möglichst gute Darstellung der Kraftanpassung ermöglichen.

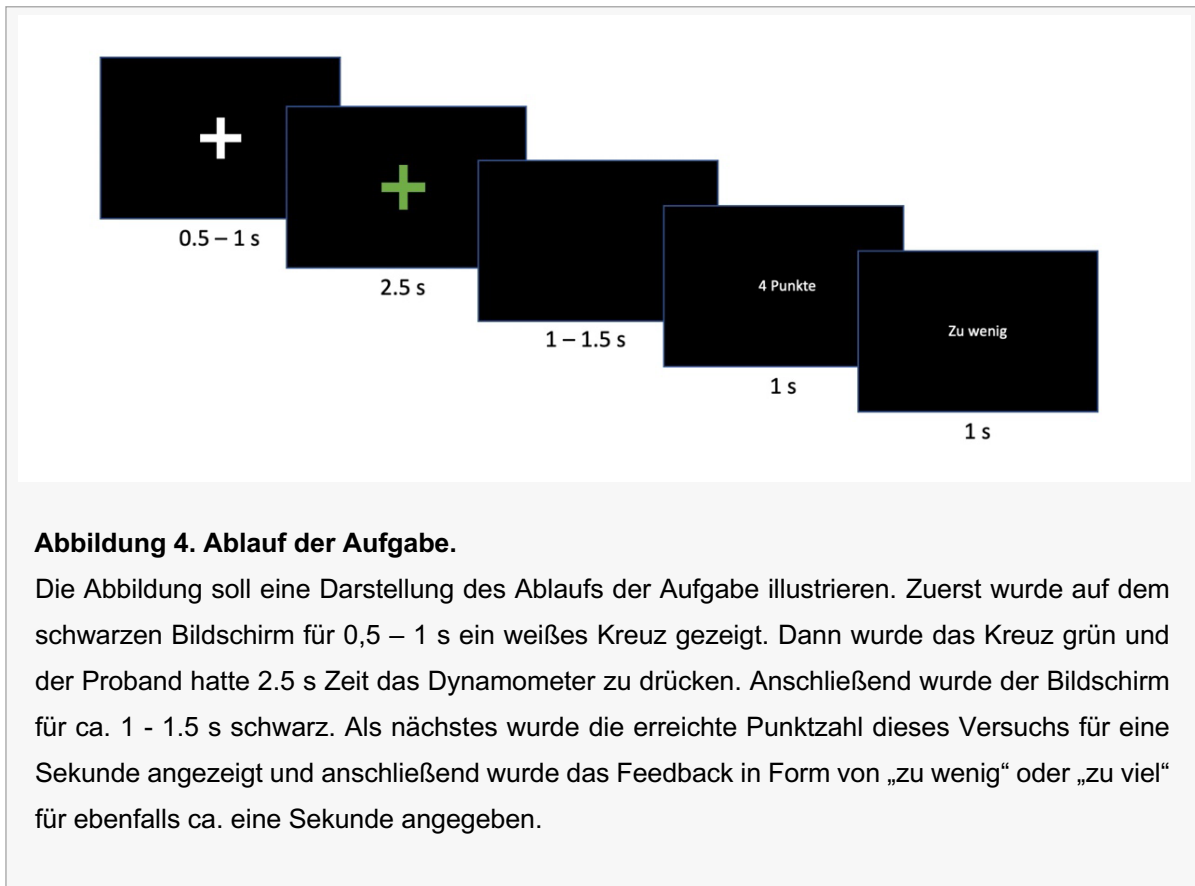
Die Aufgabe bestand darin, mit einer Hand Kräfte so nah wie möglich an einer Zielkraft zu produzieren. Auf die Zielkraft musste anhand eines Feedbacks in Form von Punkten, welches nach jedem Kraftaufwand angezeigt wurde, geschlossen werden.

Der Proband sah auf dem Laptop ein weißes Kreuz auf schwarzem Hintergrund. Sobald das Kreuz grün wurde, hatte der Proband 2,5 Sekunden Zeit den Griff einmal zu drücken. Nach diesem Zeitfenster blieb der Bildschirm für 1-1,5 s schwarz. Im Anschluss bekam der Proband vom Programm ein Feedback angezeigt, bezogen auf die Kraft, die vom Probanden gedrückt wurde, welche in Form von Punkten vergeben wurde. Die maximale Punktzahl, die erreicht werden konnte, nachdem einmal gedrückt wurde, war 10. Das bedeutete, dass der Proband genau das richtige Maß an Kraft aufgewendet hatte, während er drückte. Je weniger Punkte er bekommen hatte, desto weiter war er vom perfekten Maß an Kraft entfernt. Wenn der Proband also entweder zu schwach oder zu stark gedrückt hatte, bekam er weniger als die 10 Punkte. Die Punkte wurden abhängig vom linearen Abstand der tatsächlichen (von dem Probanden gedrückten) Kraft von der Zielkraft vergeben.

Dieser Abstand zwischen tatsächlicher Kraft und Zielkraft wird als maximaler freiwilliger Kontraktionsunterschied (MVC-Unterschied) beschrieben. D. h. 0-1 % MVC-Unterschied ergab 10 Punkte, 1-2 % MVC-Unterschied 9 Punkte usw. Jede Differenz > 10 % MVC führte zu 0 Punkten.

Nachdem der Proband die Punktzahl erfahren hatte, erfuhr er durch das Programm zusätzlich, ob er „zu viel“ oder ob er „zu wenig“ gedrückt hatte, was auf dem Bildschirm schriftlich angezeigt wurde, sodass der Proband in seinem nächsten Versuch seine Kraft entsprechend anpassen konnte.

Der nächste Versuch begann wieder mit einem weißen Kreuz. Für diese Versuche und alle Bewegungen während der gesamten Aufgabe wurden die Teilnehmer angewiesen, relativ kurze Kraftgriffe anzuwenden, um Ermüdung zu vermeiden.



Die Probanden wurden angewiesen innerhalb eines Versuches nicht mehrmals hintereinander zu drücken, auch nicht, um den eigenen Versuch zu korrigieren, sollte der Proband bereits, bevor er das Feedback erhalten hatte, gemerkt haben, dass er zu wenig oder zu viel gedrückt hatte. Versuche, in denen der Proband mehrmals gedrückt hatte, wurden aus der Analyse der Ergebnisse herausgenommen.

Das Ziel war es, die Teilnehmer stetig die von ihnen angewendete Kraft anpassen zu lassen, wobei sehr große Kräfte und Kräfte nahe 0 vermieden wurden. Darüber hinaus sollte die Zielkraft weder rein zufällig sein noch eindeutig vorhersehbar, sodass die Teilnehmer nach der Bewegung auf das Feedback warten mussten.

Um dies zu erreichen, wurde die Zielkraft  $\mu$  bei jedem Versuch  $t$  durch folgende Formel angegeben:

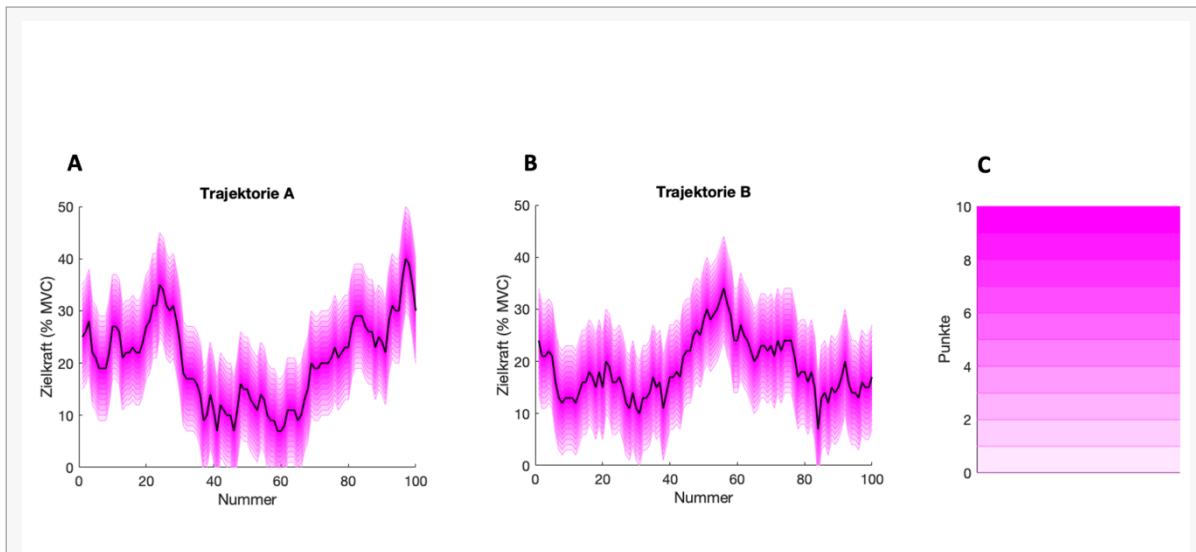
$$\mu_{t+1} = \mu_t \lambda + (1 - \lambda) \cdot \theta + v$$

Der Startwert  $\mu_1$  wurde aus einer Gaußschen Verteilung mit einem Mittelwert von 0.25 (=25 % der maximalen freiwilligen Kontraktion, MVC) und einer Standardabweichung von 2 berechnet, während  $v$  ein Rauschterm war, der aus einer Gaußschen Verteilung mit Nullmittelwert und einer Standardabweichung von 2 gezogen wurde.  $\lambda$  und  $\theta$  waren Konstanten, die die Abklinggeschwindigkeit und den Wert, auf den  $\mu_t$  abfiel, beschreiben, und wurden auf 0,98 bzw. 0,25 gesetzt.

Es wurden zwei Trajektorien (A und B, s. Abbildung 5) aus Simulationen mit der oben angegebenen Gleichung abgeleitet, welche den Verlauf der Zielkraft darstellten, die in dieser Studie verwendet wurden. Die beiden Trajektorien dienten dazu, Probanden zweimal die Aufgabe bearbeiten zu lassen, um sie das eine Mal im ON und das andere Mal im OFF zu bearbeiten. So wurde gewährleistet, dass die Probanden den Verlauf der Zielkraft nicht bereits durch die erste Messung kannten.

Um Vergleiche zwischen den Probanden zu erleichtern, wurden die beiden Trajektorien zufällig den Probanden zugewiesen und gleichmäßig auf die Probanden aufgeteilt. Dem einen Teil der Probanden, die die Aufgabe sowohl im ON als auch im OFF bearbeiteten, wurde für die erste Messung die Trajektorie A zugewiesen, für den anderen Teil die Trajektorie B.

Die durchschnittliche Zielkraft in beiden Trajektorien betrug ungefähr 20% des ermittelten MVC. Der MVC wurde für jeden Probanden ermittelt, bevor die Aufgabe gestartet wurde.



### Abbildung 5. Trajektorien.

A: Trajektorie A; B: Trajektorie B; in der x-Achse ist die Anzahl der Versuche abgebildet, ein Durchlauf besteht aus 100 Versuchen; in der y-Achse ist die Zielkraft in % des MVC angegeben. Die schwarze Linie stellt die Zielkraft dar, die Farbabstufungen die Reichweite, in der Punkte vergeben werden. Für jede gedrückte Kraft, die außerhalb des farbigen Bereichs lag, wurden 0 Punkte vergeben.

C: Darstellung zur Punktevergabe, je weiter die gedrückte Kraft von der Zielkraft entfernt lag, desto weniger Punkte wurden für diesen Versuch vergeben. Die maximale Punktzahl lag bei 10. Lag die gedrückte Kraft außerhalb des farblich schattierten Bereichs, wurden 0 Punkte vergeben.

## 3.5 Ablauf

Der Proband saß auf einem Stuhl vor einem Tisch, auf dem ein Laptop stand. Neben dem Laptop befand sich das Modul des Dynamometers und das Dynamometer selbst. Das Dynamometer, mit dem die Kraft des Probanden ermittelt wurde, hatte die Form eines Griffs. Die von den Probanden aufgewendeten Kräfte wurden von dem Dynamometer (MIE Medical Research, Leeds, U.K.) erfasst. Die Kräfte wurden von der Hand aufgebracht, welche das Dynamometer umschloss.

Alle Hinweise wurden auf einem MacBook Air (MacOS Monterey, Version 12.0, 13,3-Zoll-Display, 60 Hz Bildwiederholfrequenz) unter Verwendung von PsychoPy Version 2020.2.4 präsentiert. Das Display wurde aus einer Entfernung von ungefähr 50 cm betrachtet.

Die analogen Kraftmessungen wurden analog-zu-digital konvertiert und über ein Labjack u3-System (Labjack Corporation, Lakewood, CO, USA) an die PsychoPy-Software sowie an einen Verstärker gesendet. In PsychoPy wurde die Kraft für jeden einzelnen Teilnehmer in % MVC umgerechnet. Task-Ereignisse wurden mit den analogen Kraft-Aufzeichnungen durch einen TTL-Impuls synchronisiert, der von PsychoPy über das Labjack-System an die Aufzeichnungssoftware gesendet wurde.

### **3.5.1 Maximale freiwillige Kontraktion (MVC)**

Zunächst wurde die maximale Kraft bestimmt, die der Proband ausüben konnte. Dies diente dazu die mittlere Zielkraft an die Kraft des Probanden anzupassen. So konnte ermöglicht werden, dass der Kraftaufwand für den Probanden im Laufe der Aufgabe nicht zu groß wurde und die Bedingungen für die Probanden vergleichbar waren.

Um den MVC zu bestimmen, wurde der Proband gebeten, dreimal hintereinander so fest wie möglich den Griff (Dynamometer) in seiner Hand zu drücken.

Der Proband hielt dafür das Dynamometer in seiner dominanten Hand. Auf dem Laptop erschien ein weißes Kreuz. Sobald dieses Kreuz grün wurde, wurde der Proband angewiesen das Dynamometer einmal kurz und so fest wie möglich zu drücken. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt und startete jeweils wieder mit dem weißen Kreuz auf dem Bildschirm. Der MVC wurde dann aus dem Median dieser drei Messungen ermittelt.

### **3.5.2 Training der Aufgabe**

Bevor die Aufgabe gestartet wurde, bekam jeder Proband die Möglichkeit, die Aufgabe für ca. 1 Minute zu üben. Somit konnte gewährleistet werden, dass alle Probanden bereits zu Beginn der eigentlichen Aufgabe den Ablauf verstanden und ein Gefühl dafür bekamen, wie das Feedback in Form der Punkte vergeben wurde. Die Übung umfasste 10 Versuche, welche den Ablauf der späteren Aufgabe darstellen sollte und vom gleichen Prinzip durchgeführt wurde. Während dieser Trainingsaufgabe blieb die Zielkraft, die vom Programm vorgegeben wurde, konstant und wurde nicht, wie in der späteren Aufgabe, in Form der Trajektorien verändert. Die Zielkraft in der Übung betrug 25% des ermittelten MVC.

### **3.5.3 Kraftanpassung**

Die Aufgabe umfasste 100 Versuche und fand wie oben beschrieben statt. Sie dauerte etwa 10 Minuten. In dieser Zeit schwankte die Zielkraft in Form einer Kurve. Es wurden zwei verschiedene Kurven (Trajektorie A und B) für die Zielkraftniveaus verwendet, da die Parkinson-Patienten teilweise an zwei Sitzungen teilnahmen (jeweils eine im ON und eine im OFF). Im Durchschnitt lag die Zielkraft bei beiden Kurven bei ca. 20% des MVC. Die Punktzahl

der einzelnen Versuche wurde zum Schluss zu einem Endergebnis addiert. Nachdem die Aufgabe beendet war, wurde dem Patienten die Summe der gesammelten Punkte angezeigt.

### **3.6 Parameter der Kraftproduktion und Kraftanpassung**

Um darzustellen, ob die Parkinson-Patienten die Aufgabe durchführen konnten und die Parkinson-Patienten in der Lage waren Kräfte vergleichbar mit Gesunden zu produzieren, wurde zunächst die Kraftproduktion der Probanden untersucht. Mit der Kraftproduktion wird die Erzeugung der Kraft beschrieben. Die Fähigkeit, überhaupt Kraft zu erzeugen, ist eine Voraussetzung, um Kraft anpassen zu können.

Die produzierten Kräfte der Probanden, welche mittels Dynamometer aufgezeichnet wurden, wurden anhand verschiedener Parameter analysiert, welche einen Vergleich zwischen den Gruppen ermöglichen sollten.

Im Folgenden werden die Messgrößen beschrieben, die in der vorliegenden Studie analysiert wurden.

Die maximale freiwillige Kontraktion wurde aus dem Median aus drei Messungen berechnet. Sie ist die aufgebrachte Kraft, die der Proband produziert hat, nachdem er angewiesen wurde so fest wie möglich zu drücken.

Die Spitzenkraft beschreibt die maximale Kraft, die während eines Kraftaufwandes aufgebracht wurde und wird in Newton angegeben. In der vorliegenden Studie wird die durchschnittliche Spitzenkraft der 100 Versuche, die aufgebrachte Kraft bestmöglich der Zielkraft anzupassen, zwischen den einzelnen Gruppen verglichen.

Die Höhe der Kraft, die während eines Versuchs aufgebracht wird, ist in etwa normalverteilt. In der vorliegenden Studie wird das Maximum der positiven Steigung und das Maximum der negativen Steigung der Kraft angegeben (erste Ableitung der Kraft).

Die Fläche unter der Kurve entspricht der Fläche zwischen der Kurve (in der die Kraft verläuft) und der Zeit-Achse. Diese wird somit in Ns (Newton mal Sekunde) angegeben.

Zur Veranschaulichung der Parameter der Kraftproduktion siehe Abbildung 6.

Mit der Kraftanpassung wird die kontrollierte Veränderung der Kraft beschrieben, abgestimmt auf Anforderungen an die gegebene Situation. In der vorliegenden Studie wurde eine Zielkraft vorgegeben. Die Probanden wurden angewiesen eine Kraft aufzubringen und das Maß der Kraft kontrolliert zu verändern, um dieses an das der Zielkraft anzupassen.

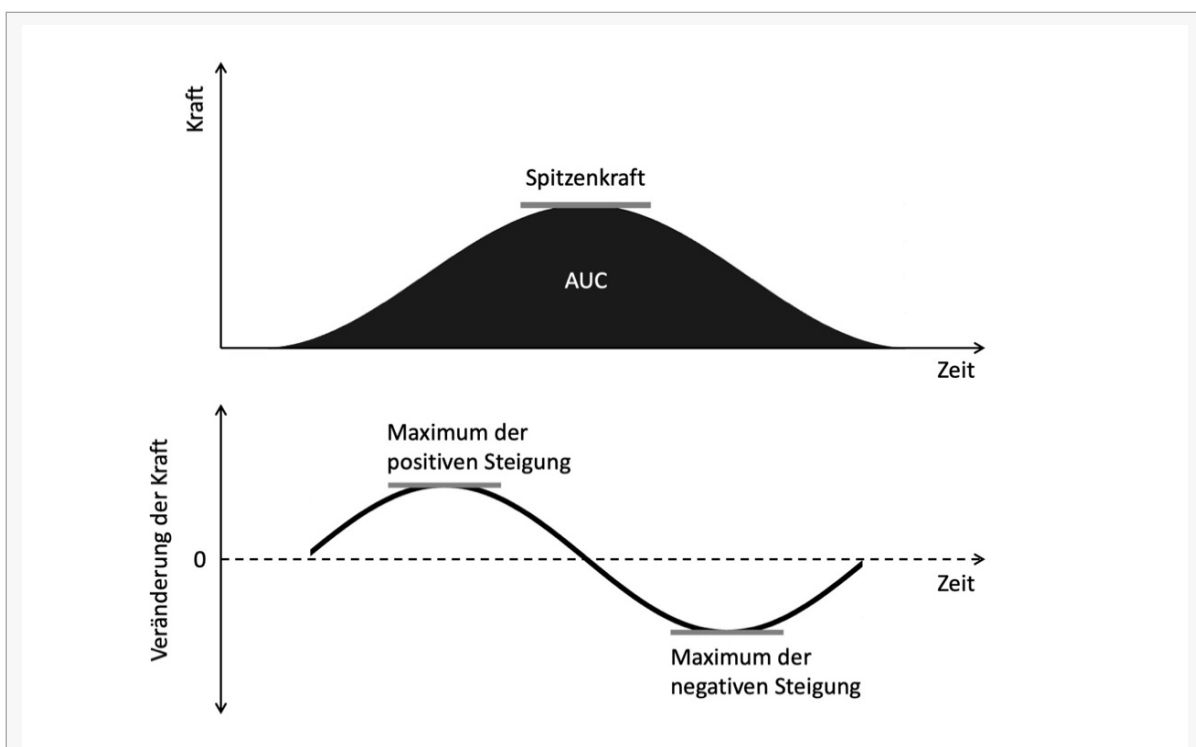
Die Anpassung der produzierten Kraft (Ist-Kraft) an die Zielkraft kann ebenfalls mittels unterschiedlicher Parameter analysiert werden. Die Parameter, die in der vorliegenden Studie analysiert wurden, werden im Folgenden beschrieben.

Um die Kraftanpassung zwischen den Gruppen zu vergleichen, wurde die durchschnittliche Punktzahl einer Gruppe, die innerhalb eines Versuchs erreicht wurde, angegeben. Zur Erklärung der Punktevergabe siehe Abbildung 5C.

Des Weiteren wurde der durchschnittliche quadratische Wurzelfehler (RMSE) berechnet. Er ist eine Erweiterung der mittleren quadratischen Abweichung (MSE). Die MSE berechnet die Differenz zwischen dem vorhergesagten Wert (Zielkraft) und der Ist-Kraft. Der RMSE ist die Wurzel der MSE, wodurch sich positive und negative Abweichungen nicht gegenseitig aufheben.

Der Variationskoeffizient ist ein relatives Streuungsmaß. Er setzt die Standardabweichung in Relation zum Mittelwert. Die Berechnung erfolgt daher, indem die Standardabweichung der Kraft durch die mittlere Kraft geteilt wird.

Zusätzlich wurde der Kraftüberschuss berechnet, welcher als Ist-Kraft – Zielkraft berechnet wird und damit sowohl positive (zu viel Kraft) als auch negative (zu wenig Kraft) Werte annehmen kann.



**Abbildung 6. Darstellung der Parameter der Kraftproduktion.**

Spitzenkraft als Maximum der aufgebrauchten Kraft. Fläche unter der Kurve (AUC), Veränderung der Kraft über die Zeit mit dem Maximum der positiven Steigung und dem Maximum der negativen Steigung.

### 3.7 Statistische Tests

Zunächst wurden die Mittelwerte der Parameter der Kraftproduktion und der Kraftanpassung der einzelnen Gruppen berechnet, sowie die durchschnittliche Abweichung aller gemessenen Werte als Standardabweichung mit einem Konfidenzintervall von 95% dargestellt.

Um die einzelnen Gruppen (K vs. PD und ON vs. OFF) miteinander zu vergleichen, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben und der p-Wert mit einem p-Schwellenwert von 0,05 genutzt. Somit wurden p-Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant erklärt. Bevor parametrische Tests durchgeführt wurden, wurden die Daten mit dem Lilliefors-Test auf eine Abweichung von der Normalverteilung geprüft. Der Lilliefors-Test ist ein statistischer Test, mit dem die Häufigkeitsverteilung der Daten einer Stichprobe auf Normalität geprüft werden kann. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde der exakte Fisher-Test, anstelle des Chi-Quadrat-Tests, verwendet, um die Gruppen auf einen Unterschied bezüglich des Geschlechts und der Händigkeit zu untersuchen.

Die Effektgröße  $d'$ , welche mittels Cohens  $d$  beurteilt wurde, wurde als Kennzahl zur Messung der Effektstärke angegeben. Dieser setzt die Differenz zweier arithmetischer Mittelwerte in Relation zu der Standardabweichung und misst so die Stärke eines gemessenen Unterschieds zwischen zwei Gruppen. Nach der Einteilung von Jacob Cohen stehen Werte unter 0,2 für einen sehr geringen Effekt während Werte über 0,8 für einen starken Effekt stehen.

Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (gesprochen und in dieser Arbeit bezeichnet als rho) ist ein nicht-parametrisches Verfahren, um den Zusammenhang zwischen zwei Datensätzen zu analysieren. Rho kann die Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Ein perfekter Zusammenhang würde mit genau +1 bzw. -1 dargestellt werden. Rho wurde in dieser Arbeit verwendet, um eine mögliche Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft, sowie zwischen Krankheitsdauer und Kraftanpassung zu messen.

Die statistischen Analysen in dieser Arbeit wurden unter der Supervision von Dr. Damian Herz durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

Die Erforschung von Morbus Parkinson ist aufgrund der zunehmenden Prävalenz und der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten weiterhin von hoher Relevanz. Um das klinische Verständnis für die Erkrankung zu verbessern und die therapeutischen Möglichkeiten an die individuelle Klinik der Patienten besser anpassen zu können, wurde die Kraftanpassung bei Parkinson-Patienten mit der einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und auf einen Effekt von Levodopa untersucht. Folgende Hypothesen sollten durch die vorliegende Studie überprüft werden:

- 1) Es gibt einen Unterschied in der Kraftanpassung zwischen Parkinson-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe.
- 2) Levodopa übt einen Effekt auf die Kraftanpassung von Parkinson-Patienten aus.

In der vorliegenden Studie wurden 12 Parkinson-Patienten und 15 gesunde Probanden untersucht. Zur Überprüfung der ersten Hypothese, bestand das Ziel dieser Arbeit darin, die Kraftanpassung auf Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Probanden zu untersuchen.

Um darzustellen, ob die Parkinson-Patienten die Aufgabe durchführen konnten und die Parkinson-Patienten in der Lage waren Kräfte vergleichbar mit Gesunden zu produzieren, wurde zunächst die Kraftproduktion der Probanden untersucht. Es wurden mehrere Parameter der Kraftproduktion analysiert, darunter die MVC, die mittlere Spitzenkraft, die zeitliche Ableitung der Spitzenkraft (Veränderung über die Zeit) und die absolute Kraft (AUC). Zur Erklärung der Parameter der Kraftproduktion siehe Abbildung 6.

Die Kraftanpassung der Parkinson-Patienten und der gesunden Probanden wurde mittels unterschiedlicher Parameter analysiert. Die Parameter, die untersucht wurden, waren die erreichte Punktzahl, welche der Proband als Endergebnis erhielt, der Variationskoeffizient (CV), der mittlere quadratische Wurzelfehler (RMSE), welcher die Abweichung der produzierten Kraft von der Zielkraft darstellt, und der Kraftüberschuss. Die Ergebnisse sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Zur Überprüfung der zweiten Hypothese wurde sowohl die Kraftproduktion als auch die Kraftanpassung von Parkinson-Patienten im ON und den Parkinson-Patienten im OFF auf die gleichen Parameter untersucht und miteinander verglichen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

Teilergebnisse der gesunden Kontrollgruppe wurden in der Zeitschrift PLoS Biology am 01. Juni 2023 von Herz, D. M., Bange, M., Gonzalez-Escamilla, G., Auer, M., Muthuraman, M., Glaser, M., Bogacz, R., Pogosyan, A., Tan, H., Groppa, S., & Brown, P unter folgendem Titel

publiziert: „Dynamic modulation of subthalamic nucleus activity facilitates adaptive behavior“ (Herz et al., 2023).

	Kontrollgruppe	PD (ON und OFF)	PD ON	PD OFF
<b>Kraftproduktion</b>				
MVC	211.2 ± 59.8	206.0 ± 87.5	189.6 ± 71.5	273.1 ± 111.7
Spitzenkraft (Mean peak force)	38.99 ± 11.22	38.07 ± 17.01	31.08 ± 15.87	41.73 ± 17.73
Maximum der positiven Steigung (Mean peak yank)	0.305 ± 0.136	0.286 ± 0.135	0.223 ± 0.084	0.302 ± 0.150
Maximum der negativen Steigung (Mean neg. peak yank)	0.393 ± 0.138	0.364 ± 0.167	0.288 ± 0.117	0.379 ± 0.187
AUC	13894.0 ± 6477.2	14951.0 ± 8036.9	15321.0 ± 10537.0	1497.0 ± 4682.1
<b>Kraftanpassung</b>				
Erreichte Punktzahl	6.133 ± 0.766	5.948 ± 0.944	5.562 ± 0.866	5.843 ± 0.993
RMSE	6.125 ± 1.400	7.036 ± 1.714	7.678 ± 1.478	7.020 ± 1.900
CV	0.349 ± 0.061	0.352 ± 0.091	0.344 ± 0.097	0.340 ± 0.091
Kraftüberschuss	0.680 ± 1.269	1.042 ± 1.622	1.395 ± 1.822	0.489 ± 1.045

**Tabelle 2. Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Gruppen.**

Durchschnittswert ± Standardabweichung; maximale freiwillige Kontraktion (MVC) in Newton, Fläche unter der Kurve (AUC) in Ns; die durchschnittliche erreichte Punktzahl pro Versuch; der mittlere quadratischer Wurzelfehler (RMSE) in Newton; der Variationskoeffizient (CV) und der Kraftüberschuss in Newton; Erklärung der Parameter der Kraftproduktion siehe Abbildung 6. Patienten mit Morbus Parkinson (PD). Patienten im ON und Patienten im OFF.

	K vs. PD			ON vs. OFF		
	t <sub>df</sub> -Wert	p-Wert	Cohens-d	t <sub>df</sub> -Wert	p-Wert	Cohens-d
<b>Kraftproduktion</b>						
MVC	t <sub>25</sub> = - 0.184	p = 0.855	d = -0.07	t <sub>11</sub> = 1.648	p = 0.128	d = 0.99
Spitzenkraft (Mean Peak Force)	t <sub>25</sub> = 0.169	p = 0.867	d = 0.07	t <sub>15</sub> = -1.299	p = 0.214	d = -0.63
Maximum der positiven Steigung (Mean peak yank)	t <sub>25</sub> = 0.355	p = 0.726	d = 0.14	t <sub>15</sub> = -1.311	p = 0.209	d = -0.64
Maximum der negativen Steigung (Mean neg. peak yank)	t <sub>25</sub> = 0.491	p = 0.628	d = 0.19	t <sub>15</sub> = -1.187	p = 0.254	d = -0.58
AUC	t <sub>25</sub> = - 0.379	p = 0.708	d = -0.15	t <sub>15</sub> = 0.091	p = 0.929	d = 0.40
<b>Kraftanpassung</b>						
Erreichte Punktzahl	t <sub>25</sub> = 0.564	p = 0.578	d = 0.22	t <sub>15</sub> = -0.618	p = 0.546	d = -0.3
RMSE	t <sub>25</sub> = - 1.521	p = 0.141	d = -0.59	t <sub>15</sub> = 0.790	p = 0.442	d = 0.38
Variationskoeffizient (CV)	t <sub>25</sub> = - 0.089	p = 0.93	d = -0.03	t <sub>15</sub> = 0.101	p = 0.921	d = 0.05
Kraftüberschuss	t <sub>25</sub> = - 0.652	p = 0.521	d = -0.25	t <sub>15</sub> = 1.277	p = 0.221	d = 0.62

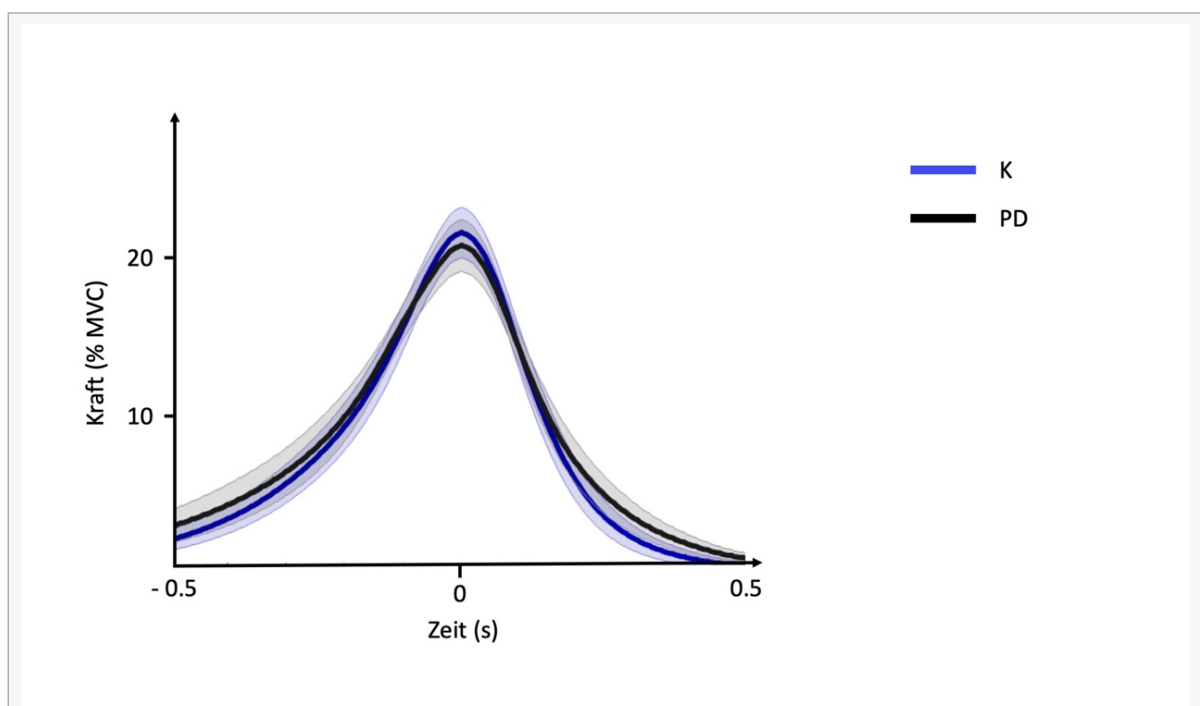
**Tabelle 3. Überblick über die Gruppenvergleiche.**

t<sub>df</sub>-Wert, p-Wert, Cohens-d; df = Freiheitsgrad. Fläche unter der Kurve (AUC), Veränderung der Kraft über die Zeit mit dem Maximum der positiven Steigung und dem Maximum der negativen Steigung, Variationskoeffizient (CV); maximale freiwillige Kontraktion (MVC); Durchschnittlicher quadratischer Wurzelfehler (RMSE). gesunde Kontrollgruppe (K), Patienten mit Morbus Parkinson (PD), Parkinson-Patienten im ON, Parkinson-Patienten im OFF.

## 4.1 Kontrollgruppe vs. Parkinson-Patienten

### 4.1.1 Kraftproduktion

Um darzustellen, ob die Parkinson-Patienten (n=12) die Aufgabe durchführen konnten und die Parkinson-Patienten in der Lage waren Kräfte vergleichbar mit Gesunden zu produzieren, wurde zunächst die Kraftproduktion der Probanden untersucht. Das Ziel war es darzustellen, ob die Patienten in der Lage waren, ähnliche Kräfte zu erzeugen wie die gesunden Kontrollpersonen (n=15). Es wurden mehrere Messgrößen der Kraftproduktion, darunter die MVC, die mittlere Spitzenkraft und ihre zeitliche Ableitung (Veränderung über die Zeit) und die absolute Kraft (AUC) verglichen. Keiner dieser Messgrößen unterschied sich zwischen den Gruppen, wodurch sich zeigen lässt, dass die Patienten normale Kraftgriffe ausführen konnten. Dies ist in Tabelle 2 und 3 dargestellt.



**Abbildung 7. Kraftproduktion von Parkinson-Patienten und gesunden Probanden.**

Auf der x-Achse wird die Zeit in Sekunden angegeben. Auf der Y-Achse ist die gedrückte Kraft in % des MVC dargestellt. Schwarz: Patienten mit Morbus Parkinson (PD), blau: gesunde Kontrollgruppe (K). Die dunklen Linien (blaue und schwarze Kurve) zeigen den Mittelwert, die schattigen Flächen den Standardfehler

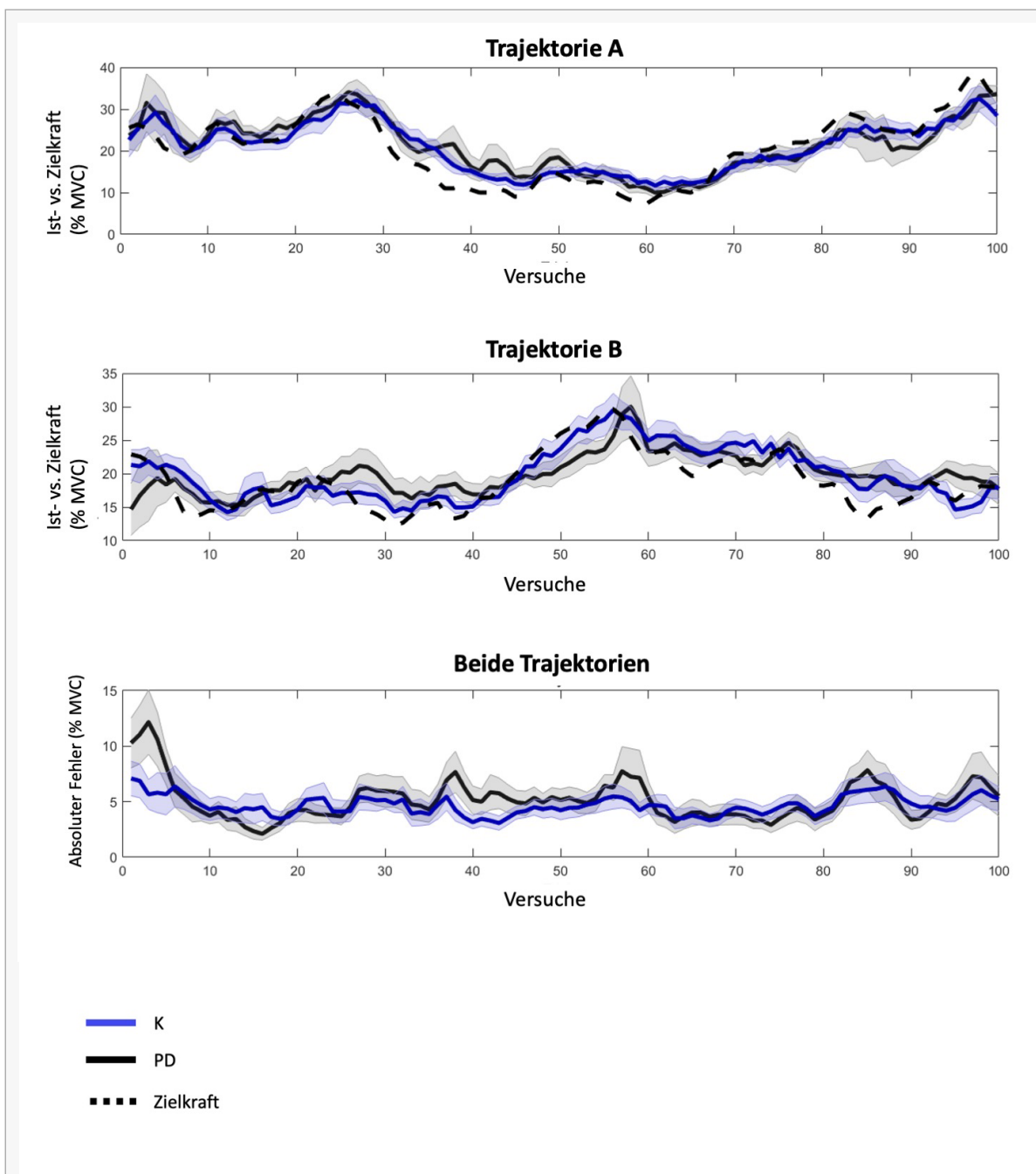
### 4.1.2 Kraftanpassung

Die Kraftanpassung wurde auf einen Unterschied zwischen den Parkinson-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe untersucht.

Es wurde in beiden Gruppen eine signifikante Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft herausgefunden (K: mittlerer  $\rho=0.62$ ,  $t_{14} = 12.641$ ,  $p = < 0.001$ ; PD: mittlerer  $\rho= 0.45$ ,  $t_{11} = 5.559$ ,  $p = < 0.001$ ). Im Gruppenvergleich war der Unterschied grenzwertig signifikant ( $t_{25} = 2.022$ ,  $p = 0.054$ ), wodurch hervorgeht, dass die Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft bei den Parkinson-Patienten signifikant schwächer war als bei der gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Punktzahl-Feedback und der entsprechenden absoluten Kraftänderung beim nächsten Versuch dargestellt werden (K: mittlerer  $\rho= -0.5$ ,  $t_{14} = -11.499$ ,  $p = < 0.001$ ; PD: mittlerer  $\rho = -0.4$ ,  $t_{11} = -5.336$ ,  $p = < 0.001$ ). Im Gruppenvergleich konnte kein signifikanter Unterschied deutlich gemacht werden ( $t_{25} = -1.165$ ,  $p = 0.255$ ).

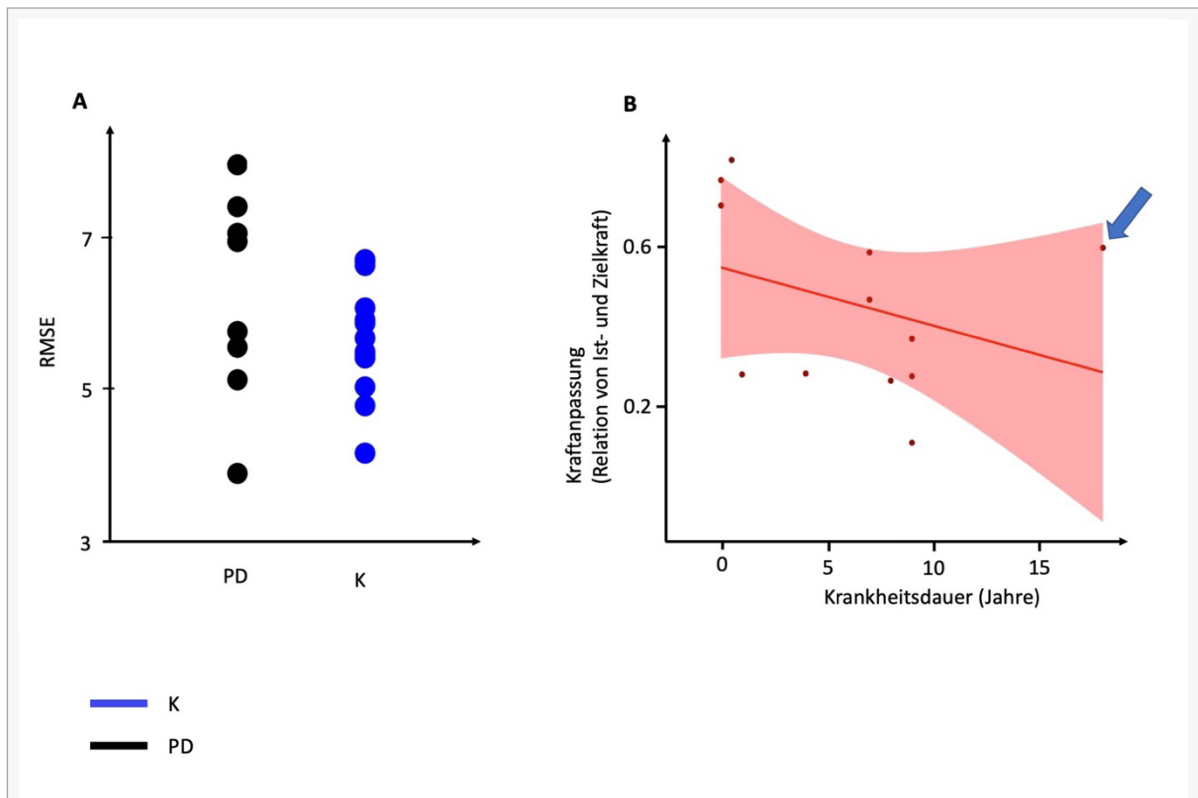
Das Hauptinteresse galt dem mittleren quadratischen Wurzelfehler (RMSE), welcher die Abweichung der produzierten Kraft von der Zielkraft reflektiert, da dieser in der Studie von Herz et al. einen signifikanten Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe gezeigt hatte. Qualitativ war dieser Wert bei Patienten höher als bei Gesunden ( $7.036 \pm 1.7$  vs.  $6.125 \pm 1.4$ ), dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $t_{25} = -1.521$ ,  $p = 0.141$ ,  $d = -0.59$ ). Es wurden auch weitere Parameter der Kraftanpassung, wie die erreichten Punkte in der Aufgabe, der Variationskoeffizient sowie der Kraftüberschuss untersucht. In keinem dieser Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 3).

Des Weiteren wurde die Kraftanpassung der Parkinson-Patienten auf eine Korrelation mit der Krankheitsdauer der Patienten untersucht. Die Korrelation zwischen Krankheitsdauer und der Kraftanpassung (gemessen als Relation von Ist- und Zielkraft) war grenzwertig signifikant ( $\rho = -0.544$ ,  $p = 0.067$ ). Wie Abbildung 9B zu entnehmen ist, gab es hierbei einen deutlichen Ausreißer (siehe Pfeil). Ohne diesen Ausreißer war die Korrelation signifikant ( $\rho = -0.737$ ,  $p = 0.010$ ).



**Abbildung 8. Vergleich der Trajektorien zwischen den Parkinson-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe.**

Auf der X-Achse sind jeweils die Versuche angegeben (0-100), auf der y-Achse wird die Ist- und Zielkraft bzw. der absolute Fehler in % vom MVC dargestellt. Blau: gesunde Kontrollgruppe (K), schwarz: Patienten mit Morbus Parkinson (PD), gestrichelte Linie: Zielkraft. Die dunklen Linien zeigen den Mittelwert, die schattigen Flächen den Standardfehler.



**Abbildung 9. Mittlerer Quadratischer Wurzelfehler und die Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Kraftanpassung.**

Abbildung 9A zeigt den mittleren quadratischen Wurzelfehler im Vergleich zwischen den Parkinson-Patienten (PD) und der gesunden Kontrollgruppe (K). Die blauen Punkte stellen die Probanden der gesunden Kontrollgruppe dar; die schwarzen Punkte illustrieren die Parkinson-Patienten. Abbildung 9B zeigt die Korrelation zwischen der Krankheitsdauer der Parkinson-Patienten und der Kraftanpassung. Auf der x-Achse ist die Krankheitsdauer in Jahren abgebildet. Die y-Achse zeigt die Kraftanpassung in Form von der Relation von Ist- und Zielkraft. Der Pfeil deutet auf den Ausreißer. Die Punkte stellen die einzelnen Patienten dar und die schattierte Fläche illustriert das 95%-Konfidenzintervall.

## 4.2 ON vs. OFF

### 4.2.1 Kraftproduktion

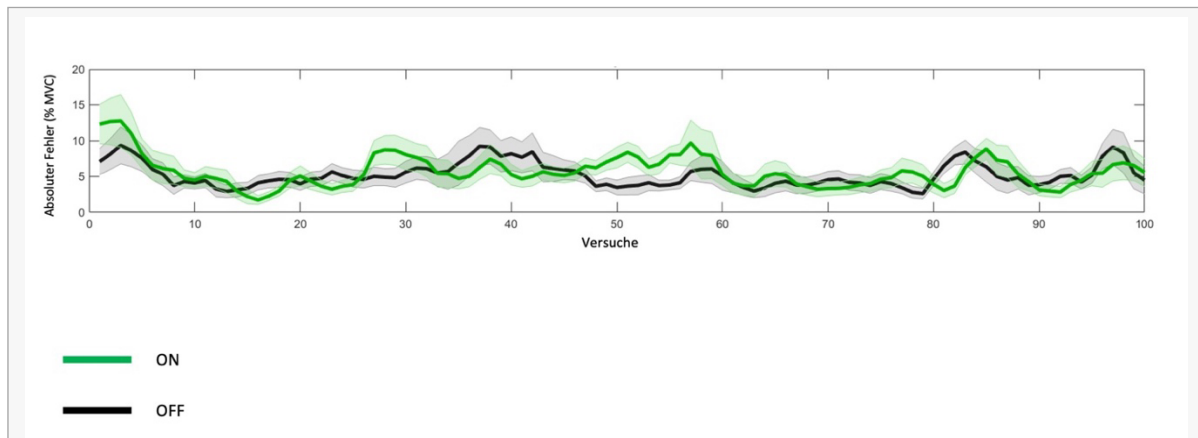
Die Kraftproduktion wurde zwischen der Patientengruppe im ON und der Patientengruppe im OFF ebenfalls auf die Parameter MVC, durchschnittliche Spitzenkraft und ihre Ableitung (Veränderung über die Zeit), sowie die absolute Kraft untersucht. Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe im ON und der Patientengruppe im OFF in der Kraftproduktion festgestellt werden (siehe Tabelle 2 und 3).

### 4.2.2 Kraftanpassung

Die Parkinson Gruppe im ON und die Gruppe im OFF wurden ebenfalls auf einen Unterschied in der Kraftanpassung untersucht.

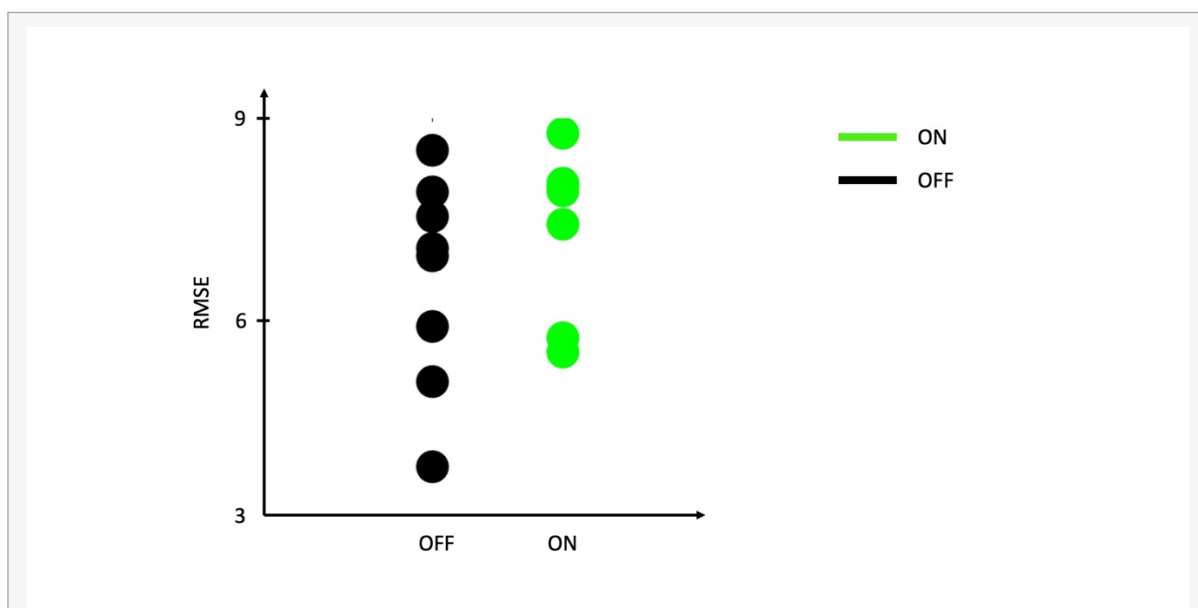
Es wurde in beiden Gruppen eine signifikante Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft gefunden (ON: mittlerer  $\rho = 0.32$ ,  $t_7 = 4.89$ ,  $p = 0.002$ ; OFF: mittlerer  $\rho = 0.52$ ,  $t_8 = 5.392$ ,  $p = <0.001$ ). Im Gruppenvergleich war der Unterschied grenzwertig signifikant ( $t_{15} = -2.002$ ,  $p = 0.064$ ). Weiterhin wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Punktzahl-Feedback und der entsprechenden absoluten Kraftänderung beim nächsten Versuch dargestellt (ON: mittlerer  $\rho = -0.32$ ,  $t_7 = -5.075$ ,  $p = 0.001$ ; OFF: mittlerer  $\rho = -0.39$ ,  $t_8 = -4.031$ ,  $p = 0.004$ ). Im Gruppenvergleich konnte kein signifikanter Unterschied deutlich gemacht werden ( $t_{15} = 0.855$ ,  $p = 0.406$ ).

Wie in der vorherigen Analyse galt das Hauptinteresse vor allem dem RMSE, welcher die Abweichung der produzierten Kraft von der Zielkraft reflektiert. Qualitativ wurde dieser Wert durch Levodopa nicht gebessert, sondern verschlechtert (ON:  $7.678 \pm 1.5$  vs OFF:  $7.02 \pm 1.9$ ), dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $t_{15} = 0.79$ ,  $p = 0.442$ ,  $d = 0.38$ ). Die anderen Parameter (Punktzahl, CV, Kraftüberschuss) zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 3). Somit konnte kein signifikanter Effekt von Levodopa auf die Kraftanpassung dargestellt werden.



**Abbildung 10. Absoluter Fehler Im Vergleich zwischen den Patienten im ON und den Patienten im OFF.**

Die x-Achse gibt die Versuche an (0-100), die y-Achse zeigt den absoluten Fehler in % des MVC. Grün: Patienten im ON. Schwarz: Patienten im OFF. Die schattierten Flächen zeigen den Standardfehler. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen darstellen.



**Abbildung 11. Mittlerer Quadratischer Wurzelfehler im Vergleich zwischen den Patienten im ON und den Patienten im OFF.**

Die grünen Punkte illustrieren die Patienten im ON, die schwarzen Punkte die Patienten im OFF.

## 5 Diskussion

Morbus Parkinson ist die häufigste neurodegenerative Bewegungsstörung, bei der die Betroffenen besonders durch die motorischen Symptome stark eingeschränkt werden. Die motorischen Symptome beeinflussen in vieler Hinsicht die motorische Kontrolle, dessen wichtiger Bestandteil die Kraftanpassung ist. Levodopa ist ein bedeutender Bestandteil in der Therapie von Morbus Parkinson, insbesondere um die motorischen Symptome zu behandeln, und wird als Erstlinientherapie eingesetzt. In einer Studie von Herz et al. wurde die Rolle der Basalganglien, im Speziellen die Rolle des Nucleus subthalamicus, an der Bewegungsausführung von 16 Parkinson-Patienten und 15 gesunden Probanden untersucht. Dazu wurde bei den Parkinson-Patienten über die Tiefe Hirnstimulation mittels Elektroden der STN stimuliert, während die Patienten die gleiche Aufgabe bearbeiteten wie in der vorliegenden Studie. Dabei wurde die elektrophysiologische Aktivität aufgezeichnet. Die gesunden Probanden bearbeiteten dieselbe Aufgabe, jedoch ohne Stimulation des STN, während die elektrophysiologische Aktivität mittels EEG aufgezeichnet wurde. In dieser Studie ließ sich darstellen, dass die Parkinson-Patienten ihre Bewegung schlechter anpassen konnten als die gesunde Kontrollgruppe. Die Parkinson-Patienten zeigten eine geringere Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft, was in einer geringeren Punktezahl resultierte (Herz et al., 2023). Die Kraftanpassung bei Morbus Parkinson ist noch wenig erforscht, daher war das Ziel der vorliegenden Studie diese näher zu untersuchen.

Anlehnend an die Ergebnisse der Studie von Herz et al. wurden zwei Hypothesen formuliert, die durch die vorliegende Studie untersucht werden sollten.

Der ersten Hypothese zufolge gibt es einen Unterschied in der Kraftanpassung zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Probanden. Die zweite Hypothese besagte, dass Levodopa bei Parkinson-Patienten einen Effekt auf die Kraftanpassung ausübt.

Zur Überprüfung der Hypothesen wurde die Kraftproduktion und die Kraftanpassung von Parkinson-Patienten ohne THS mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Zusätzlich wurden die Parkinson-Patienten in eine Gruppe im ON (Levodopa-Medikation am Morgen eingenommen) und eine Gruppe im OFF (letzte Levodopa-Medikation lag mind. 12 Stunden zurück) eingeteilt und ebenfalls bezüglich der Kraftproduktion und der Kraftanpassung auf Unterschiede analysiert.

Wie in der Studie von Herz et al. konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Parkinson-Patienten und den gesunden Probanden in der Kraftproduktion dargestellt werden. Im Gegensatz zu der Studie von Herz et al. konnte jedoch ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Kraftanpassung zwischen der Kontrollgruppe und den Parkinson-Patienten deutlich gemacht werden.

Es wurde sowohl in der Gruppe der Parkinson-Patienten als auch in der Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft gezeigt. Im Gruppenvergleich war der Unterschied grenzwertig signifikant, wodurch hervorgeht, dass die Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft bei den Parkinson-Patienten schwächer war als bei der gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Punktzahl-Feedback und der entsprechenden absoluten Kraftänderung beim nächsten Versuch dargestellt werden. Im Vergleich zwischen der Parkinson-Gruppe und den gesunden Probanden wurde jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Des Weiteren wurde die Kraftanpassung der Parkinson-Patienten auf eine Korrelation mit der Krankheitsdauer der Patienten untersucht. Die Korrelation zwischen Krankheitsdauer und der Kraftanpassung (gemessen als Relation von Ist- und Zielkraft) war grenzwertig signifikant.

Zudem konnte auch kein signifikanter Effekt von Levodopa auf die Kraftanpassung gezeigt werden. Die Relation zwischen Ist- und Zielkraft war grenzwertig signifikant schwächer bei den Parkinson-Patienten im ON im Vergleich zu den Patienten im OFF. Zusätzlich wurde der RMSE qualitativ durch Levodopa nicht gebessert, sondern verschlechtert. Dieser Unterschied war allerdings ebenfalls nicht signifikant.

Weiterhin wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Punktzahl-Feedback und der entsprechenden absoluten Kraftänderung beim nächsten Versuch dargestellt. Im Gruppenvergleich zwischen den Patienten im OFF und den Patienten im ON konnte kein signifikanter Unterschied deutlich gemacht werden.

Somit konnte weder ein signifikanter Unterschied in der Kraftanpassung zwischen den Parkinson-Patienten und den gesunden Probanden noch zwischen den Patienten im ON und den Patienten im OFF dargestellt werden.

Demnach konnte keine der beiden Hypothesen durch die vorliegende Studie bestätigt werden.

## **5.1 Altersstruktur und Geschlechterverteilung der Stichprobe**

Mit insgesamt 12 Parkinson-Patienten und 15 gesunden Probanden ist die Stichprobe sehr klein. Die begrenzte Anzahl an Parkinson-Patienten, die sich in der Lage fühlten an der Studie teilzunehmen, ermöglichte keine größere Stichprobengröße, wodurch die Repräsentativität der Studie verringert ist, da insbesondere weniger schwer betroffene Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Das durchschnittliche Alter der Parkinson-Patienten lag bei 62 Jahren bei einer Altersspanne von 21 bis 84 Jahren. Damit ist zwar eine breite Altersspanne abgedeckt, jedoch ist das durchschnittliche Alter der Patienten insgesamt eher jung. Nach einer Studie von Twelves et al. beträgt das mittlere Erkrankungsalter 65 Jahre (Twelves et al., 2003).

Das durchschnittliche Alter in der Kontrollgruppe betrug 67 Jahre bei einer Altersspanne von 57 bis 83 Jahren und ist damit mit der Patientengruppe vergleichbar (analysiert mittels exaktem Fischer-Test konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, s. oben).

Die Kontrollgruppe bestand aus 5 Frauen und 10 Männer, und unter den Parkinson-Patienten waren 4 Frauen und 8 Männer. Studien zu folge geht man von einer mindestens doppelt so hohen Prävalenz von PD unter Männern wie unter Frauen aus (Marras et al., 2018). Somit kann man davon ausgehen, dass die Stichprobe bezüglich der Geschlechterverteilung eine gute Repräsentativität aufweist.

## **5.2 Kontrollgruppe vs. Parkinson-Patienten**

### **5.2.1 Kraftproduktion**

In der vorliegenden Studie konnte in keinem der untersuchten Parameter der Kraftproduktion ein Unterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Parkinson-Patienten gefunden werden. Dadurch ließen sich die Parkinson-Patienten bezüglich der Kraftanpassung vergleichen, da dies bedeutete, dass sie in der Lage waren, kräftig genug zu drücken und die Aufgabe zu bearbeiten. Dieses Ergebnis lässt sich durch die Studie von Herz et al. bestätigen.

### **5.2.2 Kraftanpassung**

Es wurde sowohl in der Gruppe der Parkinson-Patienten als auch in der Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft deutlich gemacht, wodurch gezeigt werden kann, dass beide Gruppen in der Lage waren ihre Kraft anhand des Feedbacks anzupassen. Dies kann ebenfalls durch die signifikante Korrelation zwischen Punktzahl-Feedback und der entsprechenden absoluten Kraftänderung beim nächsten Versuch bestätigt werden.

In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Kraftanpassung zwischen den Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe deutlich gemacht werden.

In Anlehnung an die Studie von Herz et al., in der ein ähnlicher Versuchsaufbau verwendet wurde, hätte man erwartet, dass ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Kraftanpassung zwischen der Kontrollgruppe und den Parkinson-Patienten dargestellt werden kann. In der Studie von Herz et al. waren unter den Parametern, die in der vorliegenden Studie ebenfalls untersucht wurden, bezüglich des RMSE und der mittleren erreichten Punktzahl ein signifikanter Unterschied festgestellt worden, der deutlich machte, dass die Parkinson-Patienten in diesen Bereichen schlechter abschnitten als die gesunde Kontrollgruppe. In diesem Fall hatten die Parkinson-Patienten also im Durchschnitt weniger Punkte erreicht und die Differenz zwischen der produzierten Kraft und der Zielkraft war größer.

Im Folgenden wird daher auf die Differenzen zwischen der Studie von Herz et al. und der vorliegenden Studie eingegangen.

Zum einen wies die Patientengruppe dieser Arbeit im Durchschnitt eine kürzere Krankheitsdauer auf. Die mittlere Krankheitsdauer bei Herz et. al. lag bei 12 Jahren, während die mittlere Krankheitsdauer in der vorliegenden Studie 6 Jahre betrug. Somit kann man vermuten, dass die Patienten in der vorliegenden Studie weniger schwerwiegend von den Symptomen der PD betroffen gewesen sein könnten als in der Studie von Herz et al.

Diese Vermutung wird unterstützt von den Ergebnissen bei der Untersuchung, ob eine Korrelation zwischen der Kraftanpassung und der Krankheitsdauer der Patienten gezeigt werden kann. Wie man bereits vermuten würde, konnte gezeigt werden, dass je länger die Diagnose der Patienten bereits zurückliegt, desto schlechter die Patienten ihre Bewegung anpassen konnten (siehe Abbildung 9B).

Eine mögliche Methode zu überprüfen ob die Patienten der Studie von Herz et al. tatsächlich nicht nur eine längere Krankheitsdauer aufwiesen, sondern auch schwerer von den Symptomen betroffen waren, ist den mittleren UPDRS der Patientengruppen zu vergleichen.

Der mittlere UPDRS (gemessen im OFF) der Patientengruppe in der Studie von Herz et al. lag bei 38.8, während der mittlere UPDRS der Patienten in der vorliegenden Studie 22.5 betrug. Somit lässt sich bestätigen, dass die Patienten in der Studie von Herz et al. schwerer von den Symptomen betroffen waren, weshalb möglicherweise eher ein signifikanter Unterschied zwischen den Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe dargestellt werden konnte.

Des Weiteren wurden in der Studie von Herz et al. alle Parkinson-Patienten im ON Modus gemessen. Die Patienten in der vorliegenden Studie waren teils im ON und teils im OFF, da für den Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe die Ergebnisse aller Patienten zusammen analysiert wurden.

Ein weiterer zu betrachtender Punkt ist, dass die Patienten in der Studie von Herz et al. gemessen wurden, kurz nachdem sie sich der THS-Operation unterzogen hatten. Es ist demnach nicht auszuschließen, dass die Leistung der Patienten in der Aufgabe sowohl durch den Zustand nach der Operation als auch durch die Stimulation der Elektroden hätte beeinflusst worden sein könnte.

Ein zusätzlicher Unterschied zu der Studie von Herz et al. ist, dass die Stichprobe der vorliegenden Studie kleiner war als die in der Arbeit von Herz et. al. (16 Parkinson-Patienten in der Studie von Herz et al. vs. 12 Parkinson-Patienten in der vorliegenden Studie). Sollte der Unterschied durch die kürzere Krankheitsdauer geringer sein, bräuchte man eine größere Stichprobe, um einen signifikanten Effekt deutlich zu machen.

In einer Studie von Fellows et al. kam man zu dem Ergebnis, dass während einer ähnlichen Greifaufgabe die Parkinson-Patienten durchgehend stärker drückten als die gesunde

Kontrollgruppe. Es wurden 16 Parkinson-Patienten mittels einer Greifaufgabe mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es wurde untersucht, wie die Patienten einen Griff halten und in einer bestimmten Höhe anheben konnten. Das Gewicht des Griffs wurde während dieser Aufgabe ohne Vorwarnung geändert. Genauso wie die Kontrollgruppe, konnten die Parkinson-Patienten den Griff in der richtigen Höhe halten, jedoch konnte gezeigt werden, dass die Parkinson-Patienten insgesamt deutlich mehr Kraft aufwendeten als die gesunde Kontrollgruppe. Dieser Effekt war noch verstärkt, wenn dem Griff ein höheres Gewicht angehängt wurde, als wenn der Griff leicht war (Fellows et al., 1998).

Da in der vorliegenden Studie der Parameter Kraftüberschuss im Vergleich zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollgruppe ebenfalls kein signifikantes Ergebnis zeigt, kann dieser Effekt durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden. In dieser Stelle ist jedoch darauf hinzuweisen, dass sich die Patienten in der Fellows Studie genauso wie in der Studie von Herz et al. alle in ON-Behandlung befanden und im Vergleich dazu in der vorliegenden Studie teils im ON und teils im OFF. Da es Hinweise darauf gibt, dass Levodopa einen größeren Kraftaufwand bewirkt (Gordon & Reilmann, 1999; Wenzelburger et al., 2002), auf diesen Punkt wird in 9.2.1 näher eingegangen, sollte dies weiter untersucht werden.

Zusätzlich sollte man erwähnen, dass die Patienten in der Studie von Fellows et. al. angewiesen wurden, den Griff in ihrer Hand nicht fallen zu lassen. Somit gab es den Patienten in diesem Fall Sicherheit möglichst fest zu drücken, was keinerlei negative Konsequenz in dieser Aufgabe nach sich zog. In der Aufgabe der vorliegenden Studie wäre ein zu festes Drücken jedoch nicht erwünscht gewesen.

Letztendlich konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied in der Kraftanpassung zwischen Parkinson-Patienten und gesunder Kontrollgruppe festgestellt werden, sodass die erste Hypothese mit der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte. Da mehrere Studien dafürsprechen, dass zumindest im weiter fortgeschrittenen Stadium die Kraftanpassung bei den Parkinson-Patienten schlechter sein müsste, kann man davon ausgehen, dass ein möglicherweise dennoch vorhandener Unterschied zwischen den beiden Gruppen sowohl bei Patienten mit bereits schwereren Symptomen und längerer Krankheitsdauer als auch mit einer größeren Stichprobe deutlich gemacht werden könnte. Insbesondere scheint die Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft der sensitivste Parameter zu sein, da dieser als einziger Parameter der Kraftanpassung einen grenzwertig signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich zwischen Patienten und gesunden Probanden zeigte.

## 5.3 ON vs. OFF

### 5.3.1 Kraftproduktion und Kraftanpassung

Die Relation zwischen Ist- und Zielkraft war grenzwertig signifikant schwächer bei den Parkinson-Patienten im ON im Vergleich zu den Patienten im OFF. Zusätzlich wurde der RMSE qualitativ durch Levodopa nicht gebessert, sondern verschlechtert. Dieser Unterschied war allerdings ebenfalls nicht signifikant. Somit konnte kein signifikanter Effekt von Levodopa auf die Kraftanpassung gezeigt werden.

Einerseits ist bekannt, dass Levodopa die Bewegungsfähigkeit von Parkinson-Patienten verbessert, was sich dadurch erklären lässt, dass ein Untergang dopaminerger Neurone, und damit ein Abfall des Dopaminspiegels in der SNc, als Großteil ursächlich für die motorischen Symptome der Erkrankung gilt (Kalia & Lang, 2015).

Bereits 1961, zu Beginn der Einführung von Levodopa als Therapie für PD, wurden Studien zur Verbesserung der Bewegungsfähigkeit von Parkinson-Patienten nach L-Dopa-Gabe veröffentlicht. Bettlägerige Patienten, die nicht in der Lage waren, sich aufzusetzen; Patienten, die nicht aufstehen konnten, wenn sie saßen; und Patienten, die im Stehen nicht anfangen konnten zu gehen, konnten nach L-Dopa-Gabe alle diese Aktivitäten mit Leichtigkeit ausführen. Zu dieser Zeit wurden die L-Dopa-Gaben noch intravenös verabreicht (Hornykiewicz, 2002). Insbesondere auf die Akinese der Patienten, die Bewegungsarmut, hat Levodopa einen positiven Effekt. Aber auch feinere Motorik wie beim Schreiben wird durch Levodopa verbessert (Zham et al., 2019).

Allerdings konnte der positive Effekt von Levodopa bisher nicht explizit bei der Kraftanpassung dargestellt werden, auf welche der Effekt von Levodopa in der vorliegenden Studie untersucht wurde.

Zusätzlich muss man berücksichtigen, dass die Wirkung von Levodopa bei den Patienten der vorliegenden Studie im OFF zwar geringer gewesen ist als bei den Patienten im ON, jedoch ein Effekt trotzdem noch anzunehmen ist, da Levodopa noch lange Zeit nach dem Absetzen Wirkung zeigt (Anderson & Nutt, 2011).

Andererseits gibt es auch Hinweise darauf, dass Levodopa insgesamt mehr Anstrengung und Kraftaufwand bewirkt, wodurch die Parkinson-Patienten im ON schlechter hätten abschneiden müssen als die Patienten im OFF. An diesem Punkt kann nochmals auf die Fellows Studie verwiesen werden, welche 16 Parkinson-Patienten im ON mit einer Kontrollgruppe in einer ähnlichen Greifaufgabe verglich und zeigte, dass die Patienten durchgehend stärker drückten als die Kontrollgruppe (Fellows et al., 1998). Dadurch dass in der Fellows Studie keine Patienten im OFF als Vergleich untersucht wurden, lässt sich dieser Effekt jedoch nicht zweifelsfrei auf das Levodopa zurückführen. In einer weiteren Studie, die 2002 veröffentlicht

wurde, war das Ziel, die Kraftkoordination der Hand bei Morbus Parkinson und ihre Beziehung zu motorischen Komplikationen der Levodopa-Therapie zu untersuchen. Es wurden 33 Patienten mit idiopathischem Parkinson mit und ohne Levodopa-induzierten Dyskinesien sowohl in ON-Behandlung als auch in OFF-Behandlung untersucht. Dabei konnte bei den Parkinson-Patienten im ON-Zustand mit Dyskinesien ein pathologischer Anstieg der Kräfte beobachtet werden. Es kam im Gegensatz zu den OFF-Patienten zu einer Überschreitung der Spitzengreifkraft. Allerdings konnte in der Studie von 2002 bei den Patienten im ON ohne Dyskinesien im Gegensatz zu den Patienten im ON mit Dyskinesien keine übermäßige Kraft festgestellt werden. In dieser Studie wurde also nur eine überschüssige Kraft durch Levodopa gezeigt, wenn die Patienten bereits von Levodopa-induzierte Dyskinesien betroffen waren (Wenzelburger et al., 2002).

Eine Studie von 1999 kam zu ähnlichen Ergebnissen. Es ließ sich darstellen, dass Patienten mit PD häufig übermäßige Greifkräfte aufwiesen, wenn sie einen kleinen Gegenstand mit einem Präzisionsgriff ergriffen und anhoben. Die übermäßigen Greifkräfte traten jedoch nur auf, wenn Parkinson-Patienten im medikamentösen Zustand (unter L-Dopa) getestet wurden. Alle untersuchten Parkinson-Patienten, die im medikamentösen Zustand übermäßige Greifkräfte aufwiesen, befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit. Nur wenige dieser Patienten wiesen klinisch erkennbare Dyskinesien auf (Gordon & Reilmann, 1999).

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen also weniger dafür, dass die übermäßigen Kräfte mit bereits vorhandenen Dyskinesien zusammenhängen, als dass es einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer der Patienten und der übermäßigen Kraftaufwendung gibt.

Dies wäre auch eine Erklärung, weshalb in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied in der Greifstärke zwischen ON-Patienten und OFF-Patienten gezeigt werden konnte, da die Patientengruppe im Durchschnitt noch eine eher kurze Krankheitsdauer aufwies (mittlere Krankheitsdauer: 6 Jahre).

Eine übermäßige Kraftanstrengung hätte dafür sorgen sollen, dass die Parkinson-Patienten im ON weniger Punkte erreichen und es einen vermehrten Kraftüberschuss in der ON-Gruppe gibt als in der Gruppe ohne Medikation. Dieser Effekt konnte nicht signifikant festgestellt werden, allerdings zeigte die Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft im Gruppenvergleich einen grenzwertig signifikanten Unterschied. Die Korrelation war geringer bei den Patienten im ON als bei den Patienten im OFF. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Wert des RMSE qualitativ durch Levodopa verschlechtert wurde.

Die Hypothese, dass die geringe Krankheitsdauer ein Grund ist, weshalb in der vorliegenden Studie keine übermäßige Kraftaufwendung im ON dargestellt werden konnte, kann jedoch nicht durch eine Studie von 2014 bestätigt werden. Es wurden 8 Parkinson-Patienten in einem frühen Krankheitszustand (mittlere Krankheitsdauer 4,3 Jahre), sowohl im ON- als auch im

OFF-Zustand, auf ihre Koordination und Interaktion der Finger untersucht. Mittels Kraftsensoren wurden die vertikal ausgeübten Druckkräfte der Finger gemessen, wodurch unter anderem, wie in der vorliegenden Studie, der MVC ermittelt wurde. Trotz ihres frühen Krankheitszustandes zeigten die Parkinson-Patienten im OFF signifikant niedrigere maximale Fingerkräfte als im ON (Park et al., 2014). Diese Studie bestätigt somit die Theorie, dass Levodopa einen verstärkten Kraftaufwand bewirken kann, bestätigt jedoch nicht, dass dieser Effekt durch eine längere Krankheitsdauer noch deutlicher wird. Im Vergleich zu der Studie von Park et al. konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied im MVC dargestellt werden. Ein Unterschied zu der Studie von Park et al. war, dass in der vorliegenden Studie nicht alle Patienten sowohl im ON als auch im OFF gemessen werden konnten, was ein Grund sein könnte, weshalb ein möglicherweise vorhandener signifikanter Unterschied nicht deutlich gemacht werden konnte.

Dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe im ON und der Gruppe im OFF festgestellt werden konnte, führt dazu, dass auch die zweite Hypothese durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden konnte. Auch dies lässt sich möglicherweise auf die kleine Stichprobe zurückführen. Viele Studien deuten darauf hin, dass Parkinson-Patienten durch das Levodopa in solchen Greifaufgaben verstärkt drücken. Jedoch ist dieser Effekt möglicherweise auf eine längere Krankheitsdauer der Patienten zurückzuführen, weshalb dieser Effekt in der vorliegenden Studie nicht dargestellt werden konnte. Ähnlich wie bei dem Vergleich zwischen Parkinson-Patienten und Gesunden (s. oben), scheint auch hier die Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft, welche einen grenzwertig signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich zwischen ON und OFF zeigte, der sensitivste Parameter zu sein. Dass diese Korrelation schwächer im ON als im OFF war, deutet darauf hin, dass Levodopa keinen positiven Effekt auf die Kraftanpassung hat.

#### **5.4 Limitationen**

Das Studiendesign der vorliegenden Studie weist insbesondere durch die kleine Stichprobe von 12 Parkinson-Patienten Limitationen auf. Eine weitere Limitation stellt die Tatsache dar, dass nur 5 Probanden sowohl im OFF als auch im ON gemessen werden konnten. Der übrige Teil der Probanden wurde jeweils nur entweder im ON oder im OFF gemessen, daher war nicht immer ein direkter Vergleich zwischen ON- und OFF-Zustand an derselben Person möglich. Zudem lässt sich vermuten, dass, um einen signifikanten Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Probanden zu finden, es notwendig ist, dass die Patienten bereits mehrere Jahre an Parkinson erkrankt waren. Viele der Patienten der vorliegenden Studie erhielten die Diagnose PD erst kurze Zeit vor der Studienteilnahme und waren somit noch wenig weit fortgeschritten in ihrer Erkrankung. Dies könnte auch dabei helfen, einen

Effekt von Levodopa darzustellen, da es Hinweise gibt, dass die induzierten übermäßigen Kräfte erst nach längerer Krankheitsdauer verstärkt auftreten.

Ein ebenfalls zu erwähnender Punkt ist, dass die Messungen im ON nicht immer morgens möglich waren, sondern teilweise nur zu späteren Uhrzeiten durchgeführt werden konnten. Dadurch lag der letzte Einnahmezeitpunkt der Levodopa-Medikation zum Zeitpunkt der Messung unterschiedlich lange zurück, je nachdem zu welchen Uhrzeiten ihre Standardmedikation eingenommen werden sollte. Um die Messungen einheitlicher zu gestalten, sollte eine feste Uhrzeit für die Messungen festgelegt werden.

Zusätzlich sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass der Einfluss psychologischer Komponenten auf die Leistungen der Patienten in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden kann. Dadurch, dass die Patienten im OFF während der Messung wussten, dass sie ihre dopaminerge Medikation noch nicht eingenommen hatten, kann eine negative Erwartungshaltung ihre Leistung bei der Aufgabe beeinflusst haben.

## 5.5 Ausblick

Weitere Studien zur Kraftanpassung bei Parkinson-Patienten sollten insbesondere mit dem Ziel erfolgen, weiterhin auf einen Unterschied zu einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen, um mangelhaft adressierte Symptome unter Standardtherapie darzustellen.

Im Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich die Vermutung aufstellen, dass die Parkinson-Patienten mit geringer Krankheitsdauer nur wenig oder sogar gar keinen Unterschied zu einer gesunden Kontrollgruppe in der Kraftanpassung aufweisen. Dies ist ein Ergebnis von hoher Relevanz, da weitere Studien, mit dem Ziel die Krankheit besser zu verstehen, indem Sie die Differenzen zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Probanden versuchen darzulegen, dieses Wissen berücksichtigen können. Eine Möglichkeit, um die motorische Kontrolle der Parkinson-Patienten mit Berücksichtigung unterschiedlicher Krankheitsstadien zu vergleichen, wäre es, bewusst Patienten mit verschieden lang zurückliegender Diagnosestellung für einem ähnlichen Versuchsaufbau wie in der vorliegenden Studie zu rekrutieren und anhand ihres Krankheitsstadiums in Gruppen einzuteilen. Dazu müsste die Stichprobe jedoch aus einer größeren Anzahl an Probanden bestehen, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Die einzelnen Gruppen könnten dann im Hinblick auf Unterschiede zwischen den Krankheitsstadien miteinander verglichen werden. Dieser Aspekt sollte weiter untersucht werden, um sowohl die Krankheit in ihren unterschiedlichen Stadien und damit den individuellen Einschränkungen jedes einzelnen Betroffenen besser zu verstehen als auch die uns zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten möglichst effizient auf diese abzustimmen. Mit Berücksichtigung der Levodopa-induzierten Dyskinesien, sollte dabei insbesondere der Schwerpunkt auf L-Dopa, als meist verschriebenes Medikament gelegt werden, um vermeidbare Nebenwirkungen zu

verhindern und eine Feinmodulation bezüglich der Therapie einzelner Aspekte der motorischen Symptome bei PD zu ermöglichen.

Dopamin ist zurzeit das wichtigste Medikament in der Therapie der motorischen Symptome. 1970, in einer Zeit großer Begeisterung für den revolutionären Wandel in der Parkinson-Therapie, äußerte einer der Pioniere der L-Dopa-Therapie, Oleh Hornykiewicz, Bedenken gegenüber L-Dopa, die sich als äußerst vorausschauend erwiesen:

„Wenn L-Dopa bei Parkinsonismus wirkt, indem es das fehlende Dopamin im Striatum auffüllt, dann ist L-Dopa ganz offensichtlich die natürlichste Substanz, die wir für die Behandlung dessen haben, was ich "das striatale Dopaminmangelsyndrom" nennen möchte. Für mich als Pharmakologe ist jedoch klar, dass L-Dopa, unabhängig von der Art und dem Ort seiner Wirkung, weit davon entfernt ist, ein perfektes Medikament zu sein“ (Calne & Sandler, 1970). Das Ziel weiterer Studien sollte es sein, die Fragestellung, inwiefern Levodopa ein „perfektes Medikament“ ist, erneut aufzugreifen und den Effekt von L-Dopa auf die Kraftanpassung, als wichtiger Bestandteil der motorischen Kontrolle, zu untersuchen. Besonders da in der vorliegenden Studie keine Verbesserung der Kraftanpassung mit Levodopa gezeigt werden konnte, sondern im Gegenteil, der Wert des RMSE qualitativ durch Levodopa sogar verschlechtert wurde und die Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft bei den Patienten im ON geringer als bei den Patienten im OFF war, sollte Levodopa weiterhin ein wichtiger Bestandteil der aktuellen Forschung bezüglich der Kraftanpassung sein. Dies kann dazu dienen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und Levodopa als eine der wichtigsten Therapiemöglichkeiten besser zu verstehen.

Weiterhin sollte der Schwerpunkt bei der Rekrutierung auf schon stärker betroffenen Parkinson-Patienten liegen, da vermutet werden kann, dass ein möglicherweise vorhandener Unterschied sowohl zwischen Kontrollgruppe und Parkinson-Patienten als auch zwischen ON und OFF klarer dargestellt werden kann, wenn die Diagnosestellung der Parkinson-Patienten bereits einige Jahre zurückliegt.

Eine Möglichkeit, um den Effekt von Levodopa auf die Kraftanpassung deutlicher darzulegen, wäre eine Studie mit ähnlichem Versuchsaufbau durchzuführen, bei der die Patienten mit unterschiedlicher Dosis von Levodopa untersucht werden würden. Wenn derselbe Patient die in dieser Arbeit beschriebene Aufgabe zur Kraftanpassung zunächst im OFF-Zustand, zu einem anderen Zeitpunkt mit einer mittleren Dosis an Levodopa (zB. nur die Hälfte der Morgendosis) und zuletzt mit der vollen Dosis an Levodopa durchführen würde, könnte ein möglicherweise vorhandener Unterschied besser auf den Effekt von Levodopa zurückgeführt werden. Man könnte zudem den Effekt einer geringen Dosis und den Effekt einer hohen Dosis von Levodopa vergleichen. Dies könnte ein wichtiger Bestandteil zukünftiger

Therapiemöglichkeiten werden, um Einschränkungen bezüglich der Feinmotorik zu behandeln.

Um den Effekt von Levodopa zu untersuchen, sollte zusätzlich das Ziel sein, eine größere Anzahl Patienten sowohl im ON also auch im OFF zu messen, um direkt an derselben Person einen möglicherweise vorhandenen Effekt von Levodopa deutlich zu machen.

Zudem könnte man den UPDRS der Patienten sowohl im ON als auch OFF erheben, bevor sie die Aufgabe bearbeiteten, und diesen ebenfalls auf eine Korrelation mit der Kraftanpassung untersuchen. So könnte man einen möglichen Effekt von Levodopa noch klarer darstellen und der Vorher-Nachher-Vergleich wäre deutlicher.

Als zusätzlichen Ansatzpunkt weiterer Studien bietet sich die Möglichkeit, die Patientengruppe im ON mit einer Patientengruppe zu vergleichen, welche ein Placebo anstelle des Levodopa vor der Messung erhält. So lassen sich psychologische Einflussfaktoren minimieren.

Zudem sollten weitere Studien insbesondere mit einer größeren Stichprobe durchgeführt werden, um mögliche Unterschiede deutlich machen zu können, welche bei einer geringen Stichprobe nicht signifikant dargestellt werden können.

Ein weiterer interessanter Punkt, der mit der vorliegenden Studie dargelegt werden konnte, ist, dass die Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft ein besonders sensibler Parameter im Gruppenvergleich zwischen der Kontrollgruppe und Parkinson-Patienten und zwischen den Patienten im OFF und denen im ON zu sein scheint. Daher sollte der Fokus in weiteren Studien unter anderem auf der Analyse dieses Parameters liegen, welcher offensichtlich auch trotz geringer Stichprobengröße und weniger stark betroffenen Patienten, einen möglicherweise vorhandenen Unterschied darstellen kann.

Abschließend lässt sich sagen, dass mit der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied in der Kraftanpassung zwischen Parkinson-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe dargestellt werden konnte. Auch konnte kein signifikanter Effekt von L-Dopa auf die Kraftanpassung gezeigt werden. Jedoch ließ sich die Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft als sensibler Parameter im Gruppenvergleich darstellen.

## 6 Zusammenfassung

Als Hauptmanifestation von Morbus Parkinson führen die motorischen Symptome bei den Betroffenen in vielen Bereichen zu Einschränkungen, unter anderem auch in der motorischen Kontrolle. Ein wichtiger Bestandteil der Bewegungskontrolle ist die Kraftanpassung. Studien deuten darauf hin, dass die Kraftanpassung bei Parkinson-Patienten gestört ist; ein Aspekt, der in der aktuellen Forschung noch unzureichend untersucht bleibt.

In einer Studie von Herz et al. wurde die Bewegungsanpassung bei Parkinson-Patienten mit tiefer Hirnstimulation untersucht. Dabei konnte dargestellt werden, dass die Patienten, obwohl sie in der Lage waren, ausreichend Kraft aufzubringen, ihre Kraft schlechter anpassen konnten als die gesunde Kontrollgruppe.

In Anlehnung an die Ergebnisse einer Studie von Herz et al. wurde die Hypothese formuliert, dass es auch zwischen Parkinson-Patienten ohne THS und einer gesunden Kontrollgruppe einen Unterschied in der Kraftanpassung gibt. Im Hinblick auf die aktuellen Therapieoptionen bezüglich der motorischen Symptome bei PD wurde zusätzlich die Hypothese aufgestellt, dass Levodopa, der bedeutendste Bestandteil in der Therapie von Morbus Parkinson, einen Effekt auf die Kraftanpassung der Patienten ausübt.

Zur Überprüfung der Hypothesen wurden 12 Parkinson-Patienten und 15 gesunde Probanden rekrutiert, welche im Rahmen der Studie eine Aufgabe bearbeiteten, die eine gute Darstellung der Kraftanpassung ermöglichen sollte. Die Kraftanpassung von Parkinson-Patienten wurde mit der einer gesunden Kontrollgruppe verglichen sowie auf einen Unterschied zwischen Parkinson-Patienten im ON (Levodopa Medikation am Morgen vor der Messung eingenommen) und einer Patienten-Gruppe im OFF (letzte dopaminerge Therapie lag mindestens 12 Stunden zurück) analysiert.

Die Ergebnisse wurden auf die Kraftproduktion und die Kraftanpassung untersucht, indem die Mittelwerte verschiedener Parameter der einzelnen Gruppen (Kontrollgruppe, Parkinson-Patienten, ON, OFF) miteinander verglichen wurden.

Das Hauptinteresse galt dem mittleren quadratischen Wurzelfehler (RMSE), welcher die Abweichung der produzierten Kraft von der Zielkraft reflektiert, da dieser in der Studie von Herz et al. einen signifikanten Unterschied gezeigt hatte. Qualitativ war dieser Wert bei Patienten höher als bei Gesunden, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Ein deutlicherer Unterschied zeigte sich bei der Relation zwischen Ist- und Zielkraft, welche bei Patienten schwächer als bei gesunden Probanden ausgeprägt war, dies allerdings nur grenzwertig signifikant ( $p = 0.054$ ). Diese Einschränkung der Kraftanpassung bei Parkinson-Patienten zeigte eine grenzwertig signifikante Korrelation mit der Krankheitsdauer der Patienten ( $p = 0.067$ ).

Letztendlich konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied in der Kraftproduktion oder der Kraftanpassung zwischen Parkinson-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe dargestellt werden.

Man sollte jedoch erwähnen, dass die Patienten in der Studie von Herz et al. eine längere Krankheitsdauer aufwiesen als die Patienten in der vorliegenden Studie.

Man kann davon ausgehen, dass ein möglicherweise dennoch vorhandener Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe sowohl durch die Analyse der Kraftanpassung von Patienten mit bereits schwereren Symptomen und längerer Krankheitsdauer als auch mit einer größeren Stichprobe deutlich gemacht werden könnte.

Es konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe im ON und der Gruppe im OFF festgestellt werden, wobei das Hauptinteresse wiederum besonders dem RMSE galt. Qualitativ wurde dieser Wert durch Levodopa nicht gebessert, sondern verschlechtert. Dieser Effekt war allerdings nicht signifikant, was sich möglicherweise ebenfalls auf die kleine Stichprobe zurückführen lässt. Viele Studien deuten zudem darauf hin, dass Parkinson-Patienten durch das Levodopa in solchen Greifaufgaben verstärkt drücken. Jedoch ist dieser Effekt möglicherweise erst bei einer längeren Krankheitsdauer der Patienten nachweisbar, weshalb dies in der vorliegenden Studie nicht dargestellt werden konnte. Ähnlich wie bei dem Vergleich zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Probanden zeigte sich der deutliche Unterschied in der Korrelation zwischen Ist- und Zielkraft, welche im ON schwächer ausgeprägt war. Dies war in der Stichprobe nur grenzwertig signifikant ( $p = 0.064$ ), deutet aber darauf hin, dass dieser Wert ein sensitiver Parameter der Kraftanpassung ist, da dieser als einziger Parameter einen grenzwertig signifikanten Unterschied feststellen konnte. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der vorliegenden Studie keine der beiden Hypothesen bestätigt werden konnte, jedoch sollte dieser Ansatz in zukünftigen Studien mit größeren Fallzahlen weiter untersucht werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Aaseth, J., Dusek, P., & Roos, P. M. (2018). Prevention of progression in Parkinson's disease. *Biometals*, 31(5), 737-747. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0131-5>
- Alim, M. A., Ma, Q. L., Takeda, K., Aizawa, T., Matsubara, M., Nakamura, M., Asada, A., Saito, T., Kaji, H., Yoshii, M., Hisanaga, S., & Uéda, K. (2004). Demonstration of a role for alpha-synuclein as a functional microtubule-associated protein. *J Alzheimers Dis*, 6(4), 435-442; discussion 443-439. <https://doi.org/10.3233/jad-2004-6412>
- Allert, N., Cheeran, B., Deuschl, G., Barbe, M. T., Csoti, I., Ebke, M., Glaser, M., Kang, J. S., Kelm, S., Krack, P., Kroth, J., Jobst, U., Leisse, M., Oliviero, A., Nolte, P. N., Quick-Weller, J., Strothjohann, M., Tamás, G., Werner, M., . . . Groppa, S. (2018). Postoperative rehabilitation after deep brain stimulation surgery for movement disorders. *Clin Neurophysiol*, 129(3), 592-601. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.12.035>
- Anderson, E., & Nutt, J. (2011). The long-duration response to levodopa: phenomenology, potential mechanisms and clinical implications. *Parkinsonism Relat Disord*, 17(8), 587-592. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.03.014>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama*, 323(6), 548-560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Baldereschi, M., Di Carlo, A., Rocca, W. A., Vanni, P., Maggi, S., Perissinotto, E., Grigoletto, F., Amaducci, L., & Inzitari, D. (2000). Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*, 55(9), 1358-1363. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.9.1358>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *Eur J Neurol*, 27(1), 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Barone, P., Santangelo, G., Amboni, M., Pellecchia, M. T., & Vitale, C. (2016). Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet Neurol*, 15(10), 1063-1074. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30173-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30173-9)
- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovin, H., Abeles, M., & Vaadia, E. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci*, 21(1), 32-38. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(97\)01151-x](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01151-x)
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet*, 397(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00218-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00218-x)
- Bologna, M., Paparella, G., Fasano, A., Hallett, M., & Berardelli, A. (2020). Evolving concepts on bradykinesia. *Brain*, 143(3), 727-750. <https://doi.org/10.1093/brain/awz344>
- Bologna, M., Truong, D., & Jankovic, J. (2022). The etiopathogenetic and pathophysiological spectrum of parkinsonism. *J Neurol Sci*, 433, 120012. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120012>
- Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., & Rocca, W. A. (1999). Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*, 52(6), 1214-1220. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.6.1214>
- Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2003). Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18 Suppl 6, S72-79. <https://doi.org/10.1002/mds.10566>

- Calne, D., & Sandler, M. (1970). L-Dopa and parkinsonism. *Nature*, 226, 21-24.
- Cotzias, G. C., Van Woert, M. H., & Schiffer, L. M. (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med*, 276(7), 374-379. <https://doi.org/10.1056/nejm196702162760703>
- Danzer, K. M., Haasen, D., Karow, A. R., Moussaud, S., Habeck, M., Giese, A., Kretschmar, H., Hengerer, B., & Kostka, M. (2007). Different species of alpha-synuclein oligomers induce calcium influx and seeding. *J Neurosci*, 27(34), 9220-9232. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2617-07.2007>
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 13(7), 281-285. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-v](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-v)
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*, 8(s1), S3-s8. <https://doi.org/10.3233/jpd-181474>
- Duchateau, J., & Enoka, R. M. (2011). Human motor unit recordings: origins and insight into the integrated motor system. *Brain Res*, 1409, 42-61. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.06.011>
- Fahn, S. (2008). The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23 Suppl 3, S497-508. <https://doi.org/10.1002/mds.22028>
- Fellows, S. J., Noth, J., & Schwarz, M. (1998). Precision grip and Parkinson's disease. *Brain*, 121 ( Pt 9), 1771-1784. <https://doi.org/10.1093/brain/121.9.1771>
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., & Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*, 20(5), 523-539. <https://doi.org/10.1002/mds.20464>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., & Dodel, R. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129-2170.
- Goldman, S. M., Marek, K., Ottman, R., Meng, C., Comyns, K., Chan, P., Ma, J., Marras, C., Langston, J. W., Ross, G. W., & Tanner, C. M. (2019). Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Ann Neurol*, 85(4), 600-605. <https://doi.org/10.1002/ana.25441>
- Gordon, A. M., & Reilmann, R. (1999). Getting a grasp on research: does treatment taint testing of parkinsonian patients? *Brain*, 122 ( Pt 8), 1597-1598. <https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1597>
- Groiss, S. J., & Ugawa, Y. (2013). Cerebellum. *Handb Clin Neurol*, 116, 643-653. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53497-2.00051-6>
- Hallett, M. (2011). Bradykinesia: why do Parkinson's patients have it and what trouble does it cause? *Mov Disord*, 26(9), 1579-1581. <https://doi.org/10.1002/mds.23730>
- Hauser, R. A. (2009). Levodopa: past, present, and future. *Eur Neurol*, 62(1), 1-8. <https://doi.org/10.1159/000215875>
- Hayes, M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*, 132(7), 802-807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
- Herz, D. M., Bange, M., Gonzalez-Escamilla, G., Auer, M., Muthuraman, M., Glaser, M., Bogacz, R., Pogosyan, A., Tan, H., Groppa, S., & Brown, P. (2023). Dynamic modulation of subthalamic nucleus activity facilitates adaptive behavior. *PLoS Biol*, 21(6), e3002140. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002140>

- Herz, D. M., Meder, D., Camilleri, J. A., Eickhoff, S. B., & Siebner, H. R. (2021). Brain Motor Network Changes in Parkinson's Disease: Evidence from Meta-Analytic Modeling. *Mov Disord*, 36(5), 1180-1190. <https://doi.org/10.1002/mds.28468>
- Höglinger, G., & Trenkwalder, C. (2023). *Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien); (abgerufen am 21.02.2024).
- Hornykiewicz, O. (2002). Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord*, 17(3), 501-508. <https://doi.org/10.1002/mds.10115>
- Hsu, L. J., Sagara, Y., Arroyo, A., Rockenstein, E., Sisk, A., Mallory, M., Wong, J., Takenouchi, T., Hashimoto, M., & Masliah, E. (2000). alpha-synuclein promotes mitochondrial deficit and oxidative stress. *Am J Pathol*, 157(2), 401-410. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64553-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64553-1)
- Jankovic, J. (2002). Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology*, 58(4 Suppl 1), S19-32. [https://doi.org/10.1212/wnl.58.suppl\\_1.s19](https://doi.org/10.1212/wnl.58.suppl_1.s19)
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(4), 368-376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jankovic, J., Beach, J., Schwartz, K., & Contant, C. (1995). Tremor and longevity in relatives of patients with Parkinson's disease, essential tremor, and control subjects. *Neurology*, 45(4), 645-648. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.4.645>
- Jankovic, J., & Kapadia, A. S. (2001). Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 58(10), 1611-1615. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1611>
- Jia, F., Fellner, A., & Kumar, K. R. (2022). Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes (Basel)*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/genes13030471>
- Jozwiak, N., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S., Bourgouin, P. A., & Gagnon, J. F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*, 40(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx101>
- Kaas, J., & Stepniewska, I. (2023). The basal ganglia are a target for sensorimotor domains in posterior parietal, premotor, and motor cortex in primates. *Curr Opin Neurobiol*, 83, 102783. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102783>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386(9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61393-3)
- Kantak, S. S., Stinear, J. W., Buch, E. R., & Cohen, L. G. (2012). Rewiring the brain: potential role of the premotor cortex in motor control, learning, and recovery of function following brain injury. *Neurorehabil Neural Repair*, 26(3), 282-292. <https://doi.org/10.1177/1545968311420845>
- Keener, A. M., & Bordelon, Y. M. (2016). Parkinsonism. *Semin Neurol*, 36(4), 330-334. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585097>
- Kuopio, A. M., Marttila, R. J., Helenius, H., & Rinne, U. K. (1999). Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology*, 52(2), 302-308. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.2.302>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(12), a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lee, A., & Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin*, 34(4), 955-965. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
- LeWitt, P. A. (2015). Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*, 30(1), 64-72. <https://doi.org/10.1002/mds.26082>

- Margolin, D. I., & Wing, A. M. (1983). Agraphia and micrographia: clinical manifestations of motor programming and performance disorders. *Acta Psychol (Amst)*, 54(1-3), 263-283. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(83\)90039-2](https://doi.org/10.1016/0001-6918(83)90039-2)
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., Van Den Eeden, S. K., Willis, A. W., & Tanner, C. M. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinsons Dis*, 4, 21. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>
- Marsden, C. D. (1990). Parkinson's disease. *Lancet*, 335(8695), 948-952. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91006-v](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91006-v)
- Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blázquez, C., Mario, A., Arakaki, T., Arillo, V. C., Chaná, P., Fernández, W., Garretto, N., Martínez-Castrillo, J. C., Rodríguez-Violante, M., Serrano-Dueñas, M., Ballesteros, D., Rojo-Abuin, J. M., Chaudhuri, K. R., & Merello, M. (2015). Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(1), 50-54. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.026>
- Mazzoni, P., Hristova, A., & Krakauer, J. W. (2007). Why don't we move faster? Parkinson's disease, movement vigor, and implicit motivation. *J Neurosci*, 27(27), 7105-7116. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0264-07.2007>
- Mazzoni, P., Shabbott, B., & Cortés, J. C. (2012). Motor control abnormalities in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(6), a009282. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009282>
- Nutt, J. G., & Fellman, J. H. (1984). Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol*, 7(1), 35-49. <https://doi.org/10.1097/00002826-198403000-00002>
- Park, J., Lewis, M. M., Huang, X., & Latash, M. L. (2014). Dopaminergic modulation of motor coordinaton in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(1), 64-68. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.019>
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223-236; discussion 222. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Parr-Brownlie, L. C., & Hyland, B. I. (2005). Bradykinesia induced by dopamine D2 receptor blockade is associated with reduced motor cortex activity in the rat. *Journal of Neuroscience*, 25(24), 5700-5709.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Quattrone, A., Zappia, M., Aguglia, U., Branca, D., Colao, R., Montesanti, R., Nicoletti, G., Palmieri, A., Parlato, G., & Rizzo, M. (1995). The subacute levodopa test for evaluating long-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 38(3), 389-395. <https://doi.org/10.1002/ana.410380308>
- Radhakrishnan, D. M., & Goyal, V. (2018). Parkinson's disease: A review. *Neurol India*, 66(Supplement), S26-s35. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.226451>
- Ritz, B., Ascherio, A., Checkoway, H., Marder, K. S., Nelson, L. M., Rocca, W. A., Ross, G. W., Strickland, D., Van Den Eeden, S. K., & Gorell, J. (2007). Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*, 64(7), 990-997. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.990>
- Roostaei, T., Nazeri, A., Sahraian, M. A., & Minagar, A. (2014). The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy. *Neurol Clin*, 32(4), 859-869. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.013>

- Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Morens, D. M., Grandinetti, A., Tung, K. H., Tanner, C. M., Masaki, K. H., Blanchette, P. L., Curb, J. D., Popper, J. S., & White, L. R. (2000). Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *Jama*, 283(20), 2674-2679. <https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2674>
- Ross, G. W., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Tanner, C. M., & White, L. R. (2012). Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S199-202. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(11\)70062-1](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(11)70062-1)
- Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, 363(9423), 1783-1793. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16305-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16305-8)
- Sjöberg, R. L. (2021). Free will and neurosurgical resections of the supplementary motor area: a critical review. *Acta Neurochir (Wien)*, 163(5), 1229-1237. <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04748-9>
- Snyder, H., Mensah, K., Theisler, C., Lee, J., Matouschek, A., & Wolozin, B. (2003). Aggregated and monomeric alpha-synuclein bind to the S6' proteasomal protein and inhibit proteasomal function. *J Biol Chem*, 278(14), 11753-11759. <https://doi.org/10.1074/jbc.M208641200>
- Spay, C., Meyer, G., Welter, M. L., Lau, B., Boulinguez, P., & Ballanger, B. (2019). Functional imaging correlates of akinesia in Parkinson's disease: Still open issues. *Neuroimage Clin*, 21, 101644. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101644>
- Srivanitchapoom, P., & Hallett, M. (2016). Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(1), 75-85. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310049>
- Tanji, J. (1994). The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res*, 19(3), 251-268. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90038-8)
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 20(5), 385-397. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00030-2)
- Twelves, D., Perkins, K. S., & Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18(1), 19-31. <https://doi.org/10.1002/mds.10305>
- Underwood, C. F., & Parr-Brownlie, L. C. (2021). Primary motor cortex in Parkinson's disease: Functional changes and opportunities for neurostimulation. *Neurobiol Dis*, 147, 105159. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105159>
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., & Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15(4), 473-490. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>
- Wakabayashi, K., Tanji, K., Odagiri, S., Miki, Y., Mori, F., & Takahashi, H. (2013). The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol*, 47(2), 495-508. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8280-y>
- Wenzelburger, R., Zhang, B. R., Pohle, S., Klebe, S., Lorenz, D., Herzog, J., Wilms, H., Deuschl, G., & Krack, P. (2002). Force overflow and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain*, 125(Pt 4), 871-879. <https://doi.org/10.1093/brain/awf084>
- Zetuský, W. J., Jankovic, J., & Pirozzolo, F. J. (1985). The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology*, 35(4), 522-526. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.4.522>
- Zham, P., Kumar, D., Viswanthan, R., Wong, K., Nagao, K. J., Arjunan, S. P., Raghav, S., & Kempster, P. (2019). Effect of levodopa on handwriting tasks of different complexity in

Parkinson's disease: a kinematic study. *J Neurol*, 266(6), 1376-1382.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09268-2>

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen Bedanken, die mich auf dem Weg bis zum Fertigstellen dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Groppa für seine freundliche Unterstützung und für die Gelegenheit mir das interessante Forschungsthema anvertraut zu haben. Ich möchte mich bei ihm für die Betreuung und für sein Engagement sowie seine Geduld und Zuversicht während meiner gesamten Zeit als Doktorandin bedanken. Sein professioneller Rat hat mich zudem in vielen weiteren Aspekten meiner Karriere weitergebracht.

Ein weiterer herausragender Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Damian Herz, welcher mir stets zur Seite stand und mir während der gesamten Zeit überaus hohe Freundlichkeit und Unterstützung entgegenbrachte.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen und Neurostimulation unter der Leitung von Prof. Dr. med. Groppa bedanken.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt allen Probanden für die Teilnahme an dieser Studie, die durch ihre Mühe und ihre Zeit einen großen Teil zu dieser Arbeit beigetragen haben. Dabei sei hervorzuheben, dass die Parkinson-Patienten trotz ihrer Erkrankung die Mühe und den Ehrgeiz aufbrachten sowie die gesunden Probanden meist ohne persönlichen Bezug zu diesem Forschungsthema ihren Teil zur Forschung beitragen wollten.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, welche mir bei der Entstehung dieser Arbeit und während des gesamten Studiums stets mit Geduld und Zuversicht zur Seite gestanden haben.

## 9 Tabellarischer Lebenslauf



### Persönliche Angaben

Miriam Isabel Auer  
Geburtsdatum: 17.12.1999

### Ausbildung

2020 – 2025	Klinisches Studium an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz 06/2025 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 10/2023 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2018 - 2020	Vorklinisches Studium an der Universität des Saarlandes 08/2020 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2010 - 2018	Schiller-Schule Bochum, Gymnasium

### Klinische Erfahrungen

05/2024 – 04/2025	Praktisches Jahr
02/2024	Famulatur Gynäkologie, Marienhaus Klinikum Mainz
12/2023	Famulatur Dermatologie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal
08/2022	Famulatur Gastroenterologie, Marienhausklinikum Mainz
03/2022	Famulatur Hausarztpraxis, Dres Bastisch, Wiebaden
08/2021	Famulatur Psychiatrie, Universitätsmedizin Mainz
03/2021	Famulatur Lungenfacharztpraxis, Dr. med. Andreas Eich, Frankfurt
01-04/2021	Studentische Aushilfe, IKF Pneumologie Mainz – Institut für klinische Forschung