

Kumulative Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

mit dem Thema

**Geschlechterdifferenzen in der Rehabilitation motorischer und nicht-  
motorischer Symptome bei Morbus Parkinson**

**- Eine hypothesengeleitete Pilotstudie -**

vorgelegt von Franziska Siche-Pantel

2025

Doktorvater:

Prof. Dr. Dr. Claus Reinsberger

# Erklärungen

## Erklärung zur selbständigen Anfertigung der Dissertation:

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertationsschrift, sowie die zur kumulativen Promotion zugehörigen Publikationen selbständig verfasst worden sind. Die statistische Durchführung, sowie Beschreibung der Methodik der multimodalen Analyse autonomer Parameter wurde von Dr. Tanuj Hasija und Maurice Kuschel beigetragen. Die Mitwirkung von Co-Autor\*innen ist den jeweiligen Publikationen zu entnehmen. Alle benutzten Hilfsmittel, Ideen und Quellen wurden vollständig angegeben.

Die Dissertationsschrift wurde in dieser oder ähnlicher Form zum Zwecke einer Promotion an keiner weiteren Stelle eingereicht.

Die aus der Promotionsordnung NW der Universität Paderborn (31. März 2021) hervorgehenden Regelungen sind mir bekannt.

## Ethische Standards:

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission *Westfalen-Lippe und Westfälische Wilhelms-Universität* geprüft (Juni 2020, Nr. 2020-123-f-S); und basierend auf den ethischen Standards der Declaration of Helsinki (1964), ihren Erweiterungen, sowie auf Grundlage bestehender Datenschutzverordnungen und geltenden Sars-CoV-2-Schutzmaßnahmen umgesetzt.

## Einwilligung zur Teilnahme und Publikation:

Alle inkludierten Patient:innen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme, sowie zur Veröffentlichung der dabei erhobenen Daten im Rahmen des Dissertationsprojektes.

## Wissenschaftliche Verantwortung der Autorin:

Die Komplexität des Forschungsprojektes mit der Erhebung multipler Parameter erlaubte eine kumulative Herangehensweise mit der Anfertigung von vier inhaltlich voneinander trennbaren Publikationen.

Das Studiendesign wurde offiziell registriert (08/2020) und ist online unter <http://apps.who.int/trialsearch/> mit der Registrierungsnummer DRKS00022773 einsehbar.

## Förderung und Interessenkonflikte:

Das Promotionsprojekt erhielt durch Vergabe eines Promotionsstipendiums im Bereich der Genderforschung an die Promotionskandidatin eine Förderung durch die Universität Paderborn. Die Förderung war nicht an Studienergebnisse gebunden.

Des Weiteren bestand kein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Promotionskandidatin, sowie den Studienergebnissen zu den kooperierenden Rehabilitationseinrichtungen.

Darüber hinaus sind keine Interessenkonflikte zu verzeichnen.

Diese Arbeit ist all jenen Frauen gewidmet, deren Erkenntnisse, Erfahrungen und Körper in der Wissenschaft zu lange unsichtbar blieben. In der Hoffnung, dass Forschung künftig durch mehr Wissen auch mehr Gleichstellung hervorbringt.

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem **Doktorvater Prof. Dr. Dr. Claus Reinsberger** bedanken. Mit seiner neurologischen Expertise und meiner Begeisterung für Gendermedizin haben wir gemeinsam ein tragfähiges Projekt entworfen, bei dem ich stets den Freiraum erhielt, selbständig zu arbeiten, während er an den entscheidenden Stellen die Richtung vorgegeben hat.

Ebenso danke ich **Prof. Dr. Klaus Völker**, der sich großzügig bereit erklärt hat seine wissenschaftliche, gesundheitssportliche und medizinische Expertise einzubringen, um die vorliegende Arbeit zu begutachten.

Ausdrücklich bedanke ich mich bei **Prof. Dr. Nina Klünder** (Vorsitzende der Prüfungskommission) und **Dr. Marit Schlagheck** (3. Prüferin), deren Bereitschaft zur Mitwirkung an der Prüfung ich sehr zu schätzen weiß.

Mein besonderer Dank gilt der **Kommission für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs der Universität Paderborn** für ihr Vertrauen in mein Forschungsprojekt, sowie in mich als Kandidatin. Die insgesamt vierjährige Förderung durch das *Promotionsstipendium im Bereich der Genderforschung* hat mir als zeitweise alleinerziehende Mutter die finanziellen und zeitlichen Voraussetzungen verschaffen zu promovieren. Die Förderlinie sehe ich als einen herausragenden Bestandteil der Nachwuchs- und Gleichstellungsförderung, sowie Profilstärkung in der Genderforschung an.

Patient:innenstudien sind auf eine enge Kooperation mit Gesundheitseinrichtungen angewiesen. Mein Dank gilt den Chefärzten der neurologischen Abteilungen **Dr. Manfred Mühlenberg** (Gräfliche Kliniken, Standort Marcus-Klinik Bad Driburg) und **Dr. Rüdiger Buschfort** (Aatalklinik Bad Wünnenberg) für Ihre Co-Autorenschaft, die Mitentwicklung des Studiendesigns, sowie den Zugang zu Ihren Patient:innen und Räumlichkeiten.

Ebenso sind **Anke Heß** und **Dr. Heinke Michels** für ihre umsichtige Koordination der Studiendurchführung zu nennen. Mein Dank gilt **der gesamten Therapieleitung, dem Pflegepersonal und den Therapeut:innen** für ihr großes Entgegenkommen bei der Einplanung von Studienterminen in den Klinikalltag. Besonders hervorzuheben sind dabei **Andreas Gedwien, Theresa Heimann** und **Isabell Herbstreit (geb. Lohmeier)** für die einfühlsame Rekrutierung der Proband:innen und die zeitintensive Durchführung von Motorik-Testungen. Ohne euch wäre das Projekt nicht möglich gewesen.

Liebe **Parkinson-Patient:innen**, ich kann die Selbstlosigkeit, mit der Sie Ihre Studienteilnahme begründeten, nicht hoch genug würdigen. Zusätzlich zu einem intensiven Therapiealltag haben Sie in der Hoffnung zukünftigen Patient:innen zu helfen Zeit und Anstrengung investiert, ohne einen persönlichen Vorteil zu erwarten. Herzlichen Dank für Ihre Mühe, Ihr Interesse und Ihre Menschlichkeit.

Erfolgreiche Projekte brauchen ein starkes Team. Danke an das Sportmedizinische Institut der Universität Paderborn. Insbesondere zu würdigen sind **Carina Brett (geb. Dellling)** und **Darius Jakobeit**, die einen Teil der Datenauswertung durch Entwicklung eines Datenanalyse-Skriptes erst ermöglichten. Ebenso danke ich **Dr. Rasmus Jakobsmeier, Dr. Julian Oesterschlink, Dr. Tanuj Hasija** und **Maurice Kuschel** für ihre Co-Autorenschaft in wissenschaftlichen Papern. Ganz besonders zu erwähnen ist zudem **Dr. Thorsten Barthel**, der vor 15 Jahren meine Begeisterung für die Sportmedizin erkannte, seit unserer ersten Begegnung an mich glaubt und mich seitdem fördert, unterstützt und berät. Durch dich habe ich Vertrauen in meine Fähigkeiten gefasst und geschafft meinen Weg bis zur Promotion zu gehen.

Auch im Privaten braucht eine Promotionsphase einen stabilen Background. Danke an **Dr. Juliane Pietschmann** für deine jahrelange Freundschaft und dein immer offenes Ohr für die kleinen und großen Herausforderungen einer Doktorarbeit sowie darüber hinaus. Danke an **Claudia Kirschtein** – du bist das Highlight aller Mentoring-Programme und mein persönlicher Lichtblick in allen Lebenslagen.

Doch am meisten danke ich meinem persönlichen Herzensteam aus Lieblingsemenschen: **Maro, Florentine und Ben**. Ihr habt mich mit viel Mitgefühl durch Kaffeeinfusionen und Deadline-Panik getragen. Und weil ihr die Wissenschaft genauso liebt wie ich, werden Diskussionen über Feminismus, Statistik und Medizin wohl weiterhin zum Abendessen dazugehören.

## Betreute Abschlussarbeiten

Folgende themenverwandte Bachelor- und Masterarbeiten wurden während des Promotionsprojektes mitbetreut / begutachtet:

### **Electrodermal Activity in Chronic Low Back Pain**

Masterarbeit von Muna Gainju, 2019

### **Effectiveness of Exercise in Improving Cardiac Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease**

Masterarbeit von Moksha Bora, 2020

### **Die körperliche Aktivität von Parkinson-Erkrankten während der COVID-19-Pandemie – Die Chance von Heimübungsprogrammen?**

Bachelorarbeit von Ann-Kathrin Oppel, 2022

### **Tanzen beim Parkinson-Syndrom. Ist die Anwendung von tanztherapeutischen Interventionen wirksamer als die Anwendung konventioneller physiotherapeutischer Behandlungsmaßnahmen zur Verbesserung der posturalen Instabilität bei Patient\*innen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom?**

Bachelorarbeit von Ina Marie Gütschow, 2023

### **Brain-derived Neurotrophic Factor und körperliches Training: Neuroprotektion im Hinblick auf Morbus Parkinson? Eine systematische Übersichtsarbeit**

Bachelorarbeit von Adrian van Baal, 2023

# Publikationsliste

## Folgende Publikationen sind Teil des kumulativen Promotionsprojektes:

Siche-Pantel, F., Jakobsmeier, R., Buschfort, R., Mühlenberg, M., Michels, H., Oesterschlink, J., and Reinsberger, C. 2023. Geschlechterspezifische Effekte in der bewegungstherapeutischen Behandlung von hämodynamischen Regulationsstörungen bei Morbus Parkinson. *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 39, 02, 69–77. DOI: 10.1055/a-2023-9443

Siche-Pantel, F., Buschfort, R., Mühlenberg, M., Michels, H., Jakobsmeier, R., and Reinsberger, C. 2025. Sex differences in motor and non-motor symptoms in the multimodal treatment of Parkinson's Disease. Eingereicht bei *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*.

Siche-Pantel, F., Mühlenberg, M., Buschfort, R., Michels, H., Jakobsmeier, R., Oesterschlink, J., and Reinsberger, C. 2025. Sex-specific cardiovascular dysregulation in the multimodal treatment of Parkinson's Disease. Angenommen bei *BMC Neurology*. DOI: 10.1186/s12883-025-04281-7

Siche-Pantel, F., Hasija, T.; Kuschel, M.; Jakobsmeier, R., Mühlenberg, M., Buschfort, R., Michels, H., and Reinsberger, C. 2025. Exploring Multimodal Interrelations Within the Autonomic Nervous System. Eingereicht bei *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*.

## Folgende Kongressbeiträge wurden während des Promotionsprojektes erstellt:

*Geschlechterspezifische Effekte stationärer Rehabilitationsprogramme auf autonome*

*Funktionsstörungen bei Parkinson-Syndromen (Posterpräsentation mit Diskussion)*

Sports, Medicine and Health Summit 2021 | Hamburg, April 2021

*Geschlechterspezifische Effekte in der bewegungstherapeutischen Behandlung von autonomen*

*Funktionsstörungen bei Morbus Parkinson (Posterpräsentation mit Diskussion)*

Sports, Medicine and Health Summit | Hamburg, Juni 2023

## Abbildungsverzeichnis

<i>Verteilung motorischer und nicht-motorischer Symptome über den Krankheitsverlauf</i> .....	2
<i>Geschlechterunterschiede in der PD-Symptomatik</i> .....	4
<i>Ablauf von Untersuchungsterminen in stationärem Umfeld</i> .....	27
<i>Übersicht der Untersuchungstermine</i> .....	30
<i>Formel zur Berechnung der RMSSD aus RR-Intervallen</i> .....	32
<i>Schlafstörungen</i> .....	43
<i>Autonome Dysfunktion</i> .....	46
<i>Herzfrequenz in Rückenlage</i> .....	51
<i>Systolischer Blutdruck in Ruhe und während Anpassung an Ruhe in Rückenlage</i> .....	59
<i>RMSSD in Ruhe und während Anpassung an Ruhe in Rückenlage</i> .....	62
<i>meanEDA während Ruhe und Anpassung an Ruhe in Rückenlage</i> .....	65
<i>Total Multimodal Interaction in all patients</i> .....	67
<i>Exemplarische Darstellung einer bimodalen Korrelation zwischen EDA und Hauttemperatur</i> .....	68
<i>Total Multimodal Interaction in women</i> .....	68
<i>Total Multimodal Interaction in men</i> .....	69
<i>Body-Mass-Index</i> .....	74
<i>Informationen für die therapeutische Praxis</i> .....	96

## Tabellenverzeichnis

<i>Geschlechterunterschiede in der Parkinson-Pathogenese</i> .....	4
<i>Operationalisierung der Forschungshypothesen</i> .....	11
<i>Klassifizierung von hämodynamischen Regulationsstörungen</i> .....	18
<i>Übersicht demographischer Daten</i> .....	39
<i>Zielgröße Motorische Symptome</i> .....	40
<i>Zielgröße subjektiv wahrgenommene Symptome</i> .....	45
<i>Unterkategorien des SCOPA-AUT</i> .....	47
<i>Zielgrößen Kardiovaskuläre Parameter und autonome Kontrolle</i> .....	54
<i>Hämodynamische Regulationsstörung im aufrechten Stand</i> .....	55
<i>Häufigkeiten hämodynamischer Regulationsstörungen in Rückenlage</i> .....	59
<i>Liegendhypertonie</i> .....	77
<i>Heart Rate Recovery</i> .....	78
<i>Ergebniszusammenfassung</i> .....	90

## Abkürzungsverzeichnis

μS	Micro Siemens
AFS	autonome Funktionsstörungen (synonym verwendet zu: autonome Dysfunktion)
BP	Blood pressure / Blutdruck
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
CCA	Canonical Correlation Analysis
DEMMI	DeMorton Mobility Index
d.h.	das heißt
EDA	elektrodermale Aktivität
FAC	Functional Ambulation Categories
HR	Heart Rate / Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
Hz	Hertz
IBI	Interbeat-Intervall
meanEDA	mittlere elektrodermale Aktivität
MS	motorische Symptome
NMS	nicht-motorische Symptome
PCA	Principal Component Analysis
PD	Parkinson's Disease / Morbus Parkinson
PDSS-2	Parkinson Disease Sleep Scale
PKB	Parkinsonkomplexbehandlung
pNN50	Prozentsatz aufeinanderfolgender normaler Herzschläge (NN-Intervalle), die sich um mehr als 50 ms unterscheiden
RMSSD	Root Mean Sum of Squared Distance
SCOPA-AUT-GER	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease, Deutschsprachige Version
SDNN	Standardabweichung der RR-Intervalle
TMI	Total Multimodal Interrelation / Total Multimodal Interaction
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel



# Inhaltsverzeichnis

Erklärungen.....	I
Danksagung .....	III
Betreute Abschlussarbeiten.....	IV
Publikationsliste.....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
Inhaltsverzeichnis .....	VIII
Allgemeinverständliche Zusammenfassung.....	XII
1. Aktueller Stand der Forschung.....	1
1.1 Pathophysiologie.....	1
1.2 Geschlechterdifferenzen.....	3
1.3 Therapieansätze.....	5
1.4 Ableitung des Forschungsprojektes .....	7
2. Auswahl und Erhebung der Zielgrößen.....	9
2.1 Forschungshypothesen.....	9
2.2 Zielgröße: Alltagsmobilität .....	12
2.2.1 Mobilitätsspektrum .....	12
2.2.2 Eigenständiges Gehen .....	12
2.2.3 Gehgeschwindigkeit.....	13
2.3 Zielgröße: Subjektiv wahrgenommene Symptome .....	13
2.3.1 Schlafstörungen .....	13
2.3.2 Autonome Dysfunktion.....	14
2.4 Zielgröße: Klinische, kardiovaskuläre Parameter .....	15
2.4.1 Herzfrequenz (HF).....	15

2.4.2	Blutdruck (BP) .....	17
2.5	Zielgröße: Autonome Kontrolle (unimodal) .....	20
2.5.1	Kardiale autonome Aktivität .....	20
2.5.2	Elektrodermale autonome Aktivität .....	21
2.6	Zielgröße: Autonome Kontrolle (multimodal) .....	22
3.	Methodik: Studiendurchführung .....	24
3.1	Intervention: Parkinsonkomplexbehandlung (PKB) .....	24
3.2	Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien .....	25
3.3	Rekrutierung .....	26
3.4	Untersuchungsablauf .....	27
3.5	Messtechnologie und Datenauswertung .....	31
3.5.1	Polar Team Pro .....	31
3.5.2	Multisensor Empatica® E4 .....	31
3.6	Datenschutz .....	35
3.7	Statistische Auswertung .....	36
4.	Ergebnisse und Diskussion .....	37
4.1	Übersicht über publizierte Ergebnisse .....	37
4.2	Demographische Daten .....	39
4.3	Zielgröße: Alltagsmobilität .....	40
4.4	Zielgröße: Subjektiv wahrgenommene Symptome .....	43
4.4.1	Schlafstörungen .....	43
4.4.2	Autonome Dysfunktion .....	45
4.5	Zielgröße: Klinische, kardiovaskuläre Parameter .....	50
4.5.1	Herzfrequenz .....	50
4.5.2	Blutdruckregulation im aufrechten Stand .....	55
4.5.3	Blutdruckregulation in Rückenlage .....	58
4.6	Zielgröße: Autonome Kontrolle (unimodal) .....	62
4.6.1	Kardiale autonome Aktivität .....	62

4.6.2 Elektrodermale autonome Aktivität .....	64
4.7 Zielgröße: Autonome Kontrolle (multimodal) .....	67
4.8 Nicht publizierte Ergebnisse .....	72
4.8.1 Schlaf .....	72
4.8.2 Messzeitpunkte .....	72
4.8.3 Körperliche Aktivität im Follow-Up .....	73
4.8.4 Body Mass Index .....	74
4.8.6 Therapieteilnahme .....	75
4.8.7 Therapieerfolg .....	75
4.8.8 Erhebung der Liegendhypertonie .....	76
4.8.9. Erhebung der Heart Rate Recovery .....	77
4.8.10 Posturales Tachykardiesyndrom .....	78
4.8.11 Messungen in sitzender Position .....	78
4.8.12 Reproduktive Gesundheit .....	79
4.8.13 Co-Faktoren aus der Anamnese .....	79
4.8.14 Korrelationen zwischen den Zielgrößen .....	80
5. Limitationen und antizipierte Probleme .....	82
5.1 Patient:innen mit Parkinson Syndrom .....	82
5.2 Methodisches und statistisches Vorgehen .....	83
5.3 Hohe Varianzen in Parametern des autonomen Nervensystems .....	84
5.4 Definition von Ausschlusskriterien .....	84
5.5 Sars-CoV-2-Pandemie .....	85
5.6 Parkinsonkomplexbehandlung .....	85
5.7 Sensorfunktionalität .....	86
5.8 Einfluss des Menstruationszyklus .....	86
6. Zusammenfassung und Ausblick .....	88
6.1 Die Stellung des Faktors Geschlecht aus naturwissenschaftlicher Perspektive .....	91
6.2 Die Stellung des Faktors Geschlecht aus sozialwissenschaftlicher Perspektive .....	92

6.3 Herausforderungen zukünftiger Forschungsansätze .....	93
6.4 Ableitungen für die therapeutische Praxis.....	96
6.5 Abschluss .....	99
References .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Anhang.....	122
Anhang 1: Übersicht aller verwendeten Protokolle und Unterlagen .....	123
Anhang 2: Schellong-Test: Dokumentationsbogen für Herzfrequenz- und Blutdruckwerte .....	124
Anhang 3: Fragebogen zu Schlafstörungen (PDSS-2).....	125
Anhang 4: Fragebogen zur Erfassung autonomer Symptome (SCOPA-AUT-GER).....	126
Anhang 5: Fragebogen zur Bewertung des Therapieerfolges .....	131
Anhang 6: DEMMI: DeMorton Mobility Index .....	132
Anhang 7: FAC: Functional Ambulation Categories .....	133
Anhang 8: 10m-Geh-Test.....	134
Anhang 9: Übersicht der Patient:innen-Daten.....	135

## Allgemeinverständliche Zusammenfassung

Morbus Parkinson ist mit zahlreichen Geschlechterunterschieden in Prävalenz, Prävention und Symptomverteilung assoziiert. Zur geschlechterdifferenzierten Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen ist hingegen wenig bekannt.

Im vorliegenden Projekt wurden 41 Patient:innen vor und nach einer stationären Parkinsonkomplexbehandlung (PKB) hinsichtlich motorischer und nicht-motorischer Symptome untersucht und geschlechtergetrennt analysiert.

Die Auswertung ergab zahlreiche Geschlechterdifferenzen: Frauen zeigten ausgeprägtere Schlafstörungen, erzielten keine Fortschritte im eigenständigen Gehen und beendeten die Behandlung mit stärkeren autonomen Funktionsstörungen als Männer. Ihre verbesserten kardiovaskulären Werte näherten sich denen der Männer an.

Die unimodale Analyse autonomer Parameter zeigte in keiner Gruppe Veränderungen durch die PKB an. Eine multimodale Analyse ergab jedoch Hinweise auf eine Beeinflussbarkeit autonomer Regulation in der gemischten Gesamtgruppe, die künftig geschlechtersensibel untersucht werden sollte.

Die Annahme einer geschlechterdifferenzierten Therapiewirksamkeit ließ sich in mehreren Bereichen bestätigen. Während teils stärkere Beeinträchtigungen bei Frauen ausgeglichen wurden, entstanden in anderen Parametern Geschlechterdifferenzen zugunsten von Männern. In keinem Parameter zeigten Frauen bessere Werte. Die Ergebnisse betonen die Relevanz eines geschlechtersensiblen Therapiemanagements und geben zahlreiche Ansätze für künftige Forschungsvorhaben.

Parkinson's disease is associated with numerous sex differences in prevalence, prevention, and symptom distribution. Sex-specific therapeutic efficacy is less well understood.

This study assessed 41 patients before and after inpatient Parkinson complex treatment regarding motor and non-motor symptoms, with analyses divided by sex.

The results revealed several sex differences: women showed more severe sleep disturbances, no improvements in independent walking, and ended treatment with more pronounced autonomic dysfunction compared to men. However, their cardiovascular values showed improvement, aligning more closely with those observed in male patients.

Unimodal analysis of autonomic parameters showed no therapy-induced changes in either group. A multimodal analysis, however, indicated modifiable autonomic regulation in the total sample, encouraging future sex-sensitive investigation.

The hypothesis of sex-differentiated therapy responses was confirmed in multiple areas. While greater impairments in women were partially balanced, new sex differences emerged in favor of men. In no parameter did women show superior outcomes. These findings highlight the importance of sex-sensitive therapy management and offer multiple starting points for future research.

# 1. Aktueller Stand der Forschung

Morbus Parkinson (PD) ist mit einer weltweiten Prävalenz von etwa 6,1 Mio. Menschen die häufigste und am schnellsten zunehmende Erkrankung aus dem Formenkreis der neurologischen Bewegungsstörungen in westlichen Industrienationen. Zwischen 1999 und 2015 stieg die Anzahl der Betroffenen um 118%. Unter Berücksichtigung zunehmender Lebensalter und verbesserter Diagnostikverfahren werden bis zum Jahr 2040 circa 17 Millionen Erkrankte weltweit mit vermehrt späteren Krankheitsstadien geschätzt [66] [175] [219] [235].

Erstmalig beschrieben findet sich PD in James Parkinsons *Essay on the Shaking Palsy* im Jahr 1817 [238]. Der Forschungsbereich *Gendermedizin* entstand erst eineinhalb Jahrhunderte später [80]. Inzwischen wurden zahlreiche mit Morbus Parkinson assoziierte Geschlechterunterschiede identifiziert. In der Erforschung und Etablierung individualisierter Behandlungsmethoden fehlt diese Differenzierung jedoch weitgehend.

## 1.1 Pathophysiologie

PD ist eine degenerative Erkrankung des gesamten zentralen Nervensystems mit größtenteils unklarer Ätiologie. Neben Umweltfaktoren und chronischem Stress werden nukleäre und mitochondriale Gendefekte kontrovers diskutiert [103] [264], sowie die Akkumulation einer Lewy-Körper-Variante, bestehend aus eosinophilem  $\alpha$ -Synuclein-Protein, beobachtet [167]. Definitiv relevant ist der progrediente Verlust pigmentierter, dopaminergischer Neurone der substantia nigra pars compacta, welcher in einem striatären Dopaminmangel resultiert [264]. Die Diagnostik erfolgt symptomgeleitet und/oder über die Beurteilung der Reaktion auf dopaminerge Substanzen [90].

Über den Krankheitsverlauf zeigen sich sukzessive Lewy-Körper-bedingte Läsionen in zentralnervösen Strukturen: Medulla Oblongata, Tegmentum pontis, Mesencephalon, Prosencephalon, Mesocortex und Neocortex [34]; aber auch in neuronalen Strukturen des Herzens, der Speiseröhre oder des Darms [90]. Periphere Neuropathologien in Strukturen des autonomen Nervensystems (Nervus vagus, sympathische Neurone, enterisch neuronaler Plexus) können den zentralnervösen neurodegenerativen Prozessen und Synuclein-Ablagerungen vorausgehen [46]. Diese weite Verteilung geschädigter Strukturen begründet eine breitgefächerte motorische und nicht-motorische Symptomatik mit zunehmender Symptomvielfalt über den Krankheitsverlauf (Abbildung 1) [122] [200] [162], die nur limitiert über Beurteilungsinstrumente wie die fünfstufige Hoehn-&-Yahr-Skala abgebildet werden können [27]. Kritik wird ebenso an der bisherigen Kategorisierung von PD-Subtypen geübt, so dass sich die *International Parkinson and Movement Disorder Society* für individualmedizinische Ansätze ausspricht, welche präzisere Aussagen über die Vorhersagbarkeit des Krankheitsverlaufes und die Reaktion auf Therapien ermöglichen [161] [154].

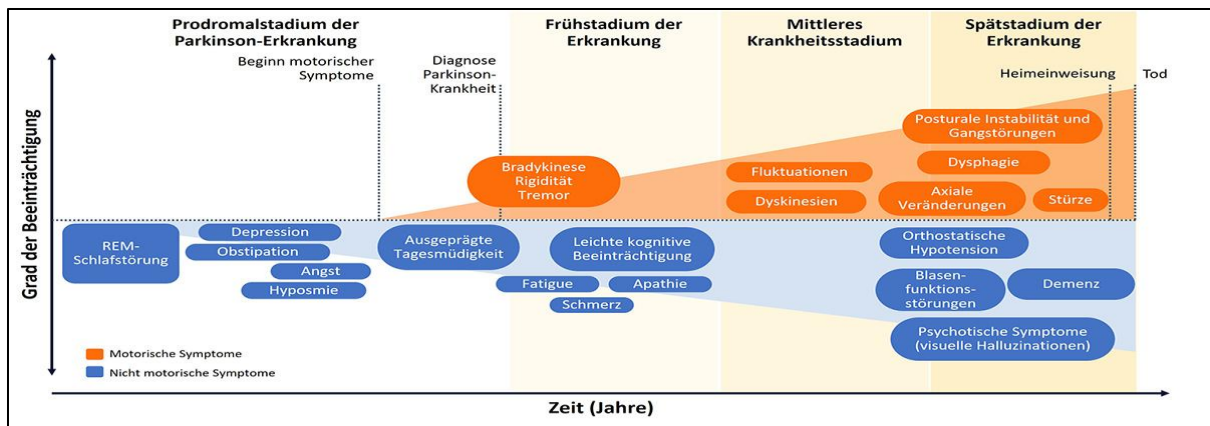


Abbildung 1: Verteilung motorischer und nicht-motorischer Symptome über den Krankheitsverlauf; beispielhafte Auflistung, entnommen aus [200]

Die motorischen Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinese resultieren größtenteils aus einem Neurotransmittermangel an striatären Dopaminrezeptoren. Posturale Instabilität, freezing of gait, sowie die Entstehung nicht-motorischer Symptome (NMS) gehen darüber hinaus auf gestörte nicht-dopaminerge Strukturen zurück und werden mit einem Noradrenalin-, Serotonin-, Acetylcholin- und Gammaaminobuttersäuremangel in Verbindung gebracht [104] [110].

NMS gehen mit einer deutlichen Beeinträchtigung in der Lebensqualität der Erkrankten einher [203]. Sie umfassen sensorische, kognitive, hormonelle, psychologische und autonome Funktionsstörungen (AFS) [58] [174] [122] und zeigen sich bereits vor Auftreten der ersten motorischen Symptome (MS) in der Prodromalphase der Erkrankung: Ein- und Durchschlafproblematiken mit bewegungs- und sprachintensiven REM-Phasen, Fatigue, Obstitution, Hyposmie und orthostatische Hypotonie gehören zu den Frühsymptomen von PD. Im weiteren Krankheitsverlauf treten neben psychologischen und kognitiven Komponenten (z.B. einem erhöhten Risiko für Demenz und Depressionen) vermehrt AFS wie Verdauungs-, Sexualfunktions- und Temperaturregulationsstörungen auf [188] [7] [199]. Betroffen sind sowohl der sympathische, parasympathische als auch enterische Schenkel des autonomen Nervensystems [122]. Die spezifischen zu autonomer Dysfunktion führenden Mechanismen sind jedoch an vielen Stellen noch unbekannt [46]. Frühzeitige Lewy Body Ablagerungen in peripheren enterischen, kardialen oder kutanen Strukturen befürworten eine in das zentrale Nervensystem aufsteigende Krankheitsentwicklung und Symptomursache [224]. Dieser bottom-up-Hypothese steht ein top-Ansatz gegenüber, der autonome Funktionsstörungen hauptsächlich einer beeinträchtigten zentralautonomen Steuerung zuspricht [136]. In beiden Ansätzen wird eine Interaktion zwischen peripherer und zentraler Steuerung angenommen [43], die sowohl organ- als auch aufgabenspezifisch erfolgt [118]. Dabei stehen AFS häufig in komplexer Wechselwirkung mit anderen Symptomen – zum Beispiel, indem gastrointestinale Dysfunktionen negative Rückwirkungen auf die Absorption von dopaminergen Medikamenten zeigen und resultierend motorische Symptome verschlechtern [185]. Neben der Diagnostik von motorischen Symptomen ist eine detaillierte Erfassung von NMS und AFS demnach

essenziell für die zielgerechte Behandlung von PD [71], kann eine frühzeitige Diagnose begünstigen [127] und u.a. in der Abgrenzung zu bspw. Multipler Systematrophie differentialdiagnostische Bedeutung haben [127] [73] [145].

## 1.2 Geschlechterdifferenzen

Neben Risikofaktoren wie dem steigenden Alter, einer genetischen Prädisposition oder Umweltfaktoren wird inzwischen auch das biologische Geschlecht als wesentlicher Faktor in der Krankheitsentwicklung diskutiert [42]. PD weist gendermedizinisch relevante Variationen in der Prävalenz und Symptomverteilung auf: Männer sind circa eineinhalb Mal häufiger betroffen [7] [65] [219] [235], zeigen aber im Gegensatz zu Frauen in großen Kohorten präventive Effekte moderater körperlicher Aktivität im Lebenslauf, die das Erkrankungsrisiko um nahezu 30% senken können [26] [270]. Dagegen erfolgt die Erstdiagnose bei Frauen in höherem Alter, mit besser intakten Dopaminpfaden bei Auftreten erster motorischer Symptome und häufigerer Tremordominanz im Vergleich zum öfter bradykinetischen Typ bei einer Vielzahl von Männern. Östrogen wird als neuroprotektiver Faktor diskutiert, was einen Krankheits-Onset in Menopause und Post-Menopause erklärt und für einen zunächst benigneren Phänotyp bei Frauen spricht [95] [82] [16]. Nach Krankheitsbeginn zeigen Frauen jedoch eine schnellere Krankheitsprogression als Männer, frühere Komplikationen in der Behandlung mit Levodopamin und (übergreifend über alle Parkinson-Syndrome) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Männern [83] [270] [32] [18] [263].

Nicht-motorische Symptome treten in beiden Geschlechtergruppen auf, korrelieren in ihrer Schwere mit der Krankheitsdauer, zeigen aber ebenfalls eine geschlechterspezifische Verteilung [45] [21] [155]: Während Frauen grundsätzlich eine größere Symptomschwere zeigen [64] und beispielsweise verstärkt von orthostatischer Hypotonie, Mundtrockenheit, Thermoregulationsstörungen, Fatigue, Dysphagie, olfaktorischen Störungen und Konstipation betroffen sind, zeigen Männer häufiger Hypersalivation und eine gestörte Sexualfunktion (Abbildung 2). Auffällige REM-Schlafphasen werden vermehrt Männern zugeschrieben, die Studienlage rund um Geschlechterdifferenzen bei Schlafstörungen als komplexes Krankheitssymptom ist jedoch widersprüchlich [240] [155] [195] [83] [124] [7]. Obwohl Frauen ein insgesamt erhöhtes Risiko für NMS tragen, bleibt ein Großteil undiagnostiziert und nicht adäquat versorgt [196]. Die bei Frauen schwerwiegendere Schmerz- und Depressionssymptomatik, aber auch besseren Werte in kognitiven Tests erscheinen dabei nicht parkinsonspezifisch, sondern treten in gesunden Proband:innengruppen bzw. solchen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen vergleichbar auf [83].



Bisherige Untersuchungen hinsichtlich Geschlechterdifferenzen in PD sind sowohl aus klinischer als auch akademischer Sicht unterrepräsentiert und gehen noch nicht weit über eine reine Unterschiedsfeststellung hinaus [42].

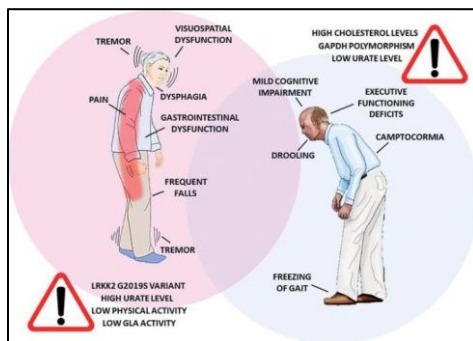


Abbildung 2: *Geschlechterunterschiede in der PD-Symptomatik; beispielhafte Auflistung, entnommen aus [42]*

Die Menge und Vielfalt der Geschlechterdifferenzen lässt vermuten, dass Männer und Frauen nicht nur verschiedene Expressionen derselben PD-Pathogenese, sondern auch verschiedenartige Krankheitsmechanismen aufweisen. Diese These wird durch zahlreiche Geschlechterunterschiede im dopaminergen System, bei neuroinflammatorischen Prozessen und in der zellulären Reaktion auf oxidativen Stress gestützt (Tabelle 1). Genexpressionsstudien an menschlichen Neuronen der Substantia nigra pars compacta zeigen zudem eine geschlechterspezifische Signatur, die Unterschiede während der Entstehung und dem Verlauf von PD erklären könnten. Ein tieferes Verständnis der Ursachen einer hypothetisierten, geschlechterspezifischen Pathologie könnte die Grundlage für die wirksame medizinische Versorgung beider Geschlechtergruppen bieten [42].

	Männer	Frauen
<b>Dopaminerges System</b>	Hochregulation von proteincodierenden Genen, die an der PD-Pathogenese beteiligt sind (bspw. Alpha-Synuclein) [40]	D1- Rezeptor-Dominanz in dorsalem und ventralem Striatum, die widerstandsfähig gegen Sucht-, aber anfälliger für Angststörungen macht [55]
<b>Neuro-inflammatorische Prozesse</b>	Gesteigerte microgliale Sensitivität für entzündungsfördernde Stimuli [97] Gesteigerte Expression von Interleukin-6 durch entzündungsfördernde Stimuli in Astrozyten [218]	Neuroprotektive Wirkung von Östrogen bedingt durch abgeschwächte Mikrogliaaktivierung [229] Gesteigerte Expression von Interleukin-10 durch entzündungsfördernde Stimuli in Astrozyten [218]
<b>Oxidativer Stress</b>	Höhere mitochondriale Calciumaufnahmekapazität mit positiver Wirkung auf mitochondriale Kalziumpuffer und Zellhomöostase [130] Erhöhte Anfälligkeit für striatale Eisenakkumulationen mit anschließender Autophagie [258] und erhöhtem Risiko für PD [149]	Höhere mitochondriale Funktionalität (Citrat synthase, mitochondriale Reduktase und Succinat-Dehydrogenase) in Neuronen [98] Größere antioxidative Kapazitäten über den Lebenslauf; geringerer oxidativer Stress und oxidativer Schaden in Hirnmitochondrien [92]

Tabelle 1: *Geschlechterunterschiede in der Parkinson-Pathogenese; Quellen beinhalten Experimente an Menschen, sowie Nagern (Ratten, Mäuse); gekürzt zusammengefasst aus [42]*

### 1.3 Therapieansätze

Zum aktuellen Zeitpunkt bestehen keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten für PD. Therapeutische Ansätze bestehen aus der Symptombehandlung durch pharmakologische, eskalierte und komplementäre Therapien [4].

Für die **pharmakologische Behandlung** bestehen umfangreiche Leitlinienempfehlungen in frühen Krankheitsstadien, jedoch nur wenige Möglichkeiten für Behandlungspfade in fortgeschrittenen Phasen [48], da Symptome mit anhaltender Krankheitsdauer zunehmend auf Störungen außerhalb dopaminerger Strukturen zurückgehen [34] und demnach nicht auf Levodopamin oder Dopaminagonisten ansprechen. Insgesamt stehen für die pharmakologische Therapie sechs Medikamentengruppen zur Behandlung motorischer Symptome zur Verfügung. Deren Wirksamkeit nimmt über den Krankheitsverlauf ab, ist teils mit schweren Nebenwirkungen assoziiert und adressiert nicht-motorische Symptome nicht ausreichend, weshalb diese einer gesonderten medikamentösen Behandlung bedürfen [4] [58]. Affektstörungen wie etwa aggressives Verhalten werden bspw. (auch bei Nichtvorliegen von Psychosen) mit antipsychotischen Medikamenten behandelt - bei Älteren und männlichen Patienten häufiger als bei Jüngeren und Frauen [153].

**Eskalierte Therapien** umfassen die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus, die jejunale Applikation von Levodopamin per transkutaner Sonde, sowie die subkutane Gabe von Apomorphin [58]. Obwohl Eingriffe zur tiefen Hirnstimulation häufiger an Männern durchgeführt werden und vergleichbare motorische Verbesserungen in beiden Geschlechtergruppen bewirkt, erzielen Frauen durch stereotaktische Operationen langfristig stärkere Verbesserungen in ihren activities-of-daily-living und ihrer Lebensqualität [83].

Bewegungstherapeutische Maßnahmen zählen zu den Kernbestandteilen **komplementärer Therapien** [259], denn körperliche Aktivität steht grundsätzlich in Wechselwirkung mit Prozessen des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems [38], so dass einer Vielzahl von Beschwerden des neurodegenerativen Formenkreises primär-, sekundär- und auch tertiärpräventiv begegnet werden kann [26]. Mögliche Wirkmechanismen körperlicher Aktivität auf die PD-Symptomatik könnten theoretisch auf eine verstärkte Aktivität im präfrontalen Cortex und in der Substantia nigra [129] oder auf den Zusammenhang zwischen aerober Fitness und zerebraler Gewebedichte zurückgehen [49]. Die tatsächlichen auf neurobiologische Faktoren wirkenden Mechanismen bei PD sind jedoch weitestgehend unbekannt [4]. Diskutiert werden (1) die Reduktion oxidativen Stresses, Stimulation mitochondrialer Biogenese, Aktivierung von antioxidativen Enzymen (u.a. Superoxiddismutase) und Hochregulation von Autophagie, sowie (2) die Stimulation von Neurotransmittern (u.a. Dopamin) und neurotrophen Faktoren (u.a. BDNF, GDNF, FGF-2, IGF-1). Diesen Prozessen wird aufgrund ihrer anti-

inflammatorischen und trophischen Wirkung das Potential für einen verlangsamenden Effekt auf die neurodegenerative PD-Pathophysiologie zugesprochen [166] [6] [146].

Bewegungstherapeutische Maßnahmen zielen auf eine Verbesserung motorischer Krankheitskomponenten, die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit / Funktionsmaximierung, Verbesserung der Lebensqualität und Minimierung sekundärer Komplikationen (z.B. Sturzneigung, kardiovaskuläre Störungen, Abnahme zerebraler Gewebedichte, Osteoporose) ab [4] [247]. Eine Vielzahl an Kräftigungs-, Ausdauer-, Tanz- oder Physiotherapiemaßnahmen zeigt eine positive Wirkung auf motorische Beeinträchtigungen wie Gehstörungen, Gleichgewichtseinschränkungen und Kraftdefizite [267] [207] [259] sowie auf die Lebensqualität der Patient:innen [172]. Insbesondere Therapiemaßnahmen mit neuen Inhalten erscheinen effektiver in der PD-Behandlung als solche mit bereits Bekanntem, da auch von PD unbeeinträchtigte neuronale Areale mit in den Lernprozess einbezogen werden [168]. Der Einfluss von Bewegungstherapien auf nicht-motorische Symptome wird vergleichsweise wenig thematisiert [170], umfasst aber beispielsweise Verbesserungen in den Bereichen Apathie, Fatigue und Konstipation [75], sowie eine verbesserte Baroreflexsensitivität durch Laufbandtraining [81], abgeschwächte Depressionen durch Tai-Chi/Qigong [233] oder eine Verringerung von Schlafstörungen durch moderate bis hohe Intensitäten körperlicher Aktivität [53]. Geschlechterdifferenzierte Trainingsempfehlungen bestehen für neurodegenerative Erkrankungen nicht [28]. Ableitend von der Verteilung bestehender Symptome und Co-Morbiditäten (z.B. bei Frauen erhöhtes Osteoporose-Risiko, Kraftunterschiede in den Beinen, stärker beeinträchtigte posturale Kontrolle), können aber zumindest Annahmen zu geschlechterdifferenzierten Empfehlungen in den motorischen Grundbereichen Ausdauer, Kraft und Beweglichkeit getroffen werden [211].

Um parkinsonspezifische Beschwerden zielgerecht zu adressieren, beinhalten komplementäre Ansätze neben bewegungstherapeutischen Maßnahmen zudem weitere aktivierende Bestandteile wie bspw. Logo-, Ergo- und Schlucktherapien [41].

**Multidisziplinäre Therapieansätze** wie die Parkinsonkomplexbehandlung (PKB) verknüpfen pharmakologische mit komplementären Elementen [60] und zeigen positive Effekte auf ausgewählte motorische Symptome (Aufsteh- und Gehleistung, Fingerfeinmotorik), die Gesamtheit nicht-motorischer Symptome (NMSS, NMSQuest), sowie die Korrelation von MS und NMS untereinander [170]. Mit einer Differenz von 59% zu 41% nehmen mehr Männer als Frauen eine PKB in Anspruch, was vermutlich auf die Geschlechterdifferenz in der PD-Prävalenz zurückzuführen ist [209].

Auch **informelle Pflege**, bspw. innerhalb der Familie, kommt öfter Männern zugute, obwohl Pflegende deren Versorgung als belastender bewerten als die Versorgung von Frauen. Eine internationale Untersuchung mit über 7000 PD-Patient:innen zeigt eine höhere Inanspruchnahme bezahlter Pflegekräfte unter Parkinsonpatientinnen, selbst dann, wenn deren Ehepartner im Haushalt leben [56].

Auch **spezialisierte Versorgung durch Neurolog:innen** erhalten häufiger und frühzeitiger kaukasische Männer als Frauen und ethnische Minderheiten [262] [236].

Obwohl die Datenlage klare Geschlechterunterschiede in Prävalenz, Symptomprofilen und Medikamentenwirkung zeigt, fehlen konkrete, evidenzbasierte Handlungsleitlinien dazu, wie Therapien geschlechtersensibel gestaltet werden können. In aktuellen Leitlinien zur Behandlung von PD (2025) der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie*, der *Deutschen Hirnstiftung* und der *Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen* heißt es ausdrücklich: **„Das Geschlecht hat gegenwärtig für die Auswahl der Therapieform der Parkinson-Krankheit keine Bedeutung.“** (S.40) [210].

## 1.4 Ableitung des Forschungsprojektes

Zusammengefasst zeichnet PD sich durch eine komplexe Pathophysiologie mit schwerwiegenden motorischen und nicht-motorischen Symptomen, sowie durch signifikante Geschlechterunterschiede aus. Während die Behandlung motorischer Symptome (vorrangig in männlichen Kohorten) gut evaluiert ist, fehlt es an Studien zum besseren Verständnis nicht-motorischer (insbesondere autonomer) Symptome, sowie zu deren Therapierbarkeit und dem dabei möglicherweise wirkenden Einfluss des Faktors Geschlecht.

Diese Wissenslücke hinsichtlich einer ggf. geschlechterspezifischen Wirksamkeit von Therapien kann stellvertretend für ein grundsätzliches Problem angeführt werden, mit dem sich der Fachbereich der Gendermedizin befasst. Ein Großteil medizinischer, klinischer und pharmakologischer Studienergebnisse basiert auf Daten aus rein männlichen Kohorten, die nicht uneingeschränkt auf Frauen übertragbar sind. Ebenso übersehen Ergebnisse aus gemischten Kohorten gegebenenfalls Effekte in Subgruppen. Auch hinsichtlich PD sind Studien, die das weibliche Geschlecht als wesentliche Variable berücksichtigen, deutlich unterrepräsentiert [42]. Eine geschlechtersensible Herangehensweise ist jedoch der Grundstein für eine gleichgestellte medizinische Versorgung [30] [128].

Um diesem Bias entgegenzuwirken, soll im vorliegenden Forschungsprojekt zunächst evaluiert werden, inwiefern bestehende Therapieansätze für PD tatsächlich eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit zeigen. Als therapeutische Intervention wurde dafür die Parkinsonkomplexbehandlung gewählt, da sie einerseits eine Vielzahl von Patient:innen in Deutschland erreicht (ca. 15.000 Patient:innen jährlich) [220] [209], sowie andererseits durch ihre multimodalen Inhalte bereits eine Form von individualisierter Therapie darstellt und damit gegebenenfalls potenzielle Geschlechterdifferenzen kompensiert. Da das Ziel der vorliegenden Studie nicht die Wirksamkeitsprüfung der PKB ist, sondern die Erfassung einer

möglicherweise geschlechterspezifischen Therapiewirksamkeit am Beispiel der PKB, wurde keine Kontrollgruppe in das Studiendesign inkludiert.

Um der Komplexität von PD gerecht zu werden, finden in der vorliegenden Arbeit sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome Beachtung. Da die ausgewählten nicht-motorischen Symptome Regelprozessen aus dem autonomen Nervensystem unterliegen, soll der Einbezug von Parametern der autonomen Kontrolle einen Einblick in autonome Prozesse ermöglichen, die den potenziellen Interventionseffekten und Geschlechterdifferenzen zugrundeliegen könnten. Nachfolgende oder ergänzende Projekte könnten sich den möglichen Ursachen geschlechterspezifischer Therapiewirksamkeit, zugrundeliegenden Pathomechanismen oder einer geschlechtersensiblen Trainingssteuerung widmen.

In Summe bildet das Forschungsprojekt eine Schnittstelle zwischen den Fachbereichen der Neurorehabilitation und der Gendermedizin als Teilgebiet individualisierter Medizin ab; und kommt dem Aufruf verschiedenster staatlicher und privater Institutionen nach: Nationale Organisationen wie die *Parkinson's Foundation* in den USA setzen sich mit einer eigenen Agenda für die Berücksichtigung von PD-Patientinnen in Forschungsprojekten und in der medizinischen Versorgung ein [191]. Forschende befürworten die Diskussion eines geschlechtersensiblen Therapiemanagements bei PD [236] mit einem klaren Call to Action [113]. Und globale Stakeholder wie die *Welt-Gesundheits-Organisation* fordern übergreifend eine gesonderte Berücksichtigung von Frauen in klinischen Studien als eine Priorität in der europäischen und weltweiten Medizin [266].

## 2. Auswahl und Erhebung der Zielgrößen

### 2.1 Forschungshypothesen

Aufgrund der Unterrepräsentation von Frauen in der klinischen Forschung sowie der beschriebenen Geschlechtsunterschiede bei PD leitet sich die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit wie folgt ab: Sprechen Männer und Frauen in motorischen und nicht-motorischen Parametern unterschiedlich auf ein standardisiertes Behandlungsprogramm an? Dies würde darauf hindeuten, dass ein individualisiertes Therapiemanagement erforderlich ist.

Um die gegebenenfalls geschlechterspezifische Wirksamkeit der PKB auf das komplexe Krankheitsbild abzubilden, wurden motorische und nicht-motorische Symptome in fünf Zielgrößen mit differenzierten Endpunkten unterteilt (Übersicht zur Operationalisierung: siehe *Tabelle 2: Operationalisierung der Forschungshypothesen*). Durch deren Erfassung unter verschiedenen Anforderungsbedingungen (Ruhe, Orthostase, Adaption an Ruhe nach Orthostase, Schlaf) soll die Wirksamkeit der PKB aus verschiedenen krankheitsrelevanten Perspektiven erfasst werden. Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

#### 1) Zielgröße: Alltagsmobilität

**H1:** Die PKB zeigt eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf das Mobilitätsspektrum.

**H2:** Die PKB zeigt eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf Gangparameter.

**H0<sub>1</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf das Mobilitätsspektrum.

**H0<sub>2</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf Gangparameter.

#### 2) Zielgröße: Subjektiv wahrgenommene Symptome

**H3:** Die PKB zeigt eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf subjektiv wahrgenommene Schlafstörungen.

**H4:** Die PKB zeigt eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf subjektiv wahrgenommene autonome Symptome.

**H0<sub>3</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf subjektiv wahrgenommene Schlafstörungen.

**H0<sub>4</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf subjektiv wahrgenommene autonome Symptome.

#### 3) Zielgröße: Klinische kardiovaskuläre Parameter

**H5:** Die PKB zeigt eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf die Herzfrequenz.

**H6:** Die PKB zeigt eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf den systolischen Blutdruck.

**H0<sub>5</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf die Herzfrequenz.

**H0<sub>6</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf den systolischen Blutdruck.

4) **Zielgröße: Autonome Regulation (unimodal)**

**H7:** Die PKB zeigt eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf die parasympathische kardiale Aktivität.

**H8:** Die PKB zeigt eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf die sympathische elektrodermale Aktivität.

**H0<sub>7</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf die parasympathische kardiale Aktivität.

**H0<sub>8</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit auf die sympathische elektrodermale Aktivität.

5) **Zielgröße: Autonome Regulation (multimodal)**

**H7:** Orthostatische Beanspruchung verändert die Korrelation zwischen peripheren autonomen Parametern.

**H8:** Die PKB bewirkt eine veränderte Korrelation zwischen peripheren autonomen Parametern nach Provokation durch Orthostasebeanspruchung.

**H0<sub>7</sub>:** Orthostatische Beanspruchung verändert die Korrelation zwischen peripheren autonomen Parametern nicht.

**H0<sub>8</sub>:** Die PKB bewirkt keine veränderte Korrelation zwischen peripheren autonomen Parametern nach Provokation durch Orthostasebeanspruchung.

Die Forschungshypothesen wurden wie folgt operationalisiert (Tabelle 2):

	<b>Motorische Symptome</b>	<b>Nicht-motorische Symptome</b>		
<b>Zielgrößen</b>	Alltagsmobilität	Subjektiv wahrgenommene Symptome	Klinische kardiovaskuläre Parameter	Autonome Regulation
<b>Parameter</b>	Veränderungen in: a) Mobilitätsspektrum b) Eigenständiges Gehen c) Gehgeschwindigkeit	Veränderungen in: d) Schlafstörungen e) Autonome Dysfunktion	Veränderungen in: f) Herzfrequenz g) Systolischer Blutdruck	Veränderungen in: h) Unimodal: RMSSD i) Unimodal: meanEDA j) Multimodal: Herzfrequenz, EDA, Hauttemperatur
<b>Primäre Endpunkte</b>	Veränderungen zwischen vor zu nach der PKB  Geschlechterdifferenzen an den Messzeitpunkten	Veränderungen zwischen vor zu nach der PKB  Geschlechterdifferenzen an den Messzeitpunkten	Veränderungen zwischen vor zu nach Orthostase  Veränderungen zwischen vor zu nach der PKB  Geschlechterdifferenzen an den Messzeitpunkten	Veränderungen zwischen vor zu nach Orthostase  Veränderungen zwischen vor zu nach der PKB  Geschlechterdifferenzen an den Messzeitpunkten (nur in unimodalen Analysen)
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	Korrelation mit Covariablen: Alter, BMI, Krankheitsdauer	Korrelation mit Covariablen: Alter, BMI, Krankheitsdauer	Korrelation mit Covariablen: Alter, BMI, Krankheitsdauer, Sitzendblutdruck, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Einnahme antihypertensiver Medikamente	Korrelation mit Covariablen (nur in unimodalen Analysen): Alter, BMI, Krankheitsdauer, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Einnahme antihypertensiver Medikamente
<b>Untersuchungsinstrument</b>	a) DeMorton Mobility Index (DEMMI) b) Functional Ambulation Categories (FAC) c) 10-Meter-Gehtest	d) Fragebogen: PDSS-2 e) Fragebogen: SCOPA-AUT-GER	Erweiterter Schellong-Test: ○ Ruhe in Rückenlage ○ Orthostase ○ Anpassung an Ruhe in Rückenlage nach Orthostase	Erweiterter Schellong-Test: ○ Ruhe in Rückenlage ○ Anpassung an Ruhe in Rückenlage nach Orthostase

Tabelle 2: Operationalisierung der Forschungshypothesen



## 2.2 Zielgröße: Alltagsmobilität

Die motorischen Kardinalsymptome der Krankheit sowie die bei PD grundsätzlich gestörte Bewegungskontrolle gehen auf einen Dopaminmangel und eine Degeneration in den Basalganglien zurück. Deren nachlassende Funktionalität (u.a. Auslösung und Gestaltung willkürlicher Muskelaktionen, Inhibierung unwillkürlicher Bewegungen, posturale Kontrolle) resultiert in einer eingeschränkten Alltagsmobilität, die sich unter anderem in Gang- und Gleichgewichtsstörungen bemerkbar macht. Patient:innen zeigen zunehmend Schwierigkeiten Bewegungen zu initiieren, ihre Gelenkreichweite auszunutzen, sich ändernden posturalen Anforderungen gerecht zu werden, oder Schritte in ihrer Länge, Richtung und Geschwindigkeit zu koordinieren [90]. Bei Männern und Frauen in milden PD Stadien scheinen keine Unterschiede in spatiotemporalen Gangparametern zu bestehen (Schrittlänge, Schrittfrequenz, Ganggeschwindigkeit), sie unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Sprunggelenkskinematik [201].

Insbesondere in späteren Krankheitsstadien kommt komplementären Therapien ein immer größer werdender Stellenwert in der Neurorehabilitation zu, um axiale Symptome wie Freezing of Gait oder posturale Instabilität zu therapieren, da diese über den Krankheitsverlauf immer weniger auf pharmakologische Therapien ansprechen [165]. Auf rehabilitatives Gangtraining scheinen Männern besser anzusprechen als Frauen [223]. Darüber hinaus bestehen bereits Empfehlungen für eine geschlechtersensible Trainingsgestaltung in den Bereichen Ausdauer, Kraft und Beweglichkeit, basierend auf Geschlechterdifferenzen bezüglich des Krankheitsbeginns und dem Einfluss von Östrogen [211].

Die Zielgröße *Alltagsmobilität* wurde mit drei evaluierten Assessment-Tools abgebildet, die standardisiert in den kooperierenden Rehabilitationseinrichtungen eingesetzt werden (Dokumentationsbögen: siehe Anhang 6-8).

### 2.2.1 Mobilitätsspektrum

Der DeMorton Mobility Index (DEMMI) ist für das gesamte Mobilitätsspektrum geriatrischer Patient:innen konstruiert. Auf Ordinalskalenniveau prüft er 15 hierarchische Items aus den Kategorien *Bett, Stuhl, statisches Gleichgewicht* und *dynamisches Gleichgewicht* ab. [151]

### 2.2.2 Eigenständiges Gehen

Die Functional Ambulation Categories (FAC) stufen die selbständige Gehfähigkeit neurologischer und geriatrischer Patient:innen von „nicht gehfähig“ bis „uneingeschränkt mobil“ mittels sechsstufiger Ordinalskala ein [150].

### **2.2.3 Gehgeschwindigkeit**

Der 10-Meter-Gehtest dient der Beurteilung der Gehgeschwindigkeit und bildet damit indirekt auch die Gangsicherheit der Patient:innen mit ab, um Rückschlüsse auf die Bewältigung von zeitkritischen Alltagssituationen (z.B. Überqueren der Straße bei kurzer Ampelphase) zu ermöglichen. Erfasst werden die für die Strecke benötigte Zeit, Anzahl der Schritte und die Verwendung von Hilfsmitteln [1].

## **2.3 Zielgröße: Subjektiv wahrgenommene Symptome**

Obwohl subjektive Patient:innenangaben Verzerrungen unterliegen können [178], kommt der subjektiven Erlebensebene ein hoher Stellenwert hinsichtlich eines ganzheitlichen Krankheitsverständnisses zu [36]. Insbesondere vor dem Hintergrund hoher Komplexität und Vielfältigkeit nicht-motorischer PD-Symptome erscheint ein Einbezug in die Anamnese unabdingbar. Die subjektive Wahrnehmung von Symptomen wurde mit zwei Fragebögen zur Selbstbeurteilung erfasst und so durch Quantifizierung objektiviert.

### **2.3.1 Schlafstörungen**

Bis zu 90 Prozent der Patient:innen mit primärem Parkinson-Syndrom sind im Verlauf der Erkrankung von Schlafstörungen (SD) betroffen [222]. Chronische SD stehen in Zusammenhang mit der Progression neurodegenerativer Erkrankungen und bedürfen einer entsprechenden Behandlung [3]. Bei PD gehören SD zu den gängigen NMS [188], zeigen sich bereits in der Prodromalphase der Erkrankung als REM-Schlafstörungen [196], und sind häufig mit schwerwiegenderen motorischen sowie autonomen Symptomen assoziiert [249]. Während einige Studien REM-Schlafstörungen als das bestbekannte prodromale Symptom neurodegenerativer Synucleinopathien vermehrt bei Männern sehen [272], zeigen andere keinen Geschlechterunterschied [96]. Schlafstörungen können zudem über REM-Schlafstörungen hinaus über weitere Parameter differenziert werden: Insomnie, Hypersomnie und Parasomnie, gekennzeichnet durch z.B. Nykturie, kardiale Dysfunktion, Schlafapnoe oder geringe Amplituden des zirkadianen Melatoninrhythmus gehören zu den bekannten Störungsbildern bei PD [162] [186] [185] [250]. Hier zeigt sich eine höhere Prävalenz von In- und Parasomnie bei Männer mit PD, während Frauen vermehrt schlafassoziierte Bewegungsstörungen aufweisen [25]. In Summe zeigen Frauen mit PD häufiger als Männer Schlafstörungen. Während sie bei Frauen zu großen Teilen auf Schmerzen zurückgehen, bestehen bei Männern eher Zusammenhänge mit Dysautonomen, Wahrnehmungsstörungen und kognitiven Beeinträchtigungen, was mit der Möglichkeit geschlechterdifferenter Pathomechanismen begründet wird und für eine geschlechtersensible Behandlung spricht [33].

Die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2, siehe Anhang 3) berücksichtigt die Komplexität von SD und erfasst mittels 15 Fragebogen-Items parkinsonspezifische, schlafassoziierte Symptome auf einer Skala von 0 bis 60 Punkten. Ein Cut-Off-Wert von 18 Punkten beschreibt dabei die Grenze zwischen guter und schlechter Schlafqualität [242] [171] [156].

### 2.3.2 Autonome Dysfunktion

Autonome Dysfunktion (AFS) ist als einer der häufigsten nicht-motorischen PD-Phänotypen kategorisiert [46] und geht mit starken Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen [71], sowie mit deutlichen Geschlechterdifferenzen einher (siehe 1.2 Geschlechterdifferenzen). Trotz hoher Prävalenz sind autonome Funktionsstörungen vielfach unterdiagnostiziert und es bestehen nur wenige evidenzbasierte therapeutische Optionen [185]. Eine mögliche Ursache dafür besteht in der Komplexität und Symptomvielfalt – so setzen sich allein gastrointestinale Dysfunktionen beispielsweise aus Kaustörungen, Hypersalivation, Dysphagien mit Aspirationsgefahr, ösophagealen Motilitätsstörungen, Gastroparese und Defekationsstörungen zusammen, die auf unterschiedliche Beeinträchtigungen im zentralen und autonomen Nervensystem zurückgehen [185]. Aufgrund der vielfältigen Ausprägung von AFS empfiehlt die *International Movement Disorder Society* ein möglichst breitgefächertes Assessment mit optimalerweise mehreren gut evaluierten Messinstrumenten [71].

Darunter zählen die Scales for Outcomes in Parkinson's disease (SCOPA-AUT, siehe Anhang 4). Der Fragebogen umfasst 25 parkinsonspezifische Items aus den Bereichen gastrointestinaler, urologischer, kardiovaskulärer, thermoregulatorischer und pupillomotorischer AFS. Eingenommene Medikamente gegen urologische Beschwerden, Obstipation, arterielle Hypertonie und weitere Symptome (offene Fragestellung) werden ebenfalls im Gesamtscore berücksichtigt. Dieser liegt zwischen 0-69 Punkten plus einer geschlechterdifferenzierten Punktzahl im Bereich der Sexualfunktion. SCOPA-AUT ist hinsichtlich Reliabilität und Validität evaluiert. Verwendet wurde die deutschsprachige Version SCOPA-AUT-GER [254] [255] [57].

Ausgewertet wurden das Ergebnis des Gesamt-Scores, sowie die Ergebnisse der Unterkategorien. Andere Publikationen zeigen mithilfe des SCOPA-AUT-Fragebogens Geschlechterdifferenzen, insbesondere in thermoregulatorischen [240] und urogenitalen Items. Die Gesamtbelastung urologischer Beschwerden fällt bei beiden Geschlechtergruppen vergleichbar hoch aus; Männer zeigen jedoch häufiger eine unvollständige Blasenentleerung; Frauen sind häufiger von Inkontinenzproblemen betroffen und werden seltener bzgl. urologischer Symptome behandelt. Störungen der Sexualfunktion sind in Summe stärker unter Männern ausgeprägt, wobei Frauen öfter Orgasmusschwierigkeiten angeben [163]. Insbesondere urologische und sexuelle Störungen scheinen sich durch eine PKB jedoch

nicht gut beeinflussen zu lassen [170]. Eine geschlechterdifferenzierte Betrachtung der Unterkategorien autonomer Funktionsstörungen erscheint sinnvoll, um Therapiemaßnahmen daran auszurichten.

## **2.4 Zielgröße: Klinische, kardiovaskuläre Parameter**

Kardiovaskuläre Störungen zeigen sich in nahezu allen Patient:innen mit Synucleinopathien [185]. Bei PD präsentieren sie sich u.a. als dysfunktionale Regulationen von Herzfrequenz und Blutdruck. Ableitend aus Tiermodellen lässt sich vermuten, dass prämenopausale Frauen mit PD aufgrund der protektiven Wirkung ovarieller Hormone ein geringes Risiko für kardiovaskuläre Störungen tragen [39] – postmenopausal können Frauen jedoch häufiger und schwerwiegender betroffen sein (siehe nachfolgend).

Als klinische Routineuntersuchung in der kardialen und neurologischen Diagnostik sind orthostatische Stresstests gut etabliert [239]. Der Schellong-Test ist durch schnelle Lagewechsel zur Provokation orthostatischer Anpassungsmechanismen charakterisiert. In der Literatur finden sich unterschiedliche Durchführungsstandards. Von Bedeutung ist eine ausreichende Liegezeit von mindestens vier Minuten vor der Orthostase [37]. Aufgrund gestörter kardial-vagaler Regulation bei PD [59] wurde für die vorliegende Studie eine längere Liegephase (10 Minuten) gewählt [72]. An die Orthostase wurde zudem eine weitere Liegephase in Rückenlage angeschlossen, um kardiovaskuläre Parameter beim Wechsel von Stand zu Ruhe abzubilden [72] (Untersuchungsablauf siehe Abbildung 3).

### **2.4.1 Herzfrequenz (HF)**

Die Herzfrequenz beschreibt die Anzahl der Herzaktionen (Systole plus Diastole) pro Minute und gilt als ein Goldstandardparameter klinischer Erhebungen. Bei PD ist die HF-Regulation sowohl durch sympathische als auch parasympathische kardiale Dysfunktion beeinträchtigt und kann auf eine Vielzahl von Ursachen wie bspw. eine gestörte prä- und postganglionäre Acetylcholin- und Norepinephrinausschüttung während sympathischer Neurotransmission, oder lokale und zentrale Beeinträchtigungen durch Lewy-Körper-Ablagerungen in parasympathischen Strukturen hinweisen [216]. Als pathologische Mechanismen kardialer Dysautonomie bei PD sind eine beeinträchtigte Baroreflexfunktion, sowie kardiale als auch extrakardiale Denervationen beschrieben [116]. Aufgrund der komplexen Regulation der Herzfunktion durch autoregulative (z.B. Frank-Starling-Mechanismus) und autonome Kontrollmechanismen (zentrale, periphere und lokale Innervation) [256] [139] [119] [105] lässt die alleinige Auszählung der Schläge pro Minute keine Rückschlüsse auf einzelne beteiligte autonome Prozesse zu.

Auch, wenn der Zusammenhang bei Frauen schwächer ausfällt als bei Männern [183], ist eine hohe HF in Ruhe mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [158] und kann damit als essenzielle Zielgröße in der Behandlung angenommen werden. Eine gestörte Anpassung der Herzfrequenz an Ruhe nach

Belastung kann auf autonome Störungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und ebenso ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hinweisen [260] [194].

Die HF wurde sowohl mit einem am Handgelenk getragenen Multisensor (Empatica® E4) als auch einem Brustsensor (Polar Team Pro) erfasst (3.5 Messtechnologie). So standen Daten aus der per Photoplethysmographie aufgezeichneten Blutflusswelle plus einem für die Feldforschung etablierten EKG-System zur Verfügung. Beide Systeme wurden über die gesamte Messdauer (0 Untersuchungsablauf) getragen, um die Herzfrequenz in Ruhe (Rückenlage), bei Orthostase (aufrechter Stand) und bei Anpassung an Ruhe (Rückenlage) zu ermitteln. Insbesondere bei Provokation per Orthostase gilt die Herzfrequenz als sensitiv genug für klinische Entscheidungsfindungen [134] [157].

**Herzfrequenz in Ruhe:** Für die Erfassung der Herzfrequenz in Ruhe wurden die Patient:innen gebeten sich flach in Rückenlage auf einem Bett zu positionieren. Für die statistische Auswertung wurde die per Handgelenkssensor ermittelte Herzfrequenz aus den letzten fünf Minuten der insgesamt zehnminütigen Liegezeit zu einem Durchschnittswert gemittelt. Durchschnittliche Herzfrequenzen über 70 Schlägen pro Minuten wurden nicht als pathologisch, aber als steigendes Risiko für kardiale Komplikationen und Mortalität bewertet [180]. Ein Absinken der Ruheherzfrequenz nach der PKB wurde als sinkendes Mortalitätsrisiko, sowie verbesserte kardiale Regulation in Ruhe interpretiert. In einem linearen Zusammenhang wird eine Senkung der Ruheherzfrequenz um 10bpm mit einer Abnahme des Mortalitätsrisikos um 9% angenommen [271].

**Herzfrequenz während Orthostase:** Die Herzfrequenz während des aufrechten Stands wurde aus den Aufzeichnungen des Brustsensors notiert. Das Ablesen erfolgte nach jeder Minute des Stehens, beginnend nach den ersten 60 Sekunden. Die HF während der Orthostase diente ausschließlich der Kategorisierung hämodynamischer Funktionsstörungen (siehe Kapitel 2.4.2).

**Herzfrequenz während der Anpassung an Ruhe:** Im Anschluss an die Orthostase legten sich die Patient:innen zurück in die flache Rückenlage. Um die Anpassung an Ruhe abzubilden, wurde die Herzfrequenz über die gesamte Dauer von fünf Minuten aus der Blutflusswelle am Handgelenk zu einem Durchschnittswert gemittelt. Eine signifikante Senkung dieser Durchschnittsherzfrequenz nach der PKB wurde als verbesserte Anpassung an Ruhe bewertet.

Die Erfassung der Herzfrequenz über einen fünfminütigen Anpassungszeitraum an Ruhe wurde Standardverfahren wie einer return-to-rest- oder heart-rate-recovery-Methode vorgezogen, um (1) eine Synchronisierung mit den fünfminütigen Analysefenstern autonomer Parameter (RMSSD, meanEDA) zu gewährleisten; und (2) der Interindividualität von autonomer kardialer Dysfunktion bei PD während Rückenlagen gerecht zu werden (z.B. initiale Herzfrequenzsteigerung, langsamer Herzfrequenzabfall, mehrminütiger Herzfrequenzanstieg, konstant hohe HF, u.ä.). Ergebnisse einer

retrospektiven heart-rate-recovery-Analyse, die nicht publiziert wurden, können unter *4.8 Nicht publizierte Ergebnisse* nachgelesen werden.

## 2.4.2 Blutdruck (BP)

Neurogene hämodynamische Regulationsstörungen gelten als häufige Manifestation von NMS bei PD. Symptomatisch bilden sich sowohl hypo- als auch hypertone Störungen aus, deren medikamentöse Behandlung auf entgegengerichtete Effekte abzielt und daher klinisch oft schwierig umsetzbar ist [70] [126]. Erst ab einer Schwelle von systolisch <75mmHG im aufrechten Stand scheint eine pharmakologische Blutdrucksteigerung die Risiken einer sich gleichzeitig verschlechternden Liegendhypertonie aufzuwiegen [184]. Die schwerwiegenden Auswirkungen von hämodynamischen Regulationsstörungen erfordern jedoch eine wirksame therapeutische Herangehensweise [126]:

- (1) Hypertonie hat sich weltweit zu einem der führenden Risikofaktoren für Mortalität entwickelt [173] und unterliegt einem starken Geschlechterbias in der klinischen Forschung [215]. Sie tritt bei PD häufig als Ruhe- oder Liegendhypertonie auf, die sich auch als fehlende Blutdruck-Down-Regulierung in der Nacht (Non-Dipping) zeigt. In Summe sind 30-50% aller PD-Patient:innen von verschiedenen Formen neurogenen Bluthochdrucks in Rückenlage betroffen [185] [73]. Circa 38% weisen Hypertonien während ambulanter 24h-Messungen auf [243], und 28% zeigen eine Liegendhypertonie (>140 mmHg systolisch nach mindestens 5 Minuten Rückenlage). Bei Hypertonien in Rückenlage scheint kein Zusammenhang mit dem Alter, der Krankheitsdauer, dem Hoehn-und-Yahr-Stadium oder der Einnahme von Levodopamin zu bestehen. Das Vorliegen anderer kardiovaskulärer Erkrankungen begünstigt das Auftreten jedoch [73]. Hypertonie in Rückenlage ist bspw. mit dem Auftreten orthostatischer Hypotonien assoziiert und gilt insgesamt als wesentliches Merkmal kardiovaskulärer AFS [89] [185]. Nur in Frauen, nicht in Männern, ist Hypertonie mit einem erhöhten Risiko assoziiert an PD zu erkranken [206]. Während einige Studien eine höhere Prävalenz von Hypertonie bei Männern mit PD angeben, finden andere keine Geschlechterdifferenzen [155].
- (2) Orthostatische Dysregulation geht bei PD häufig mit einer in Mitleidenschaft gezogenen kardiovagalen Baroreflex-Funktion einher und tritt unter anderem als orthostatische Hypotonie mit gestörter postsynaptischer Noradrenalin-Aufnahme der Herzmuskelzellen sowie sympathischer Denervation auf [87] [121]. Circa 30-40% aller PD-Patient:innen sind von orthostatischer Hypotonie betroffen; zwei Drittel davon symptomatisch [159] [19]; und bereits in frühen Krankheitsstadien beginnend [15]. Basierend auf der resultierenden Organperfusionstörung können für die Patient:innen Symptome wie Gleichgewichtsstörungen, Sehstörungen und Schwindel spürbar sein [184]. Sie zeigen zudem Defizite in kognitiver

Performance (bspw. Aufmerksamkeit, räumlich-visuelles Denken) [197]. Unter PD-Patient:innen sind Frauen in Summe häufiger von orthostatischer Hypotonie betroffen als Männer [42].

Subjektive Symptombeschreibungen allein weisen neurogene Störungen oder cerebrale Hypoperfusion nicht eindeutig nach [184]. Als objektivere, klinische Routineuntersuchung für hämodynamische Störungen sind orthostatische Stresstests gut etabliert [239]. Erhoben wurden der systolische und diastolische arterielle Blutdruck in Ruhe (Rückenlage), während Orthostase (aufrechter Stand) und während der Anpassung an Ruhe nach Orthostase (Rückenlage).

Die Messung des Blutdrucks erfolgte nicht-invasiv per Auskultation mit Stethoskop am Oberarm nach Riva-Rocci (kontralateral zum Arm mit dem Multisensor Empatica® E4). Um die zeitlich kritische Erhebung während des Schellong-Tests nicht durch technische Ausfälle zu gefährden, wurde die manuelle Messung einem elektronischen Gerät vorgezogen.

**Blutdruck in Ruhe:** Während zehnmütiger Rückenlage wurde der Blutdruck jeweils nach der zweiten und nach der zehnten Minute gemessen und zu einem Durchschnittswert für die gesamte Liegephase gemittelt [73] (eine Analyse ausschließlich anhand der Werte nach zehn Minuten kann unter 4.8.8 *Erhebung der Liegendhypertonie* nachgelesen werden). In die statistische Analyse wurde ausschließlich der systolische Blutdruck übernommen, der für Personen über 55 Jahren als größerer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt als der diastolische Wert [47] und (im Gegensatz zur Bestimmung von essenzieller Hypertonie) als aussagekräftiger diagnostischer Marker für neurogene Hypertonie angesehen wird [74]. Durchschnittliche systolische Werte über 140mmHG wurden als hypertensiv bewertet (Tabelle 3) [47] [69] [74]. Ein signifikantes Absinken des Blutdrucks in Ruhe nach der PKB wurde als verbesserte hämodynamische Regulation in Ruhe interpretiert.

Klassifizierung hämodynamischer Regulationsstörungen	
Hämodynamische Dysregulation im aufrechten Stand Blutdruckabfall [mmHg], Herzfrequenz [bpm]	Hämodynamische Dysregulation in Rückenlage Blutdruck [mmHg]
Keine (<20/10mmHG)	Keine (<130/85 mmHg)
Sympathikotone orthostatische Hypotonie (>20/10mmHG, mit Herzfrequenzanstieg)	Hochnormal (<140/90 mmHg)
Asympathikotone orthostatische Hypotonie (>20/10mmHG, ohne Herzfrequenzanstieg)	Milde Hypertonie / Grad 1 (<160/100 mmHg)
Posturales Tachykardiesyndrom (<20/10mmHg, Herzfrequenz steigt >30 bpm)	Moderate Hypertonie / Grad 2 (<180/110 mmHg)
Neurokardiogene Synkope (>20/10mmHg, Herzfrequenz fällt)	Schwere Hypertonie / Grad 3 (≥180/110 mmHg)

Tabelle 3: *Klassifizierung von hämodynamischen Regulationsstörungen; Einteilung der Dysregulation in Rückenlage nach Leitlinien der European Society of Cardiology / European Society of Hypertension 2018 [74] [69]; Einteilung der Dysregulation im aufrechten Stand nach [265] [2]; bpm: beats per minute / Schläge pro Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule*

**Blutdruck während Orthostase:** Während der fünfminütigen Standphase des Schellong-Tests erfolgte eine minütliche Blutdruckmessung, beginnend nach den ersten 60 Sekunden des Stehens. Zeitgleich wurde die Herzfrequenz erhoben (siehe Kapitel 2.4.1), um hämodynamische Regulationsstörungen zu klassifizieren (Tabelle 3) [265]. Für die Analyse relevant war der stärkste Blutdruckabfall innerhalb der ersten drei Minuten der Orthostase, sowie die damit einhergehende Herzfrequenz. Zur Bestimmung des Blutdruckabfalls wurde die Differenz zwischen dem niedrigsten Wert während der Orthostase und dem letzten Wert aus der vorangegangenen Liegephase (nach 10 Minuten) berechnet. Per offener Fragestellung wurden zusätzlich subjektiv empfundene Symptome abgefragt, die mit orthostatischer Dysregulation einhergehen können (z.B. Schwindel, Sehstörungen, Kopfschmerz).

**Blutdruck während Anpassung an Ruhe:** Während der fünfminütigen Liegephase im Anschluss an die Orthostase erfolgte eine minütliche Messung des Blutdrucks, beginnend nach den ersten 60 Sekunden in Rückenlage. In die Analyse wurde der Mittelwert aus allen fünf systolischen Werten einbezogen. Eine signifikante Senkung des Blutdrucks nach der PKB wurde als verbesserte Anpassung an Ruhe bewertet.

**Blutdruck im Sitzen:** Vor und nach dem Schellong-Test absolvierten die Proband:innen eine jeweils fünfminütige Ruhephase im Sitzen. Dazu nahmen sie auf einem Stuhl mit Lehne Platz und schlossen ohne kognitive Zusatzaufgabe die Augen. Die Arme lagen auf den Stuhllehnen. Eine spontane Atmung war erlaubt. Direkt nach Ablauf der fünfminütigen Phase wurde der Blutdruck gemessen. Der Wert lag spätestens innerhalb von 30 Sekunden vor. Per Unterschiedsprüfung sollte ermittelt werden, ob sich der Sitzendblutdruck sowohl vor als auch nach dem Schellongtest über den Behandlungszeitraum verändert. Er beschreibt neben den obigen Gefährdungskategorien (Dysregulation in Rückenlage und aufrechtem Stand) eine weitere alltagsrelevante Körperhaltung und wird ggf. durch vorangegangene Lagewechsel und die PKB beeinflusst. Die Daten aus den Sitzendmessungen wurden später nur teilweise in die weitere Analyse übernommen, können aber unter *Kapitel 4.8 Nicht publizierte Ergebnisse* nachgelesen werden). Per Korrelations- und Regressionsrechnung wurde ermittelt, ob ein Zusammenhang mit Blutdruckwerten im Liegen auftritt.



## 2.5 Zielgröße: Autonome Kontrolle (unimodal)

Regelungs- und Steuerungsprozesse autonomer Kontrolle wirken auf die sympathische und parasympathische Innervierung von Organsystemen ein und können ggf. herangezogen werden, um Therapieeffekte und Symptomausprägungen erhobener MS und NMS besser zu verstehen [24]. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl ein elektrodermalen (meanEDA) als auch ein kardialer (RMSSD) Parameter erfasst, die jeweils rein sympathisch oder parasympathisch reguliert sind und somit konkrete Rückschlüsse auf die jeweilige Form autonomer Aktivierung zulassen können. Beide wurden mit dem am Handgelenk getragenen Multisensor Empatica® E4 (3.53.5 Messtechnologie), zeitgleich mit kardiovaskulären Parametern in Rückenlage vor und nach Orthostase erfasst. Da es sich bei HF, BP, RMSSD und meanEDA um periphere Parameter unterschiedlicher autonomer Subsysteme handelt, ist die Annahme einer synergistischen Regulation trotz gemeinsamer zentraler Steuerung nicht voranzusetzen [118].

### 2.5.1 Kardiale autonome Aktivität

Kardiale autonome Funktionen unterliegen sympathischen und parasympathischen Regulationsmechanismen, die bereits in frühen Krankheitsphasen beeinträchtigt sind [216] [15]. Langfristig steht eine geringere Herzfrequenzvariabilität (HRV) in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für PD. Niedrigere RMSSD- und SDNN-Werte als Marker für parasympathische Aktivität korrelieren mit dem Auftreten der Krankheit (18 Jahre Follow-Up) [9]. In 24-Stunden-HRV-Spektrums-Analysen von Parkinsonpatient:innen zeigt sich eine generelle Abschwächung autonomer Aktivität, die insbesondere als Desorganisation während Ruheaktivitäten auftritt (total frequency components, low frequency/high-frequency-ratios) und in Zusammenhang mit einer gestörten zirkadianen Rhythmik steht [177]. Mit zunehmender Krankheitsprogression zeigt sich eine Abnahme nachaktiver Parameter (high frequency power, pNN50), sowie eine gestörte Regulation (low frequency power) am Tag bzw. bei körperlicher Aktivität [59]. Ein mehrwöchiges Ausdauertraining kann signifikante Veränderungen im Low-Frequency-Spektrum der Herzfrequenzvariabilität bewirken [125] [10]. Da HRV-Parameter nur bedingt zur Interpretation sympathischer, besser jedoch parasympathischer Kontrolle herangezogen werden können, erscheinen sie besonders für die Abbildung von Ruhephasen bzw. von Anpassungen an Ruhe geeignet. Gesunde Männer zeigen in time-domain HRV-Messungen höhere Werte als Frauen, übergreifend über alle Altersstufen [84].

Als zentraler Parameter dieser Studie wurde die **RMSSD (Root mean sum of squared distance)** ausgewählt. Time-domain Assessments der Herzfrequenzvariabilität [14] und insbesondere Kurzzeit-RMSSD-Messungen [101] haben sich als geeignet gezeigt kardiale Dysfunktionen bei PD abzubilden. Da RMSSD sich als robust gegenüber respiratorischer Sinusarrhythmie zeigte [106] und parasympathische

Reaktivität bei tiefer Atmung nicht adäquat erfasst [8], wurde bei allen Messungen eine spontane Atmung erlaubt.

Die Erhebung erfolgte mit dem Multisensor Empatica® E4 (siehe Kapitel 3.5) während der Liegendphasen vor und nach Orthostase. Wearables zeigen im Vergleich zur Elektrokardiographie nur geringe Abweichungen bei der Erfassung der Herzfrequenzvariabilität [61]. Die Mittelwerte aus den letzten fünf Minuten der Ruhemessung in Rückenlage (vor Orthostase), sowie aus den ersten fünf Minuten während der Anpassung an Ruhe (nach Orthostase) wurden in die statistische Auswertung übernommen. Eine signifikante Steigerung der RMSSD in Rückenlage nach der PKB wurde als verbesserte parasympathische Regulation in Ruhe / Anpassung an Ruhe bewertet.

### 2.5.2 Elektrodermale autonome Aktivität

Nur wenige aktuelle Studien befassen sich mit Parametern der elektrodermalen Aktivität (EDA) in Bezug auf PD. Die sympathische Hautreaktion (SSR-Amplituden) bei PD-Patient:innen fällt signifikant geringer aus als bei gesunden Personen, wobei die Einnahme von u.a. Levodopamin keinen Einfluss zeigt. Der Krankheitsfortschritt korreliert mit einer grundsätzlichen Degeneration im sudomotorischen System, insbesondere der sympathischen Hautreaktion (SSR-Amplituden) [94], und zeigt Korrelationen mit der Schwere motorischer Symptome [15]. Es wird von einer generellen Dysfunktion autonomer Verarbeitung ausgegangen [138], die bereits in frühen Krankheitsstadien auftritt [15] und auf multiple Strukturdegenerationen im zerebralen Cortex, Thalamus, Hirnstamm und Rückenmark zurückgehen kann [162]. Ein krankheitsspezifischer Geschlechterunterschied ist nicht bekannt; gesunde Männer und Frauen können bei Provokation jedoch unterschiedliche SCR-Muster (skin conductance responding) zeigen [137]. Eine erhöhte Talgproduktion der Haut wird eher bei Männern mit PD beobachtet [162]. Da Schweißdrüsen ausschließlich sympathisch innerviert werden, eignet sich die elektrodermale Aktivität zur Beschreibung des Sympathikotonus [111] [162]. Für diese Studie ausgewählt wurde die **meanEDA** als tonische Komponente, die als Mittelwert der EDA langsamere Veränderungen in der sympathischen Aktivierung abbildet [202].

Die Erhebung erfolgte mit dem Multisensor Empatica® E4 am Handgelenk (siehe Kapitel 3.5) während der Liegephasen vor und nach Orthostase. Die Mittelwerte aus den letzten fünf Minuten der Ruhemessung in Rückenlage (vor Orthostase), sowie aus den ersten fünf Minuten während der Anpassung an Ruhe (nach Orthostase) wurden in die statistische Auswertung übernommen. Eine signifikante Senkung der meanEDA in Rückenlage nach der PKB wurde als verbesserte sympathische Regulation in Ruhe / Anpassung an Ruhe bewertet [117].

## 2.6 Zielgröße: Autonome Kontrolle (multimodal)<sup>1</sup>

Degenerative Prozesse bei PD ziehen vielfältige autonome Funktion in Mitleidenschaft, die sich in dysregulierten peripheren Parametern widerspiegeln [46], aber aufgrund sowohl zentraler Neurodegeneration als auch peripherer Lewy-Körper-Ablagerungen sowohl Top-Down als auch Bottom-Up Prozessen zugeschrieben werden können [136] [224].

Die unimodale Analyse peripherer autonomer Parameter erscheint aufgrund hoher Interindividualität zwischen PD-Patient:innen [122], sowie hoher Sensitivität gegenüber Störgrößen (z.B. in elektrodermalen, kardialen und thermoregulatorischen Parametern [32] [157] [248]) jedoch nicht uneingeschränkt geeignet kurzfristige Adaptionen des ANS auf Stressoren oder mittelfristige Interventionseffekte in gruppenstatistischen Auswertungen abzubilden.

Alternativ zu unimodalen Analysen autonomer Parameter ist eine multimodale Analyse denkbar, die bereits im Kontext von körperlicher Beanspruchung bei Gesunden [251], in der Abbildung von ANS-Veränderungen bei Ultramarathons [253], und der Beschreibung von Veränderungen bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Epilepsie angewandt wurde [252]. Dieses Vorgehen wurde in der vorliegenden Studie per retrospektiver Datenanalyse auf PD-Patient:innen übertragen, um zu evaluieren, ob es als Surrogatparadigma für eine genauere Abbildung autonomer Regulation in klinischen Settings einsetzbar ist.

In Rückenlage vor und nach einer orthostatischen Beanspruchung (Schellong-Test; 3.4 Untersuchungsablauf) wurden in 37 Patient:innen (22 Männer, 15 Frauen) drei periphere autonome Parameter mit dem Handgelenksensor E4 erfasst (Herzfrequenz, Hauttemperatur<sup>2</sup>, elektrodermale Hautleitfähigkeit) und deren multimodale Interaktionen mittels einer *Principal Component Analysis* (PCA) und *Canonical Correlation Analysis* (CCA) analysiert [234]. CCA ist eine gut beschriebene Methode zur Untersuchung linearer Interaktionen zwischen verschiedenen Modalitäten, bringt jedoch in kleinen Kohorten nicht-reliable Ergebnisse hervor [246] [109]. Angewendet wurde deshalb die speziell für die multimodale Analysen in kleinen Stichproben entwickelte Kombination aus CCA und PCA [234].

Da eine Vielzahl von PD-Patient:innen von kardiovaskulärer Dysregulation betroffen ist [116] und der Schellong-Test mit einer kardiovaskulären Herausforderung im Sinne einer Umverteilung des Blutvolumens einhergeht [87] [72], wurde hypothetisiert, dass zur Wiederherstellung kardiovaskulärer

---

<sup>1</sup> Die statistische Durchführung, sowie Beschreibung der Methodik in diesem Kapitel wurde von Dr. Tanuj Hasija und Maurice Kuschel beigetragen.

<sup>2</sup> Herzfrequenz und meanEDA wurden als Parameter bereits oben beschrieben. Die Hauttemperatur spiegelt sympathisch vermittelte Komponenten der zentral gesteuerten Thermoregulation wider, einschließlich Vasokonstriktion, Vasodilatation und sudomotorischer Aktivität [51].

Homöostase autonome Kontrollmechanismen greifen sollten, die dann ggf. in einer (messbaren) Veränderung in der Korrelation autonomer Parameter resultieren.

Die Regulation autonomer Körperfunktionen erfolgt zwar organsystem- und aufgabenspezifisch [118] [117], aufgabenübergreifend scheint jedoch eine Steuerung durch ein zentrales autonomes Netzwerk (ZAN) aus u.a. Amygdala, anteriorer und posteriorer Insula, sowie cingulärem Cortex zu erfolgen [24]. Eine höhere Korrelation zwischen peripheren Parametern aus unterschiedlichen, autonom gesteuerten Körpersystemen könnte demnach Rückschlüsse auf eine durch die Orthostase veränderte zentrale Steuerung im ZAN ermöglichen. Da PD mit peripheren und zentralen Degenerationen einhergeht, ist jedoch unklar, ob und welche kompensatorischen Mechanismen als Antwort auf die Orthostasebeanspruchung greifen.

Der Schellong-Test wurde im Anschluss an die PKB wiederholt, um zu prüfen, inwiefern sich entsprechende Korrelationen zusätzlich zur kurzfristigen Reaktion auf die Orthostase auch in Reaktion auf die therapeutische Intervention verändern. Da autonome Parameter eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen, wurden für den Vergleich zwischen den Zeitpunkten vor und nach der PKB ausschließlich Patient:innen berücksichtigt, für die jeweils vier vollständige Datensätze vorlagen (d.h., Aufzeichnungen sowohl vor als auch nach Orthostase, jeweils vor und nach der PKB). Dadurch ergab sich eine Stichprobengröße von n=26 (16 Männer, 10 Frauen) für den prä-post-PKB-Vergleich. Aufgrund der resultierend kleinen Subgruppengrößen wurde zunächst nur die geschlechtergemischte Gesamtgruppe analysiert. Die nach Geschlecht getrennten Ergebnisse wurden zwar dargestellt, aufgrund wahrscheinlich geringer Validität aber nicht tiefer interpretiert.

Die explorative Zielgröße „Autonome Kontrolle (multimodal)“ widmet sich demnach vorrangig der Übertragbarkeit des methodischen Ansatzes, bestehend aus Nutzung eines Wearables in Kombination mit CCA und PCA, in die Kontexte Parkinson und Rehabilitation, um ihn in zukünftigen Studien ggf. für geschlechterdifferenzierte Analysen nutzen zu können.

## 3. Methodik: Studiendurchführung

### 3.1 Intervention: Parkinsonkomplexbehandlung (PKB)

Die zur Untersuchung von potentiellen Geschlechterunterschieden gewählte therapeutische Intervention dieser Studie ist die Parkinsonkomplexbehandlung. Diese wurde im Jahr 2008 unter der Bezeichnung *Multimodale Komplexbehandlung bei Morbus Parkinson* in den Leistungskatalog für operationelle Prozeduren aufgenommen (OPS-Klassifikation 8-97d; Version 2017; seit 2013: *Multimodale Komplexbehandlung bei Morbus Parkinson und atypischem Parkinson-Syndrom*) und unterliegt folgenden Richtlinien [60]:

- fachärztlich-neurologische Behandlungsleitung
- wöchentliche Teambesprechung mit wochenbezogener Dokumentation
- Einsatz von mindestens drei nicht-ärztlichen Therapieansätzen
  - o Verpflichtend: Ergo- oder Physiotherapie / physikalische Therapie
  - o ergänzt durch Logo-, Sport-, Psycho- oder Kunsttherapie in unterschiedlichen Kombinationen
- Umfang:
  - o Mindestens 7-13 / 14-20 / 21 Behandlungstage
  - o Mindestens 7,5 Therapiestunden/Woche  
(davon mindestens drei Stunden/Woche Einzeltherapie)

Die in der vorliegenden Studie kooperierenden Leistungsträger erweiterten die gesetzlichen Mindestanforderungen um zusätzliche Angebote wie Hilfsmittel- und Sozialberatung sowie den Zugang zu freiwillig nutzbaren Freizeitangeboten, Schwimmbecken und Krafträumen.

Zur Anwendung kamen evaluierte Maßnahmen wie beispielsweise LSVT-BIG, Gleichgewichtstraining, Kraft-, Entspannungs- und Ausdauerseinheiten, um parkinsonspezifischen Beschwerden in den Bereichen Motorik, Sprache, autonome Störung und Neuropsychologie zu begegnen. Die Zuordnung zu den jeweiligen Therapieeinheiten, sowie die Dauer der stationären Behandlung richteten sich nach der Bewertung der neurologischen Leitung, sowie der Leistungsübernahme durch die Kostenträger (Krankenhausleistung nach §39 Sozialgesetzbuch V). Die Ausgestaltung der Therapieeinheiten (z.B. Trainingssteuerungskomponenten) oblagen dem therapeutischen Personal. Pflegepersonal war für die weitere Versorgung zuständig.

Die Parkinsonkomplexbehandlung zeichnet sich damit durch folgende Kriterien aus: vollstationär, interdisziplinär, multimodal und zertifiziert.

### Die Durchführung erfolgte in zwei Rehabilitationseinrichtungen:

Aatalklinik Bad Wünnenberg GmbH  
In den Erlen 22 in 33181 Bad Wünnenberg  
Chefarzt der Neurologischen Abteilung: Dr. med. Rüdiger Buschfort  
Kordinatorin: Anke Heß

Gräfliche Kliniken GmbH & Co. KG, Standort Marcus Klinik  
Brunnenstr. 1 in 33014 Bad Driburg  
Chefarzt der Neurologischen Abteilung: Dr. med. Manfred Mühlenberg  
Kordinatorin: Dr. Heinke Michels

## 3.2 Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien

### Einschlusskriterien:

- Teilnahme an Parkinsonkomplexbehandlung in einer der beiden kooperierenden Einrichtungen
- Diagnostiziertes Primäres Parkinson-Syndrom (G20.-)
- Selbstbestimmte Teilnahme (Konsensfähigkeit)

### Ausschlusskriterien:

- Atypische Parkinsonsyndrome: Multisystematrophie (G90.3), Lewy-Body-Demenz (G31.82), Progressive supranukleäre Parese (G23.1), Kortikobasale Degeneration (G31.0)
- Sekundäres Parkinson-Syndrom (G21.-), Parkinson bei andernorts klassifizierten Krankheiten (G22\*), Sonstige degenerative Krankheiten der Basalganglien (G23.-)
- Stationärer Aufenthalt aufgrund von Verletzungen des zentralen Nervensystems
- Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber den Materialien des E4-Sensors: Silikon, Polycarbonat, Gold, Glasfaser, Thermoplastik Polyurethane, Silber, Silikonklebstoff, Licht
- Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber den Materialien des Brustsensors: Polyamid, Polyurethan, Elasthan, Polyester, Silikon
- Hauterkrankungen / Hautverletzungen im Bereich der Sensorapplikation
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Gleichzeitige Teilnahme an weiteren Interventionsstudien
- Keine eindeutige Zuordnung zu einer von zwei Geschlechtergruppen möglich:
  - o Menschen mit bekannten Anomalien der Gonosomen
  - o Abweichungen der biologischen Geschlechtsmerkmale von der Geschlechtsidentität

Der Ausschluss von Menschen, bei denen keine eindeutige Gruppenzuordnung möglich ist, war nicht als Diskriminierung von nichtbinären und trans Menschen intendiert. Hintergrund ist die Bildung zweier miteinander zu vergleichender Gruppen (Mann/Frau), bei denen eine chromosomal, biologisch und personenbezogen übereinstimmende Geschlechterzuordnung angenommen werden kann.

### Abbruchkriterien:

Folgende Kriterien konnten zum Abbruch eines Testtermins oder zum Ausschluss aus der Studie führen:

- Keine selbstbestimmte Teilnahme mehr möglich / gewollt
- Unfähigkeit den Testinstruktionen zu folgen
- Gesundheitliche Einschränkungen während der Untersuchung (z.B. Synkope)
- Gesundheitsbezogene Bedenken seitens des medizinischen Personals
- Abbruch der gesamten Studie (z.B. bei unerwartet auftretenden Gefährdungen)

### **3.3 Rekrutierung**

Alle an der Studie teilnehmenden Proband\*innen waren Patient:innen der *Aatalklinik Wünnenberg GmbH* oder *Gräfliche Kliniken GmbH & Co. KG am Standort Marcus Klinik*. Unabhängig von der Studie nahmen sie an der dort angebotenen PKB teil. Die Kliniken erhielten mit Ankunft der Patient:innen, jedoch vor Behandlungsbeginn, Kenntnis bzgl. vorliegender Behandlungsindikationen. Alle Patient:innen mit zutreffenden Einschlusskriterien wurden mündlich und schriftlich über die Möglichkeit zur Studienteilnahme, sowie die damit verbundenen Testungen und rechtlichen Aspekte informiert. Bestätigten die potentiellen Teilnehmer:innen schriftlich ihr Interesse, informierten die Kliniken das Studienpersonal (Franziska Siche-Pantel) über das gegebene Einverständnis und das Datum der Erstaufnahme in der Klinik. Seitens der Klinik wurde daraufhin ein Zeitfenster für die Durchführung des ersten Testtermins vorgegeben. Alle weiteren Termine wurden an diesem orientiert.

### 3.4 Untersuchungsablauf

Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme in die Rehabilitationseinrichtung und noch vor Beginn der ersten therapeutischen Einheit erfolgte die Durchführung des ersten Untersuchungstermins.

An diesem wurden die Patient:innen erneut nach ihrem Einverständnis zur Teilnahme gefragt und nochmals mündlich über ihre Rechte, sowie den Untersuchungsablauf aufgeklärt. Es folgte eine schriftliche Einwilligungserklärung und die erneute Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Mit einer kurzen Einführung in die verwendete Technologie erfolgte das Anlegen der Sensoren.

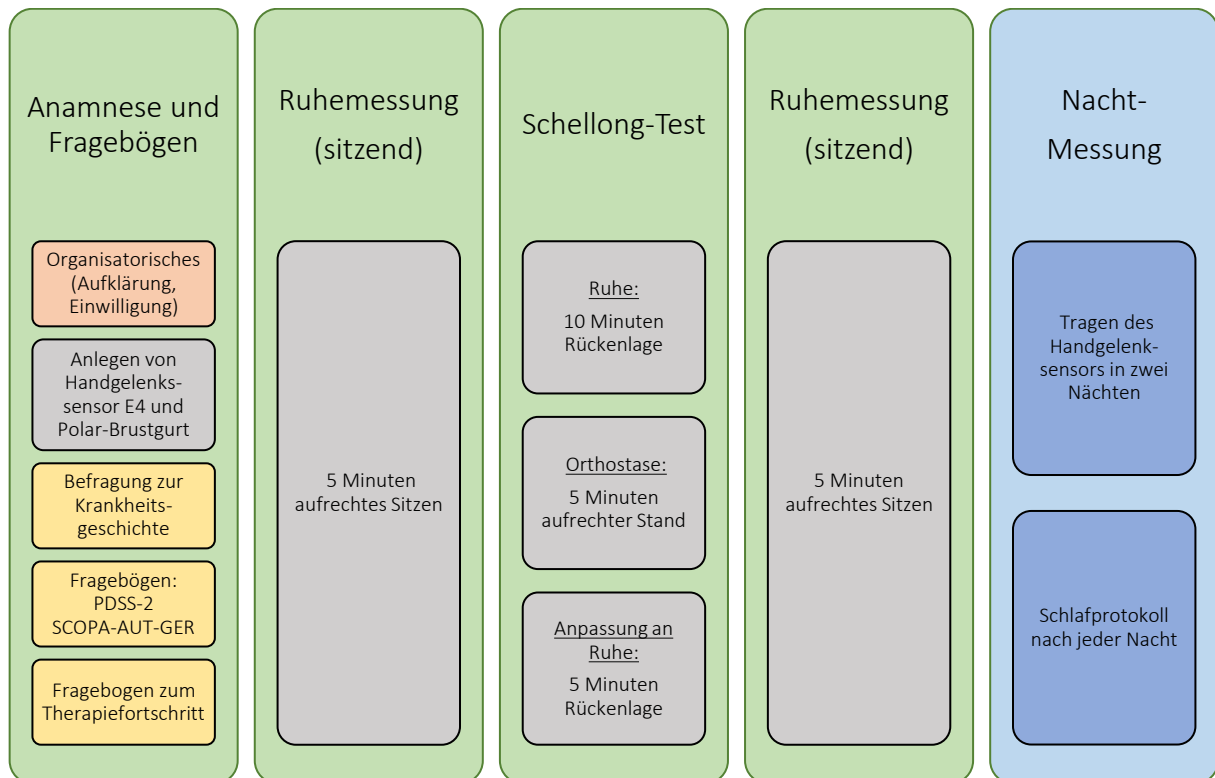


Abbildung 3: **Ablauf von Untersuchungsterminen in stationärem Umfeld;** Gesamtdauer eines Untersuchungstermins (grün hinterlegt): circa 90 Minuten; die Ruhemessungen im Sitzen und Nachtmessungen (blau hinterlegt) wurden nicht in die weitere Auswertung einbezogen, können aber unter Kapitel 4.8 (Nicht publizierte Ergebnisse) nachgelesen werden; in gelb: Fragebögen; in grau: Verwendung von Handgelenks-Multisensor Empatica® E4 und Brustgurt Polar Team Pro; zwischen allen grünen Blöcken erfolgte eine Abfrage von Schmerz, Anstrengung und Stress zur Erfassung des subjektiven Erregungszustandes als potentielle Störgröße während der Messung (Skalen von 1-10)

Zwischen den verschiedenen Untersuchungsblöcken (in Abbildung 3 grün hinterlegt) erfolgte eine Abfrage von Schmerz, Anstrengung und Stress zur Erfassung des subjektiven Erregungszustandes als potenzielle Störgröße. Ebenso wurden externe Störungen (z.B. Reinigungsdienst im Zimmer, Lärm, u.ä.) dokumentiert.

Alle in den Kliniken absolvierten Untersuchungstermine folgten einem identischen Ablauf (siehe Abbildung 3).

**Anamnese (Befragung zur Krankengeschichte; qualitative Datenerhebung):** Während einer dreißigminütigen Kalibrierungszeit für den Multisensor Empatica® E4 wurden die Patient:innen gebeten Angaben zu ihrem allgemeinen Krankheitsverlauf zu machen. Das Studienpersonal notierte in einem vorgefertigten Dokumentationsbogen das Alter der Patient:innen, das Datum der Erstdiagnose, das



Geschlecht, den Erkrankungstyp, bisherige Therapieerfahrungen und weitere personenbezogene Daten. Bei schriftlichem Einverständnis der Patient:innen wurden Angaben zur Medikamenteneinnahme und Krankheitsgeschichte aus der Patient:innenakte entnommen, um die Befragungszeit auf 30 Minuten zu begrenzen.

**Anamnese (Fragebögen PDSS-2 und SCOPA-AUT-GER; quantitative Datenerhebung):** Ergänzend wurden die Patient:innen gebeten Fragebögen zur Erfassung ihrer subjektiv empfundenen Ausprägung autonomer Dysfunktion (SCOPA-AUT-GER), sowie zu Schlafstörungen (PDSS-2) mündlich zu beantworten.

**Ruhemessung im Sitzen:** Über einen Zeitraum von 5 Minuten saßen die Patient:innen ohne kognitive Aufgabe, mit geschlossenen Augen und individueller Atemfrequenz aufrecht in einem Stuhl. Per Knopfdruck wurde der Messbeginn am E4-Sensor markiert. Die Herzfrequenz wurde minütlich aus der Polar-App abgelesen. Blutdruck und Befinden (Schmerz, Anstrengung, Stress; Skalen von 1-10) wurden unmittelbar im Anschluss an die fünfminütige Messung notiert.

Der anschließende **Schellong-Test** wurde durch die Erfassung von Blutdruck und Herzfrequenz nach angepasstem Standard [72] (siehe Anhang 2) durchgeführt. Die Patient:innen lagen zehn Minuten in Rückenlage, standen dann zügig auf, blieben fünf Minuten stehen und legten sich für weitere fünf Minuten zurück in Rückenlage. Die Liegendphasen erfolgten mit geschlossenen Augen, spontaner Atmung und ohne kognitive Aufgaben. Die Standphase erfolgte zur besseren Orientierung im Raum mit geöffneten Augen und der Erlaubnis zu sprechen, falls aufgrund von Schwindel, Standunsicherheiten, o.ä. Assistenz benötigt wird. Der Wechsel zwischen den Liege- und Standphasen erfolgte selbstständig, zügig und ohne Unterbrechungen. Begleitend wurden auftretende Symptome (z.B. Schwindel) abgefragt sowie anschließend erneut Schmerz, Stress und Anstrengungsempfinden dokumentiert.

Nach dem Wechsel in einen Stuhl folgte eine Wiederholung der **Ruhemessung im Sitzen**. Die Daten aus den Sitzendmessungen wurden später nur teilweise in die weitere Analyse übernommen, können aber unter *Kapitel 4.8 Nicht publizierte Ergebnisse* nachgelesen werden.

Nach Beendigung der Messungen wurden Blutdruckmanschette, E4-Sensor und Polar-Brustgurt abgelegt. Abschließend verbrachte das Studienpersonal noch weitere zehn Minuten mit dem / der Patient\*in, um die anstehenden Nachtmessungen zu instruieren und um sicherzustellen, dass keine nachträglichen Beschwerden auftreten. Gegebenenfalls wurde das diensthabende Pflege- und medizinische Personal informiert. Die Gesamtdauer eines Untersuchungstermins betrug circa 90 Minuten.

**Nachtmessung:** Jedem Untersuchungstermin folgten zwei Nächte mit von den Patient:innen selbstständig durchgeführten Nachtmessungen. Die teilnehmende Person erhielt mündlich und schriftlich die

Instruktion den Multisensor Empatica® E4 circa zwei Stunden vor dem Zubettgehen anzulegen (Gewöhnung und Kalibrierung), das Zubettgehen per Knopfdruck zu markieren, eine 10-minütige Ruhemessung in Rückenlage durchzuführen, diese am nächsten Morgen nach dem Aufwachen per Knopfdruck zu wiederholen und das Armband dann auszuschalten und abzulegen. Der Sensor zeichnete über die Dauer der gesamten Nacht auf. Um Störungen durch Schlaflosigkeit, nächtliche Toilettengänge, Schmerzen oder ähnliches zu erfassen, füllten die Proband\*innen am Morgen nach den Nachtmessungen ein Schlafprotokoll aus. Die Daten aus den Nachtmessungen wurden später nicht in die weitere Analyse übernommen, können aber unter *Kapitel 4.8 Nicht publizierte Ergebnisse* nachgelesen werden.

**Alle weiteren Untersuchungstermine** (*Abbildung 4: Übersicht Abbildung 4*) in den Kliniken folgten demselben Ablauf und fanden zur selben Uhrzeit wie Untersuchungstermin I statt, um Einflüsse durch Mahlzeiten, Tageszeit, Medikamenteneinnahme, den Konsum von Stimulanzien und den Abstand zu Therapieeinheiten zu standardisieren.

**Untersuchungstermin II** erfolgte exakt zwei Wochen nach dem Ersttermin, um eine standardisierte Interventionsdauer aller Proband\*innen vergleichen zu können. **Untersuchungstermin III** erfolgte in den letzten 48 Stunden vor Entlassung aus der stationären Behandlung und ermöglichte eine Abschlusstestung nach individueller Interventionsdauer. An beiden Terminen bewerteten die Proband:innen ihren subjektiv empfundenen **Therapiefortschritt** (Anhang 5: Fragebogen zur Bewertung des Therapieerfolges) per Fragebogen. In die spätere Analyse wurden ausschließlich die Daten aus Untersuchungstermin III inkludiert (Begründung: siehe *Kapitel 4.8 Nicht publizierte Ergebnisse*).

**Follow-Up-Interview:** An Untersuchungstermin III wurden die Proband:innen über die Möglichkeit an einem Follow-Up-Interview teilzunehmen informiert. Bei schriftlichem Einverständnis erfolgte drei Monate nach Beendigung der Rehabilitationsmaßnahme eine Kontaktaufnahme mit Einladung zum Interview, bei welchem ein allgemeiner Anamnesebogen, der IPAQ-Bogen (International Physical Activity Questionnaire), sowie die bekannten Fragebögen zu subjektiv wahrgenommenen Symptomen (PDSS-2, SCOPA-AUT-GER) eingesetzt wurden. Die Patient:innen konnten zwischen einer telefonischen oder schriftlichen Befragung wählen. Die Daten aus den Follow-Up-Interviews wurden aufgrund zu geringer Proband:innenzahl nicht publiziert, können aber unter *Kapitel 4.8 Nicht publizierte Ergebnisse* nachgelesen werden.

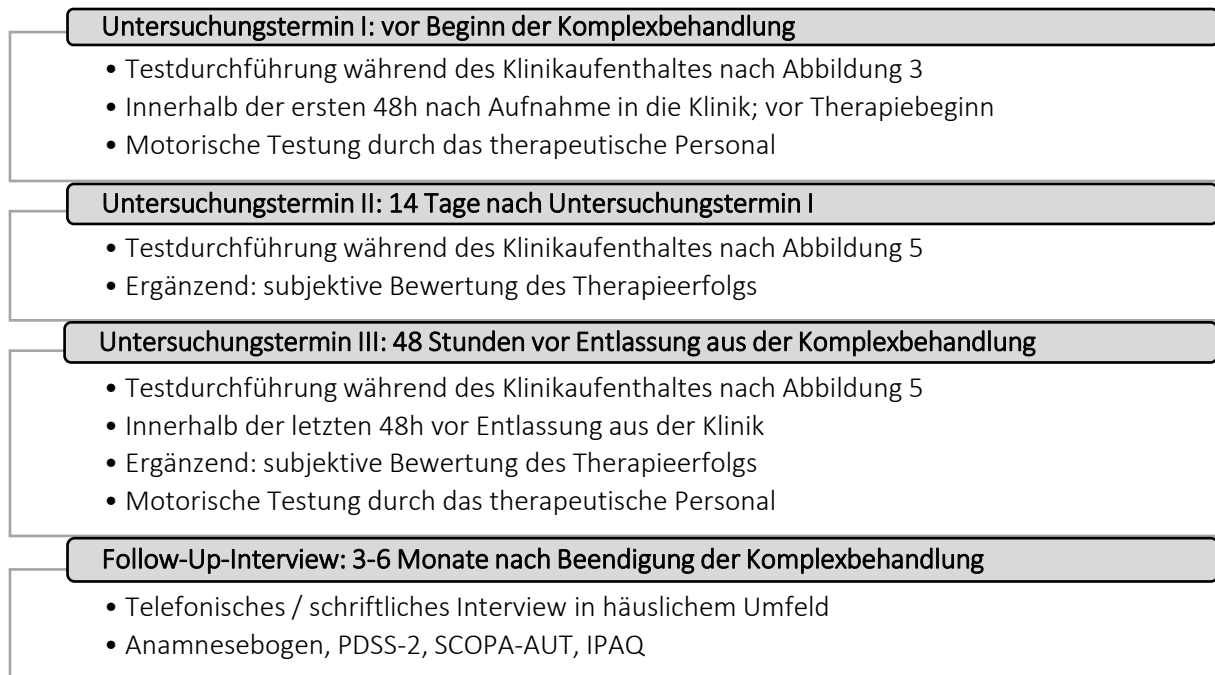


Abbildung 4: **Übersicht der Untersuchungstermine**; drei Termine während des Klinikaufenthaltes; ein Follow-Up-Termin in häuslichem Umfeld; Untersuchungstermin II und das Follow-Up-Interview wurden nicht in die spätere Analyse übernommen, können aber unter Kapitel 4.8 Nicht publizierte Ergebnisse nachgelesen werden

## 3.5 Messtechnologie und Datenauswertung

### 3.5.1 Polar Team Pro

Mit dem für den Feldgebrauch konstruierten, EKG-genauen System POLAR TEAM PRO wurde die Herzfrequenz während des Schellong-Tests erfasst. Mit dem Polar Pro Soft Strap wurde der Sensor unterhalb des Brustbeins fixiert. Die im Gurt eingearbeiteten Kontaktstellen liegen direkt auf der Haut und wurden zur besseren Leitfähigkeit befeuchtet. Zwei Elektroden erfassen die über die Haut abgegebenen R-Impulse, welche das System in die Herzfrequenz umrechnet. Per Bluetooth® ermöglicht das System eine Echtzeitübertragung der aufgezeichneten Werte vom Polar Pro Sensor auf ein Tablet mit der Polar Team Pro iPad® App [22]. Das Ablesen der Herzfrequenz konnte so zeitgleich zur Blutdruckmessung im Schellong-Test erfolgen. Von der Möglichkeit die Daten in eine online verfügbare Cloud zu übertragen, wurde nicht Gebrauch gemacht.

### 3.5.2 Multisensor Empatica® E4

Für die Erfassung der Herzfrequenz in den Liegephasen, sowie von Parametern der autonomen Kontrolle (RMSSD, meanEDA) wurde ein für kontinuierliche Anwendungen konstruierter Multisensor eingesetzt. Das Wearable E4 des Herstellers Empatica® ist ein Medizinprodukt der Klasse IIa in der EU (CE Cert. No. 1876/MDD), welches neben der Uhrzeit (0,2 Sekunden Datenabgleich) simultan über vier Sensoren Körpersignale aufzeichnet [68]:

- Photoplethysmographie (Blutflusswelle, Abtastrate 64 Hz)
- Elektrodermale Aktivität (0,01 – 100 microSiemens, trockene Silberelektroden Abtastrate 4Hz)
- 3-Achsen-Beschleunigungsmesser
- Thermometer (periphere Hauttemperatur)

Der Sensor wird auf unverletzter Haut eng oberhalb des Handgelenks angelegt. Zur Reduzierung von Bewegungsartefakten wurde die Körperseite mit keinem / geringer ausgeprägten Ruhetremor gewählt und für alle Messzeitpunkte beibehalten. Auf einem Dokumentationsbogen wurden Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Uhrzeit, Störungen im Untersuchungsverlauf und individuelle Details (z.B. Körperposition, Tremor, Schmerzen, Wohlbefinden, u.ä.) festgehalten, um potentielle Einflüsse auf die Messgüte zu dokumentieren.

Die Nutzung des Sensors wurde als risikoarm eingestuft. Überempfindlichkeiten gegenüber der Lichtintensität des Sensors werden vom Hersteller mit zwei Fällen unter tausend Nutzer:innen angegeben. Dabei handelte es sich um Personen mit weiteren Allergien. Im Sommer kann außerdem ein juckendes Hautgefühl ohne allergischen Hintergrund auftreten [68]. Da selbst bei Auftreten der Überempfindlichkeiten keine schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen zu erwarten sind

(Hautreaktion ist reversibel; medizinisches Personal ist während Untersuchungsdurchführung im Haus), wurde der Nutzen höher eingestuft als potentielle Risiken. Die Validität des Sensors wird in sitzenden Ruheposition als hoch (für Herzfrequenzvariabilitätsmessungen) bis mittel (für Messungen elektrodermaler Aktivität) bewertet [164].

### 3.5.2.1 Herzfrequenz und RMSSD (unimodal)

Per Photoplethysmographie wurde die Blutflusswelle mit einer Abtastfrequenz von 64 Hz erfasst. Die Rohdaten werden lokal auf dem Sensor gespeichert und können anschließend mit einer Desktop-Anwendung (Empatica Manager) in ein Cloud System (Empatica Connect) übertragen werden. Von dort aus stehen die Daten als CSV-File zum Download und zur Übertragung in individuelle Auswertungssoftware zur Verfügung stehen. Zur Bereinigung der Datensätze von Artefakten wurde Kubios® (Kubios® HRV Software; Version: HRV Premium 3.5.0) gewählt. Die darin voreingestellten Settings für eine mittlere schwellenbasierte Korrektur (Pulse acceptance threshold 50%; Beat correction method: automatic correction; identifizierte Artefakte ersetzt durch interpolierten cubic spline Wert) wurden angewendet, um die aufgezeichneten Spitzen in der Blutflusswelle auf Plausibilität zu prüfen und Artefakte vor der weiteren Analyse zu exkludieren. Aus den Abständen der Spitzen in der Blutflusswelle zueinander errechnet das Programm Interbeat-Intervalle (IBI) und konsekutiv die RMSSD (Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten Interbeat-Intervallen) (Abbildung 5).

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}$$

RR : RR-Intervall, Zeitdifferenz zweier aufeinanderfolgender R-Zacken  
N : Anzahl der R-Zacken im zugrundeliegenden EKG-Signal

Abbildung 5: Formel zur Berechnung der RMSSD aus RR-Intervallen; Abbildung entnommen aus [78]

Es erfolgte eine zusätzliche manuelle Überprüfung der eingeschlossenen / exkludierten Spitzen in der Blutflusswelle, sowie ein Abgleich mit der Dokumentation des Untersuchungsablaufes, um Aufzeichnungsabschnitte mit externen Störungen zu identifizieren. Vor der Artefaktbereinigung wiesen alle Datensätze eine Länge von fünf Minuten auf. In die weitere Analyse wurden ausschließlich Datensätze mit einer Mindestdauer von vier Minuten nach der Bereinigung inkludiert, was einer tolerierten Noise Rate (exkludierte Noise Segments) von 20% entspricht. Kubios® gibt die Daten als .csv, .mat, und .pdf Dateien aus.

### 3.5.2.2 meanEDA (unimodal)

Der Empatica® E4-Sensor erfasst elektrodermale Aktivität in einem Messbereich zwischen 0.01 bis 100µS und mit einer Abtastfrequenz von 4Hz. Aus der Cloud-basierten Software wurden die Datensätze als CSV-File heruntergeladen und lokal gespeichert, um sie in eine Bereinigungs- und Auswertungssoftware zu überführen.

Ein im Sportmedizinischen Institut der Universität Paderborn programmiertes Analyseskript (erstellt mit Python Software Foundation; Version 3.9.12) wurde genutzt, um das aufgezeichnete Datensignal in fünfminütige Abschnitte zu schneiden, zu bearbeiten (low-pass Butterworth Filter; frequency 0.4Hz; filter order 4) und per Interpolation von manuell detektierten Artefakten zu bereinigen. Angegeben in microSiemens gibt das Programm abschließend die durchschnittliche elektrodermale Hautleitfähigkeit für einen definierten Zeitraum aus.

### 3.5.2.3 Simultane Datenauswertung von RMSSD und EDA (unimodal)

Das Python-Skript erlaubt eine simultane Darstellung der meanEDA-Daten mit den in Kubios® erstellten Datenfiles von Herzfrequenz und RMSSD. In die statistische Analyse gingen ausschließlich diejenigen Datenabschnitte ein, welche (1) eine gleichzeitige Artefaktfreiheit in allen drei Parametern (HF, RMSSD, meanEDA) und (2) eine Gesamtlänge von mindestens vier Minuten aufwiesen. Aufgrund der daraus resultierenden Homogenität in der Länge aller Datensätze erfolgte keine weitere zeitbasierte Angleichung. Die Hälfte aller Datensätze wurde jedoch probenhalber mit einer standardisierten Dauer von jeweils einer und drei Minuten analysiert, um die Richtigkeit dieses Vorgehens zu überprüfen. Es zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich zu vier- und mehrminütigen Datensätzen.

### 3.5.2.4 Multimodale Datenauswertung (Herzfrequenz, Hauttemperatur, EDA)<sup>3</sup>

Die multimodale Analyse bezog Herzfrequenz (HR), Hauttemperatur (TEMP), und elektrodermale Hautleitfähigkeit (EDA) ein. Für die PCA-CCA-Analysen dienten die Zeitfenster der letzten fünf Minuten in Rückenlage vor Orthostase und der ersten fünf Minuten in Rückenlage nach Orthostase. Im Gegensatz zur unimodalen Analyse erfolgte für die multimodale Analyse keine Artefaktbereinigung. Zur Reduktion von Bewegungsartefakten, bedingt durch die Lagewechsel zwischen Stehen und Liegen, wurden die ersten 10 Sekunden der Liegephase nach Orthostase nicht berücksichtigt. Um eine zeitliche Übereinstimmung mit der Liegephase vor der Orthostase zu erzielen, wurden auch dort nur die letzten 290 Sekunden vor dem Wechsel in den Stand analysiert. Aus jeweils zwei Modalitäten (EDA und HR, HR und TEMP, TEMP und EDA) wurden Datenmatrizen erstellt, wobei jede Spalte einem/einer Patient:in und jede Zeile einem Zeitpunkt entspricht (Abbildung 6). Anschließend erfolgte eine dimensionsreduzierende Transformation beider Modalitäten mittels PCA und danach die Anwendung der kanonischen Korrelationsanalyse (CCA) auf die reduzierten Daten. Die resultierenden kanonischen Korrelationen ( $k_i$ ) messen die Stärke der linearen Interaktion zwischen den Modalitäten und sind zwischen 0 und 1 normiert. Das Ergebnis der PCA-CCA-Methode sind d-korrelierte Komponenten mit den kanonischen Korrelationen  $k_i$  ( $i = 1, \dots, d$ ). Das Gesamtausmaß der bimodalen Interaktionen über alle d-Dimensionen hinweg wird mit der Bimodal-Metrik  $\rho$  [221] quantifiziert:

---

<sup>3</sup> Die statistische Durchführung, sowie Beschreibung der Methodik dieses Kapitels wurde von Dr. Tanuj Hasija und Maurice Kuschel beigetragen.

$$\rho = 1 - \prod_{i=1}^d (1 - k_i^2)$$

Die finale multimodale Interaktion ergibt sich als Mittelwert der jeweils berechneten Bimodal-Metriken für die Modalitätspaare EDA-HR, HR-TEMP und EDA-TEMP. Da es sich bei der TMI (total multimodal interrelation) um ein zusammengesetztes Korrelationsmaß handelt, sind die untersuchten Veränderungen bereits standardisiert und erfordern keine zusätzliche Effektstärkenberechnung.

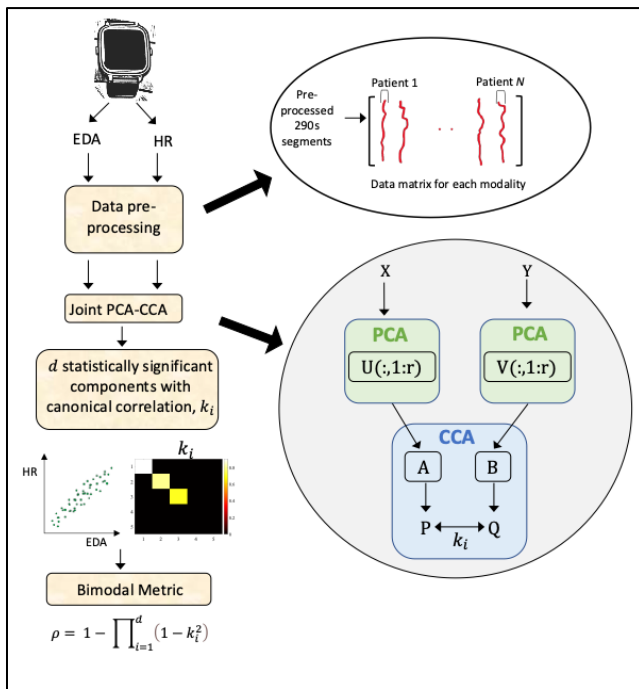


Abbildung 6: Pipeline zur Berechnung statistisch signifikanter Interaktionen zwischen Modalitätsparen am Beispiel von EDA und HR. Die multimodale Interaktion wird als Mittelwert der Bimodalmetriken berechnet, die für alle Modalitätspaare (EDA-HR, HR-TEMP und EDA-TEMP) ermittelt wurden.

### 3.6 Datenschutz

Im Rahmen der Testungen und Anamnesegespräche wurden medizinische Daten erhoben und händisch in einer Akte niedergeschrieben. Diese wurden am Untersuchungstag in eine digitale Akte übertragen. Dazu wurden alle Patient:innen mit einem Code pseudonymisiert. Es wurden keine Initialen oder ähnliche Elemente verwendet, die Rückschlüsse zu einzelnen Personen erlauben könnten. Zugang zu den Verschlüsselungscodes erhielten ausschließlich Prof. Dr. Dr. Reinsberger und Franziska Siche-Pantel. Alle angefertigten Dokumente wurden auf verschlüsselten Sicherheits-Servern der Universität Paderborn gespeichert. Papierbögen lagern in abgeschlossenen Schränken. Zugang erhielten jeweils nur die unmittelbar an der Studie beteiligten Personen:

- (1) Ansprechpartnerin: Franziska Siche-Pantel (Tel.: 05251 60 3586)
- (2) Prof. Dr. Dr. Claus Reinsberger (Tel.: 05251 60 3180)

Die mit dem Multisensor erhobenen Daten wurden in die Cloud des Herstellers (Empatica®) hochgeladen und dort mit einer Session-Identifikationsnummer versehen. Namen oder andere persönliche Informationen wurden nicht gespeichert.

Gleiches gilt für die Daten des Polar-Team-Pro-Systems. Pseudonymisierte Daten können in der Cloud des Herstellers gespeichert werden, stehen jedoch nicht in Verbindung mit den Klarnamen o.ä. der Proband\*innen. Auch für die in dieser Studie gewählte offline-Verwendung waren keine personenbezogenen Angaben notwendig, um die Herzfrequenz in Echtzeit abzulesen.

Zur statistischen Berechnung der Ergebnisse erfolgte eine Übertragung der pseudonymisierten Daten in spezifische Software (IBM® SPSS® Statistics software v.28).

Für die Universität Paderborn war Dr. Eva-Maria Wicker (Tel. 05251 60-4444) als Datenschutzbeauftragte zuständig.

Für die Aata Klinik Bad Wünnenberg GmbH:

Dipl.-Inf. (FH) Karsten Schulz (GDDcert.EU), ds@aata klinik.de, Tel.: +49 151 22631968

Für die Marcus-Klinik Bad Driburg GmbH & Co. KG:

Oliver Baldner, oliver.baldner@bits.gmbh, Tel.: 05251 6889480

Die Anschrift der Landesdatenschutz-Aufsichtsbehörde „Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen“ lautet:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen

Kavalleriestraße 2-4, 40213 Düsseldorf, Telefon: 0211 38424-0 / Fax: 0211 38424-10

E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Entsprechend der Datenschutzgrundverordnung haben alle Proband\*innen das Recht jederzeit Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten zu erhalten, sowie ggf. deren Löschung



zu verlangen. Zudem besteht die Möglichkeit Widerspruch gegen die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten einzulegen (Art. 21 DSGVO, §36 BDSG), Einschränkungen in deren Verarbeitung zu fordern (Art. 18 DSGVO) oder eine Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten zu verlangen (Art. 16 DSGVO).

### 3.7 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mit IBM® SPSS® Statistics software v.28 (IBM® Corporation, Armonk, New York, USA) analysiert. Alle Grafiken wurden in MS Office erstellt. Das Vorgehen in der statistischen Analyse variiert je nach Zielgröße und ist den jeweiligen Publikationen zu entnehmen.

Nach Testung auf Standardverteilung per Shapiro-Wilk-, Kolmogorov-Smirnov-, und Lilliefors-Test, wurden folgende nicht-parametrische Analysen durchgeführt:

- (1) Unterschiede zwischen verschiedenen Zeitpunkten (vor versus nach PKB; vor versus nach Orthostase) wurden per Wilcoxon-Test berechnet
- (2) Gruppenunterschiede / Geschlechterdifferenzen wurden mit Mann-Whitney-U-Test berechnet
- (3) Korrelationen mit Covariablen (Alter, BMI, Krankheitsdauer, Medikamenteneinnahme, kardiovaskuläre Erkrankungen, Sitzendblutdruck) oder zwischen den Zielgrößen wurden mit einer post-hoc Bonferroni-Holm-kontrollierten Spearman Analyse, sowie bei Erfüllung der notwendigen Bedingungen (z.B. keine Multikollinearität) mit linearen oder logistischen Regressionsmodellen berechnet.

Die Häufigkeiten kardiovaskulärer Diagnosen wurden deskriptiv dargestellt.

Signifikanzlevel wurden definiert als  $p \leq 0.05$  (\*signifikant),  $\leq 0.01$  (\*\*hoch signifikant), und  $\leq 0.001$  (\*\*\*)höchst signifikant). Aufgrund zu erwartender Verbesserungen in motorischen Parametern wurden deren Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten mit einseitiger Signifikanz berechnet. Messzeitpunktunterschiede in nicht-motorischen Parametern, sowie alle Geschlechterdifferenzen wurden aufgrund des explorativen Studiendesigns mit zweiseitiger Signifikanz angegeben. In Mann-Whitney-U-Testungen mit mehr als 30 Personen wurde die asymptotische Signifikanz angegeben; bei weniger als 30 Personen die exakte Signifikanz.

Cohen's d wurde zur Bestimmung der Effektstärke verwendet ( $<0.2$ : kein Effekt;  $0.2-0.5$ : geringer Effekt;  $0.5-0.8$ : moderater Effekt;  $>0.8$ : starker Effekt).

Da unvollständige Datensätze auf logistische Schwierigkeiten, nicht aber auf mangelnde Compliance zurückführbar waren, konnte eine intention-to-treat Analyse mit testweisem Ausschluss angewendet werden, um weiteren Datenverlust zu vermeiden.

Eine randomisierte Gruppenzuordnung war nicht vorgesehen, da das Proband:innenkollektiv ausschließlich nach Geschlecht kategorisiert wurde (siehe 3.2). Alle Proband\*innen durchliefen dieselben Testverfahren.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Übersicht über publizierte Ergebnisse

Folgende wissenschaftliche Publikationen sind Teil der vorliegenden Promotion:

- I. *Siche-Pantel, Franziska; Jakobsmeier, J.; Buschfort, R.; Mühlenberg, M.; Michels, H.; Oesterschlink, J.; Reinsberger, C. (2023): Geschlechterspezifische Effekte in der bewegungstherapeutischen Behandlung von hämodynamischen Regulationsstörungen bei Morbus Parkinson. Thieme: Bewegungstherapie und Gesundheitssport 2023; 39: 1–9; DOI: 10.1055/a-2023-9443; ISSN 1613-0863*

Status: publiziert

Zentrale Aussage: Geschlechterunabhängig treten hämodynamische Regulationsstörungen unsystematisch auf. Sie sind weder im aufrechten Stand noch in Rückenlage subjektiv für die Patient:innen spürbar und zeigten keine Korrelationen mit dem Sitzendblutdruck oder weiteren Covariablen. Damit tragen sie ein Risiko für unbemerkte Hyper- und Hypotonien, die möglicherweise in Stürzen oder Komplikationen während bewegungstherapeutischer Behandlungen resultieren können. Patient:innen und medizinisches Personal sollten sich den Risiken im (klinischen) Alltag bewusst sein, um entsprechende Vorsorgemaßnahmen (z.B. Sturzprophylaxe, Fertigkeitstraining, keine Pressatmung) treffen zu können. Die Daten legen zudem nahe, dass insbesondere Frauen besonderer Aufmerksamkeit bedürfen – sie zeigten sich stärker von hämodynamischen Regulationsstörungen betroffen als Männer.

- II. *Siche-Pantel, F., Buschfort, R., Mühlenberg, M., Michels, H., Jakobsmeier, R., and Reinsberger, C. 2025. Sex differences in motor and non-motor symptoms in the multimodal treatment of Parkinson's Disease.*

Status: Eingereicht bei BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation

Zentrale Aussage: Im Rahmen einer Parkinsonkomplexbehandlung konnten sowohl Männer als auch Frauen signifikante Verbesserungen in motorischen Parametern, sowie selbstbeurteilten Schlaf- und autonomen Funktionsstörungen erreichen. Dabei zeigten Frauen im Vergleich zu Männern Schwierigkeiten in der Verbesserung des selbständigen Gehens, vor Therapiebeginn stärkere Schlafstörungen, und nach der Behandlung schwerwiegendere autonome Funktionsstörungen. Motorisch und nicht-motorisch profitierten Männer in Summe stärker von der PKB, was die Notwendigkeit geschlechtersensibler Therapiemaßnahmen betont. Potenzielle Covariablen wie das Alter, die Krankheitsdauer oder der Body Mass Index zeigten dabei keinen Einfluss.

- III. *Siche-Pantel, F., Mühlenberg, M., Buschfort, R., Michels, H., Jakobsmeier, R., Oesterschlink, J., and Reinsberger, C. 2025. Sex-specific cardiovascular dysregulation in the multimodal treatment of Parkinson's Disease. DOI: 10.1186/s12883-025-04281-7*

Status: publiziert

Zentrale Aussage: Vor Beginn einer Parkinsonkomplexbehandlung zeigten Frauen signifikante kardiovaskuläre Funktionsstörungen in Form einer erhöhten Herzfrequenz sowie eines erhöhten systolischen Blutdrucks während der Anpassung an Ruhe nach Orthostase. In beiden Parametern trat eine signifikante Verbesserung durch die Parkinsonkomplexbehandlung auf, so dass sich die Werte der Frauen denen der Männer annäherten. Die unimodale Analyse von Parameter der autonomen Kontrolle (RMSSD, meanEDA) zeigten sich nicht durch die PKB beeinflusst, sodass keine Rückschlüsse auf eine veränderte sympathische oder parasympathische Regulation möglich waren, welche die positiven Effekte auf Herzfrequenz und Blutdruck bei Frauen erklären könnten.

- IV. *Siche-Pantel, F., Hasija, T.; Kuschel, M.; Jakobsmeier, R., Mühlenberg, M., Buschfort, R., Michels, H., and Reinsberger, C. 2025. Exploring Multimodal Interrelations Within the Autonomic Nervous System.*

Status: Eingereicht bei Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

Zentrale Aussage: Autonome Dysfunktion gehört zu den schwerwiegendsten Symptomdomänen bei Parkinson-Erkrankungen (PD), ist jedoch häufig unterdiagnostiziert, und es mangelt an evidenzbasierten therapeutischen Optionen. Dieses methodische Paper untersucht retrospektiv, inwiefern mit einem am Handgelenk getragenen Wearable erhobenen Daten in Kombination mit einer joint-PCA-CCA-Analyse Einblicke in die Funktionalität des autonomen Nervensystems (ANS) gewonnen werden können. Hierzu wurden 39 Patient:innen mittels Schellong-Test einer orthostatischen Belastung ausgesetzt und jeweils in der Rückenlage vor und nach dem aufrechten Stehen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Gesamtkorrelation zwischen den peripheren Parametern Herzfrequenz, Hauttemperatur und elektrodermalen Aktivität nach Orthostase ansteigt und sich nach der multimodalen Parkinsonkomplexbehandlung nochmals verstärkt. Dies deutet darauf hin, dass (1) die eingesetzte Methodik geeignet ist, sowohl kurzfristige Reaktionen auf kardiovaskuläre Stressoren als auch mittelfristige Effekte therapeutischer Interventionen abzubilden, und (2) trotz neurodegenerativer Veränderungen bei PD eine gewisse Responsivität des ANS bei PD-Patient:innen erhalten bleibt. Die Methode erscheint damit geeignet für zukünftige geschlechtersensible Analysen eingesetzt zu werden.

## 4.2 Demographische Daten

Während des Untersuchungszeitraums erklärten sich 42 PD-Patient:innen aus den kooperierenden Kliniken einverstanden an der Studie teilzunehmen. Sie wurden mit Ausnahme einer Probandin, die ein Ausschlusskriterium erfüllte, in die Untersuchung eingeschlossen und an insgesamt 100 Messterminen à 90 Minuten untersucht. Deckungsgleich mit der Prävalenz von PD konnten für die Studie Männer und Frauen im Verhältnis von circa 1:1.5 rekrutiert werden (Tabelle 4). Über den Studienzeitraum hinweg musste ein Proband exkludiert werden, da er nicht fähig war den Untersuchungsanforderungen zu folgen; drei weitere Proband:innen konnten aufgrund der Sars-CoV-2 bedingten Hygienemaßnahmen keinen Untersuchungstermin bei Beendigung der PKB absolvieren. Die Drop-Out-Darstellungen sind den einzelnen Publikationen zu entnehmen. Je nach ausgewertetem Parameter und Publikationsinhalt konnten unterschiedlich viele Patient:innen in die jeweiligen Analysen einbezogen werden.

	n	Alter [Jahre]	PD-Diagnose seit [Jahre]	Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	Kardiovaskuläre Erkrankungen gesamt / davon arterielle Hypertonie [n]
<b>Gesamte Stichprobe</b>	41	70,3 ± 9,7	6,0 ± 6,6	27,1 ± 5,4	26 / 14
<b>Männer</b>	24	69,9 ± 9,53	5,9 ± 6,8	27,85 ± 5,48	18 / 10
<b>Frauen</b>	17	70,8 ± 10,3	6,1 ± 6,6	25,9 ± 5,1	8 / 4
<b>Rehabilitationseinrichtung I</b>	21	72,0 ± 9,3	6,8 ± 8,4	27,7 ± 5,1	
<b>Rehabilitationseinrichtung II</b>	20	68,5 ± 10,2	5,1 ± 3,8	26,5 ± 5,8	

*Tabelle 4: Übersicht demographischer Daten; Verteilung eingeschlossener Patient:innen hinsichtlich Geschlecht und Rehabilitationseinrichtung sowie Alter, Zeitspanne seit Diagnosestellung, Body Mass Index und Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen; kein/e Patient:in war laut Krankenakte mit einer orthostatischen Störung diagnostiziert*

### 4.3 Zielgröße: Alltagsmobilität

#### Ergebnisse

Männer und Frauen starteten ohne Unterschiede in ihren motorischen Zielgrößen in die PKB. Mit geringen Effekten verbesserten beide Gruppen ihre Werte signifikant im Mobilitätsspektrum (Männer:  $p=.038^*$ ,  $d=.27$ ; Frauen:  $p=.019^*$ ,  $d=.38$ ), sowie in der Gehgeschwindigkeit (Männer:  $p=.006^{**}$ ,  $d=.37$ ; Frauen:  $p=.027^*$ ,  $d=.40$ ). Während Männer ( $p=.029^*$ ,  $d=.21$ ) ebenso signifikante Verbesserungen im eigenständigen Gehen erzielten, blieben diese bei Frauen aus ( $p=.14$ ,  $d=.25$ ) (Tabelle 5).

Es traten keine Korrelationen mit den Covariablen Alter, BMI und Krankheitsdauer auf.

			FAC Eigenständiges Gehen [Gesamtpunktzahl]	DEMMI Mobilitätsspektrum [Gesamtpunktzahl]	10m-Gehttest Gehgeschwindigkeit [Sekunden]
Männer	pre	n	24	24	21
		mean ± SD	4,0 ± 1,1	65,9 ± 19,5	12,9 ± 4,9
		CI	3,6 – 4,6	58,8 – 78,4	10,4 – 15,1
	post	n	19	20	19
		mean ± SD	4,2 ± 0,7	71,0 ± 17,6	11,1 ± 4,9
		CI	4,0 – 4,7	63,8 – 82,6	8,6 – 13,7
pre-post-Differenz	Signifikanz Cohen's d	<b>p=,029*</b> d=,21	<b>p=,038*</b> d=,27	<b>p=,006**</b> d=,37	
Frauen	pre	n	17	18	17
		mean ± SD	3,5 ± 1,3	62,7 ± 14,5	14,0 ± 4,0
		CI	3,0 – 4,4	58,6 – 72,4	11,5 – 16,1
	post	n	18	18	17
		mean ± SD	3,8 ± 1,1	68,5 ± 16,0	12,4 ± 4,0
		CI	3,2 – 4,5	64,7 – 80,1	9,7 – 14,0
pre-post-Differenz	Signifikanz Cohen's d	p=,14 d=,25	<b>p=,019*</b> d=,38	<b>p=,027*</b> d=,40	
Geschlechter-Differenz	pre	Signifikanz	p=,284	p=,908	p=,908
		Cohen's d	d=,42	d=,18	d=,24
	post	Signifikanz	p=,268	p=,778	p=,778
		Cohen's d	d=,44	d=,15	d=,29

Tabelle 5: Zielgröße Motorische Symptome; vor (pre) und nach (post) PKB; FAC: Functional Ambulation Categories; DEMMI: DeMorton Mobility Index; 10m-Gehttest: benötigte Sekunden für 10 Meter Gehstrecke; p: Signifikanzniveau (Wilcoxon Test; Mann-Whitney-U-Test); CI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt

#### Diskussion

Einen möglichen Erklärungsansatz für die Verbesserung motorischer Symptome stellt die erhöhte Wirksamkeit dopaminerger Medikamente durch körperliche Aktivität dar [169]. Zunehmende Evidenz besteht darüber hinaus dafür, dass bewegungsinduzierte Neuroplastizität (synaptische Plastizität, zunehmende Neurotransmission) den Haupteffekt physiotherapeutischer Maßnahmen bei PD ausmacht. Effekte motorischen Lernens entstehen zwar ggf. langsamer als bei Gesunden, halten eventuell weniger langfristig an, und es besteht noch keine Evidenz für die optimale Trainingssteuerung – Prozesse motorischen Lernens stellen dennoch einen wesentlichen Mehrwert in der physiotherapeutischen Rehabilitation dar, da sie zentrale Parameter der Alltagsmobilität (Gehgeschwindigkeit, Gleichgewicht) beeinflussen [4] [241].

Männern mit PD wird zwar ein höheres Risiko für gangbehindernde Komplikationen wie Kaptokormie [181] und freezing of gait [131] zugesprochen, trotzdem verbesserten sie sich in den getesteten Gangparametern signifikant. Die ausbleibende Verbesserung im eigenständigen Gehen bei Frauen lässt eine stärkere Beeinträchtigung des dynamischen Gleichgewichts bei ihnen vermuten [213], welche bis nach der PKB persistiert. In Gangmustern zeigen Frauen mit PD eine höhere Prävalenz von verstärkter Dorsalflexion und verminderter Plantarflexion im Sprunggelenk [201]. Das weibliche Geschlecht gilt darüber hinaus als Prädiktor für eine erhöhte Sturzneigung bei PD [187], sowie eine höhere Neigung posturale Instabilität zu entwickeln [50]. Vor und nach der PKB waren drei Frauen auf einen Rollstuhl angewiesen.

Wird der Zugang zu einem körperlich aktiven Lebensstil durch nachlassende Eigenständigkeit im Gehen eingeschränkt, kann dies nachteilige Folgen im weiteren Krankheitsverlauf haben - denn körperliche Aktivität hat einen wesentlichen Einfluss auf den Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, die Symptomschwere und die Krankheitsprogression bei PD [42] [208]. Ältere Patient:innen und Frauen gelten als besonders vulnerable Gruppen für körperliche Inaktivität und die daraus entstehenden orthopädischen, neurologischen und metabolischen Folgen [147]. Die Förderung derer selbständiger Mobilität erscheint demnach von besonderer Bedeutung. Eine individualisierte Zuordnung von Therapieinhalten in der PKB bietet bereits die notwendigen Rahmenbedingungen für einen erhöhten Fokus auf entsprechende Maßnahmen. Targetieren diese zudem intrinsische Risikofaktoren posturaler Kontrollstörungen, ist von einer resultierenden Senkung des Sturzrisikos, einhergehend mit einem geringeren Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko auszugehen [102]. Insbesondere für Frauen, die Einschränkungen im eigenständigen Gehen zeigen, könnte neben einem spezifischen Fertigkeitstraining gleichzeitig die Zuordnung zu therapeutischen Maßnahmen sinnvoll sein, die unabhängig von der Fähigkeit eigenständig zu gehen ein hohes Maß an körperlicher Aktivität ermöglichen. Basierend auf Unterschieden wie dem Zeitpunkt des Krankheitsbeginns oder dem Einfluss von Östrogen, befürworten bereits bestehende Trainingsempfehlungen für Frauen mit PD Maßnahmen wie Beinergometrie, viermal wöchentlich bei 30-60% der maximalen Sauerstoffaufnahme, über 30-60 Minuten [211].

Neben der Geschlechterspezifität im eigenständigen Gehen traten in den weiteren motorischen Parametern keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf, so dass nicht von einer grundsätzlich geschlechterspezifischen Wirksamkeit auf motorische Parameter ausgegangen werden kann. Die PKB konnte in beiden Gruppen als wirksam auf das Mobilitätsspektrum und die Gehgeschwindigkeit eingestuft werden, wobei die statistischen Verbesserungen im DEMMI-Score mit Einschränkungen zu betrachten sind. Eine klinisch relevante Verbesserung läge erst ab einem erzielten Unterschied von 10 Punkten vor [151], die in der vorliegenden Untersuchung nicht erreicht wurde. Da PD mit kognitiven Funktionsstörungen einhergehen kann, sind Beeinträchtigungen in Bewegungslernprozessen (v. a. Retention und Automatisierung) möglich [14], so dass bei der

Interpretation von Verbesserungen im DEMMI-Test eine Orientierung an den Normwerten altersgleicher Kontrollgruppe ggf. eingeschränkt ist. Kognitive Parameter könnten darüber hinaus den therapeutischen Effekt auf Gangparameter behindern [85], was wiederum die ausbleibenden Verbesserungen im eigenständigen Gehen bei Frauen mitbegründen könnte – denn PD-Patientinnen zeigen häufiger kognitive Defizite als Männer mit PD [83].

**Hypothesenprüfung:**

**H0<sub>1</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterspezifische Wirksamkeit auf das Mobilitätsspektrum. Beide Gruppen verbessern sich signifikant.

**H2 / H0<sub>2</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterspezifische Wirksamkeit auf die Gehgeschwindigkeit. Die Fähigkeit zum eigenständigen Gehen wird hingegen nur in der Gruppe der Männer signifikant verbessert.

## 4.4 Zielgröße: Subjektiv wahrgenommene Symptome

### 4.4.1 Schlafstörungen

#### Ergebnisse

Sowohl Männer ( $p=.005^{**}$ ;  $d=.45$ ) als auch Frauen ( $p=.002^{**}$ ;  $d=.82$ ) wiesen nach der PKB signifikant verbesserte Schlafstörungen auf (Abbildung 7, Tabelle 6). Vor Behandlungsbeginn zeigten sich geringer ausgeprägte SD bei Männern (Geschlechterunterschied:  $p=.062$ ;  $d=.62$ ), denn sie erreichten bereits vor der Behandlung Punktwerte, die als „guter Schlaf“ definiert waren. Frauen unterschritten diesen Cut-Off-Wert erst nach der PKB [171]. Zu keinem Messzeitpunkt bestand eine Korrelation zwischen Schlafstörungen und dem Alter, dem BMI oder der Krankheitsdauer.

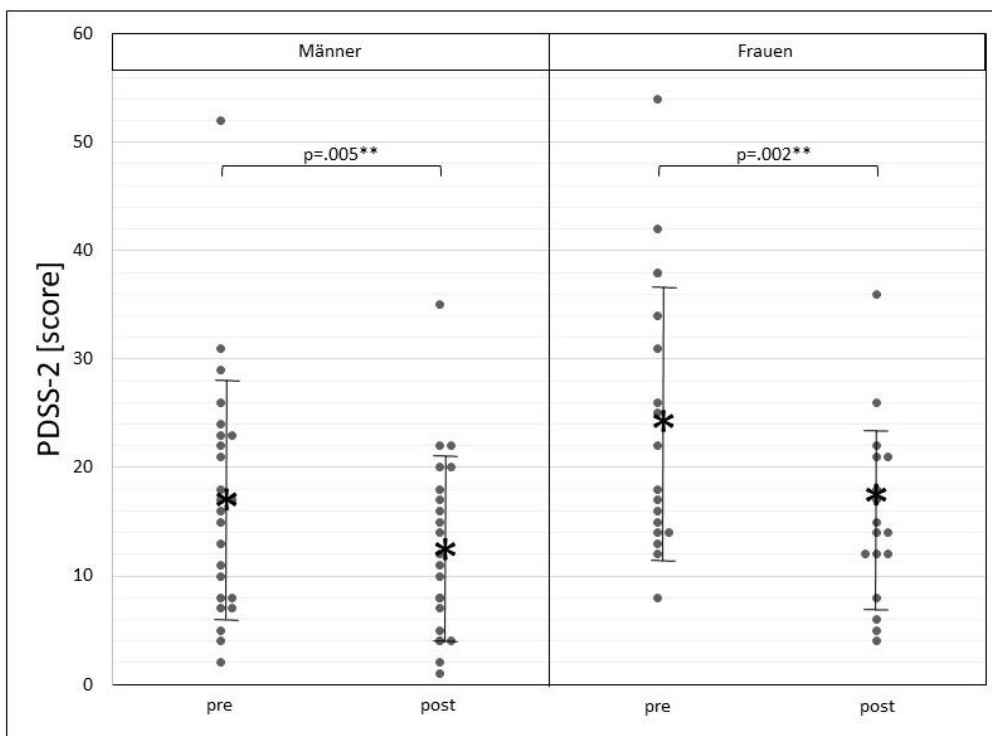


Abbildung 7: **Schlafstörungen**; Abbildung zeigt PDSS-2 Punktwerte im Gruppendurchschnitt (\*) mit Standardabweichungen; vor (pre) und nach (post) PKB; horizontale Klammern: signifikante Unterschiede

#### Diskussion

Subjektiv beurteilte Schlafstörungen verbesserten sich sowohl bei Frauen als auch Männern signifikant, so dass keine geschlechterdifferenzierte therapeutische Wirkung angenommen werden kann. Damit schließen sich die Ergebnisse anderen Publikationen an, in denen eine PKB Schlafparameter positiv beeinflusst [170] bzw. weitere multimodale Rehabilitationsmaßnahmen verbesserte PDSS-2-Ergebnisse ohne Geschlechterdifferenz hervorbringen [79]. In der vorliegenden Studie standen Schlafstörungen in keinem Zusammenhang mit den Covariablen Alter, Krankheitsdauer und BMI; und auch die Symptomschwere vor Therapiebeginn schien keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der PKB zu haben: Männer konnten trotz bereits guter Ausgangswerte eine Steigerung erreichen und Frauen erzielten eine



signifikante Verbesserung bis in einen als gut definierten Bereich hinein. Es bestehen demnach keine Hinweise darauf, dass die PKB eine geschlechterspezifische Wirkung auf Schlafstörungen hat, sondern bestehende Differenzen sogar ausgleichen kann.

Die Geschlechterdifferenz vor Therapiebeginn betont die Komplexität parkinsonspezifischer Schlafstörungen. Im Gegensatz zu Publikationen, die Männern eine größere Symptomschwere bei REM-Schlafstörungen zuschreiben [269], bestätigen sich in der vorliegenden Studie stärkere Ausprägungen in weiteren parkinsonspezifischen Schlafitems bei Frauen [33]. Die zur Definition von Schlafstörungen herangezogenen Parameter scheinen je nach Geschlecht unterschiedliche Relevanz zu haben.

Zudem steht eine Geschlechterdifferenz in SD in Zusammenhang mit weiteren Gesundheitsparametern. Die Langzeiteffekte von chronischem Schlafmangel und Schlafstörungen beinhalten unter anderem ein erhöhtes Risiko für Hypertonie, Diabetes, Übergewicht, Depression, Herzinfarkte und Schlaganfälle [100] und könnten damit parkinsonassoziierte Comorbiditäten verstärken. Insbesondere Frauen sollten daher Zugang zu schlaftherapeutischen Maßnahmen erhalten, denn sie zeigten im Gegensatz zu Männern nicht nur stärker ausgeprägte Schlafstörungen [33], sondern tragen auch ein grundsätzlich höheres Risiko für Depressionen [83] [135] und kardiovaskuläre Störungen (siehe Kapitel 4.5).

Schlafparameter werden zunehmend als Kernkomponente in der Neurorehabilitation gekennzeichnet [176]. Zukünftige Studien könnten der Frage nachgehen, warum Frauen vor der Komplexbehandlung stärker ausgeprägte Schlafstörungen in PDSS-2-Items aufweisen als Männer, wie langfristig haltbar die während der PKB erzielten Verbesserungen je nach Geschlecht sind, oder in welcher Frequenz therapeutische Interventionen dafür nötig wären. Körperliches Training wird aufgrund des Zusammenhangs mit verbesserter Schlafqualität [53] [228] vermutlich wesentlicher Bestandteil zukünftiger Interventionsstudien bleiben. Da Schlafstörungen bei Gesunden zudem mit verminderter posturaler Kontrolle assoziiert sind [114], könnten sie zusätzlich als wesentlicher Faktor in der Behandlung von PD-Patient:innen mit anhalten Gehstörungen in Betracht gezogen werden. Obwohl Frauen in der vorliegenden Studie sowohl SD als auch ausbleibende Verbesserungen im eigenständigen Gehen zeigten, konnten keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden.

### **Hypothesenprüfung:**

**H0<sub>3</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterspezifische Wirksamkeit auf subjektiv wahrgenommene Schlafstörungen. Beide Gruppen verbesserten sich signifikant. Die PKB konnte die vor Therapiebeginn bestehenden Geschlechterdifferenzen ausgleichen.

#### 4.4.2 Autonome Dysfunktion

##### Ergebnisse

Sowohl Männer ( $p=.004^{**}$ ;  $d=.55$ ) als auch Frauen ( $p=.041^{*}$ ;  $d=.20$ ) zeigten nach der PKB signifikante Verbesserungen in der Gesamtpunktzahl des SCOPA-AUT-Fragebogens, welcher selbstbeurteilte autonome Funktionsstörungen erfasst (Tabelle 6). Vor Behandlungsbeginn bestand kein Geschlechterunterschied zwischen den Punktwerten der Gruppen (Geschlechterunterschied:  $p=.376$ ;  $d=.34$ ). Männer verbesserten ihre Punktwerte doppelt so hoch wie Frauen (Männer:  $-5.26$ ; Frauen:  $-2.56$ ; Geschlechterunterschied:  $p=.196$ ), was zu einem signifikanten Geschlechterunterschied nach der PKB führte (Geschlechterunterschied nach PKB:  $p=.046^{*}$ ;  $d=.76$ ; Abbildung 8). Es bestanden keine Korrelationen mit dem Alter, dem BMI oder der Krankheitsdauer.

			PDSS-2 [Gesamtpunktzahl]	SCOPA-AUT [Gesamtpunktzahl]
<b>Männer</b>	pre	n	24	24
		mean $\pm$ SD	17,0 $\pm$ 11,1	24,4 $\pm$ 10,8
		CI	12,4 – 21,7	19,8 – 29,0
	post	n	22	23
		mean $\pm$ SD	12,5 $\pm$ 8,4	19,3 $\pm$ 7,4
		CI	8,8 – 16,2	16,1 – 22,5
pre-post- Differenz	mean $\pm$ SD Signifikanz Cohen's d	-3,9 $\pm$ 6,2 <b>p=,005**</b> d=0,45	-5,26 $\pm$ 7,2 <b>p=,004**</b> d=0,55	
<b>Frauen</b>	pre	n	18	16
		mean $\pm$ SD	24,3 $\pm$ 12,7	28,1 $\pm$ 11,1
		CI	18,0 – 30,6	22,2 – 34,0
	post	n	17	17
		mean $\pm$ SD	15,5 $\pm$ 8,2	26,0 $\pm$ 10,4
		CI	11,3 – 19,7	20,6 – 31,4
pre-post- Differenz	mean $\pm$ SD Signifikanz Cohen's d	-9,4 $\pm$ 10,9 <b>p=,002**</b> d=0,82	-2,56 $\pm$ 4,7 <b>p=,041*</b> d=0,20	
<b>Geschlechter- differenz</b>	pre	Signifikanz	p=,062	p=,376
		Cohen's d	d=0,62	d=0,34
	post	Signifikanz	p=,233	<b>p=,046*</b>
		Cohen's d	d=0,361	d=0,76
	pre-post- Differenz	Signifikanz	p=,115	p=,196
		Cohen's d	d=0,64	d=0,4

Tabelle 6: **Zielgröße Subjektiv wahrgenommene Symptome**; Gruppenmittelwerte der Gesamtscores aus Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS-2) und Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT); vor (pre) und nach (post) PKB sowie für die Punktzahldifferenz zwischen pre- und post-Messung (pre-post-Differenz); die unterste Zeile zeigt Geschlechterdifferenzen an den einzelnen Messzeitpunkten und in der Punktzahldifferenz zwischen pre- und post-Messung; p: Signifikanzlevel (Wilcoxon Test; Mann-Whitney-U-Test); d: Effektstärke; mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; signifikante Ergebnisse sind fett hervorgehoben

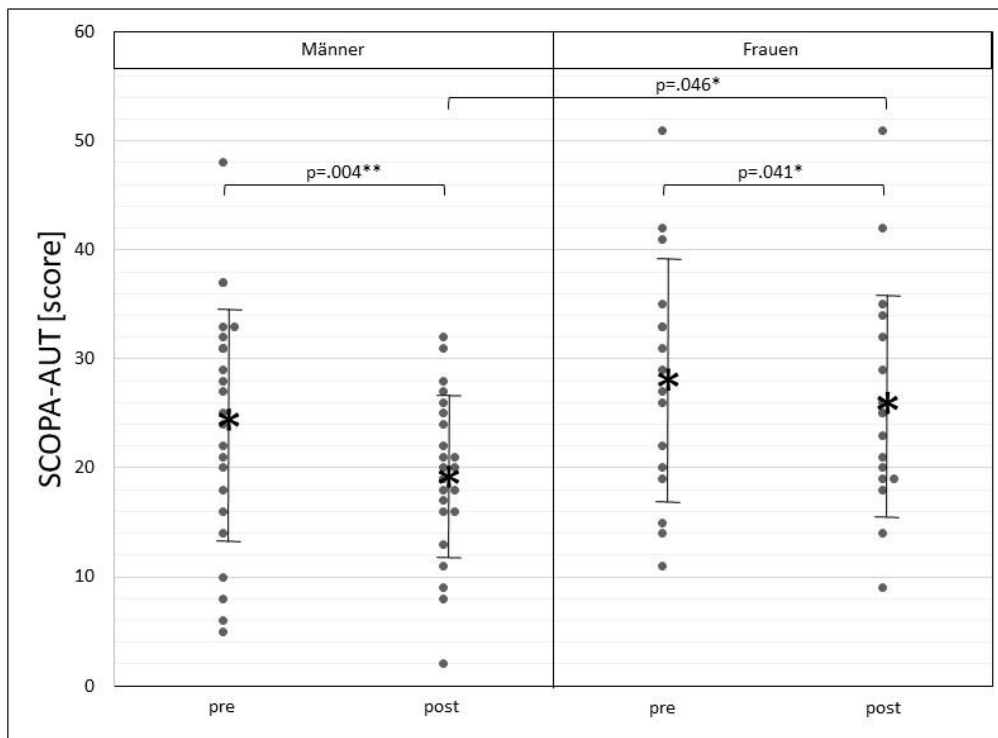


Abbildung 8: **Autonome Dysfunktion**; Abbildung zeigt SCOPA-AUT Punktwerte im Gruppendurchschnitt (\*) mit Standardabweichungen; vor (pre) und nach (post) PKB; horizontale Klammern: signifikante Unterschiede

In der Analyse der SCOPA-AUT-Subkategorien zeigten sich Geschlechterunterschiede in gastrointestinalen und thermoregulatorischen Symptomen. Frauen wiesen nach der PKB signifikant geringere gastrointestinale Symptome auf als vor der PKB. Dies führte jedoch zu keinem statistisch signifikanten Geschlechterunterschied. Männer zeigten eine signifikante Senkung ihrer thermoregulatorischen Symptome. Der bereits vor der PKB bestehende moderate Geschlechterunterschied wurde danach hochsignifikant (Tabelle 7).

In der Subkategorie zu kardiovaskulären Funktionsstörungen (drei Fragen zur subjektiven Wahrnehmung von orthostatischer Dysfunktion) zeigte die geschlechtergemischte Gesamtgruppe eine signifikante Verbesserung zwischen vor zu nach der PKB ( $p=.018^*$ ;  $d=.39$ ), die sich jedoch nicht in den geschlechtergetrennten Subgruppen bestätigen ließ.

			gastro	uro	cardio	thermo	pupillo	sex
			[score]	[score]	[score]	[score]	[score]	[score]
Männer	pre	mean ± SD	5,2 ± 2,9	7,8 ± 5,0	2,2 ± 1,9	2,2 ± 2,9	0,4 ± 0,8	4,0 ± 2,6
		CI	3,9 – 6,6	5,0 – 10,0	1,3 – 3,2	0,7 – 3,5	0,1 – 0,9	2,4 – 5,0
	post	mean ± SD	4,3 ± 5,0	7,2 ± 4,8	1,7 ± 2,4	0,6 ± 1,1	0,6 ± 1,1	5,3 ± 2,4
		CI	2,0 – 6,6	4,9 – 9,4	0,5 – 2,8	0,9 – 1,1	0,0 – 1,1	4,1 – 6,4
	pre-post-difference	significance	p=,13	p=,47	p=,06	<b>p=,01*</b>	p=,86	p=,10
		Cohen's d	d=,22	d=,12	d=,23	d=,72	d=,21	d=,52
Frauen	pre	mean ± SD	5,6 ± 4,1	8,6 ± 3,7	2,4 ± 2,1	3,9 ± 3,1	1,1 ± 1,5	5,2 ± 1,7
		CI	3,4 – 7,6	6,7 – 10,9	1,4 – 3,7	2,5 – 5,9	0,4 – 2,0	4,1 – 6,1
	post	mean ± SD	4,4 ± 4,0	8,2 ± 3,3	1,8 ± 2,0	4,3 ± 3,8	0,9 ± 1,3	5,6 ± 1,5
		CI	2,1 – 6,7	6,1 – 9,7	0,6 – 2,5	2,2 – 6,5	0,1 – 1,6	4,7 – 6,5
	pre-post-difference	significance	<b>p=,03*</b>	p=,22	p=,16	p=,98	p=,45	p=,10
		Cohen's d	d=,30	d=,11	d=,29	d=,12	d=,14	d=,25
Geschlechter-Differenz	pre	significance	p=,85	p=,40	p=,86	<b>p=,05*</b>	p=,26	p=,22
		Cohen's d	d=,12	d=,18	d=,10	d=,57	d=,62	d=,53
	post	significance	p=,76	p=,27	p=,51	<b>p&lt;,001***</b>	p=,39	p=,84
		Cohen's d	d=,51	d=,24	d=,05	d=1,42	d=,25	d=,15

Tabelle 7: **Unterkategorien des SCOPA-AUT: erreichte Punktwerte in den Unterkategorien der Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT) vor (pre) und nach (post) der Behandlung; die unterste Zeile zeigt Geschlechterunterschiede zu beiden Messzeitpunkten; gastro: gastrointestinale Symptome, uro: urologische Symptome, cardio: kardiovaskuläre Symptome, thermo: thermoregulatorische Symptome, pupillo: pupillomotorische Symptome, sex: sexuelle Dysfunktion; p: Signifikanzniveau (Wilcoxon-Test; Mann-Whitney-U-Test); d: Effektstärke; SD: Standardabweichung; signifikante Ergebnisse sind fett hervorgehoben**

## Diskussion

Nach der PKB zeigten sowohl Männer als auch Frauen eine signifikant gemilderte Symptomschwere in subjektiv wahrgenommenen Symptomen autonomer Dysfunktion. Die PKB erscheint damit effektiv für beide Geschlechtergruppen. Selbst, wenn es sich dabei um eine rein subjektive Symptommilderung ohne physiologische Grundlage handeln sollte, kann von einer positiven Entwicklung gesprochen werden, denn autonome Funktionsstörungen zählen zu den belastendsten PD-Symptomen mit einhergehend stark reduzierter Lebensqualität [185].

Aufgrund der Vielzahl und Komplexität der im Fragebogen erfassten Symptome aus unterschiedlichen Körperteilsystemen ist eine physiologische Diskussion der verbesserten Gesamtpunktzahlen schwierig. Neben der Annahme eines positiven Interventionseinflusses sind methodische Aspekte einer Fragebogen-Auswertung zu bedenken. Denkbar ist bspw., dass aktive Entspannungsmethoden Auswirkungen auf Depressionssymptome [233] und damit die Selbstbeurteilung hatten. Zudem steht pharmakologischen Maßnahmen ein hoher Stellenwert in der Behandlung von AFS zu (siehe 1.3 Therapieansätze).

Obwohl beide Geschlechtergruppen signifikante Verbesserungen verzeichnen konnten, schienen Männer stärker von der PKB zu profitieren. Sie zeigten einen stärkeren statistischen Effekt, doppelt so hohe Punktzahlverbesserungen, nach der PKB einen signifikanten Unterschied zu Frauen, und näherten sich den Werten gesunder Personen an [57]. Die möglichen Ursachen beobachteter Geschlechterdifferenzen sind spekulativ, umfassen neben physiologischen Parametern aber möglicherweise auch motivationale und soziale Aspekte [245] [132], die insbesondere bei subjektiven Angaben bedeutsam werden. Geschlechterbasierte Unterschiede in Screeningroutinen, die

Verwechslung von autonomen Symptomen mit alterstypischen Einschränkungen, oder eine unterschätzte Relevanz von AFS für Alltagstätigkeiten könnten ebenso zu einer geschlechterdifferenzierten Selbstbeurteilung beigetragen haben [163].

Insbesondere zeigte sich ein Geschlechterunterschied in thermoregulatorischen Symptomen. Thermoregulatorische Dysfunktion bei PD scheint aus einer Kombination zentraler und peripherer Mechanismen zu resultieren: Alpha-Synuclein-Ablagerungen betreffen sowohl den Hirnstamm und Hypothalamus als auch periphere Funktionsstörungen wie Neuropathien [51]. Ein Großteil aller Parkinson-Patient:innen weist thermoregulatorische Symptome auf, die sich beispielsweise in nächtlichem Schwitzen oder Hitzewallungen manifestieren [240], was nicht nur zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt, sondern mitunter lebensgefährdende Zustände (Parkinsonismus-Hyperpyrexie-Syndrom) hervorrufen kann [51]. Ein Geschlechterunterschied bestand bereits vor der PKB und verstärkte sich nach der Intervention. Frauen mit PD haben ein generell höheres Risiko für thermoregulatorische Dysfunktionen [240] und schienen im Vergleich zu Männern nicht von der PKB zu profitieren. Aufgrund der hohen Beeinträchtigung im Alltag, wird hier die Notwendigkeit individualisierter Therapieansätze, nochmals unterstrichen [240].

Gastrointestinalen Symptome stellen in der vorliegenden Studie eine der wenigen Domänen dar, in denen Frauen eine stärkere Verbesserung zeigten als Männer. Diese resultierten jedoch zu keinem Zeitpunkt in einer statistischen Geschlechterdifferenz. Insofern dies bei den beobachteten, hohen Standardabweichungen überhaupt zu beurteilen ist, lassen die absoluten Punktwerte in dieser Unterkategorie eher darauf schließen, dass Frauen sich den Punktwerten der Männer annäherten. Gastrointestinale Funktionen gelten als entscheidend für die Aufnahme dopaminergere Medikamente und können motorische Symptome verstärken (Palma & Kaufmann, 2018). Darauf zurückwirkend könnte körperliche Aktivität einen mechanischen Effekt auf die Darmmotilität haben, der zwar kontrovers diskutiert wird, aber zumindest subjektiv Symptomen wie Konstipation entgegenwirken kann [160] [12]. Da der SCOPA-AUT-Fragebogen u.a. Items zu Stuhlinkontinenz, Dysphagie und unkontrolliertem Speichelfluss enthält, ist zudem anzunehmen, dass gastrointestinale Symptome die uneingeschränkte Teilhabe am öffentlichen Leben sowie an therapeutischen Maßnahmen erheblich einschränken und somit die Aufrechterhaltung eines aktiven Lebensstils behindern. Da weibliche Patientinnen in vergleichbarem Ausmaß wie Männer mit Medikamenten gegen Verstopfung behandelt wurden (Anhang 9: Übersicht der Patient:innen-Daten), gehen die Geschlechterunterschiede vermutlich nicht vorrangig auf dieses spezifische Symptom und diesen pharmakologischen Faktor zurück.

In allen AFS-Unterkategorien bleibt schwierig zu beurteilen, ob die beobachteten Veränderungen unter Therapie primär durch direkte Effekte auf Parkinson-Symptome, bestehende Komorbiditäten, die damit

einhergehende Medikation oder das Zusammenspiel dieser Faktoren bedingt sind, welches möglicherweise auch geschlechtsspezifische Unterschiede mitbegründet. Insbesondere der höhere Konsum von urologischen Medikamenten, Antihypertensiva und Analgetika bei Männern könnte einen spezifischen Einfluss auf die beobachtete AFS gehabt haben. Es ist denkbar, dass komplexe Wechselwirkungen zwischen körperlicher Aktivität und weiteren Symptomen wie Fatigue [75] oder anderen Schlafparametern [249] die AFS ebenfalls beeinflussen [21]. Zukünftige Forschung sollte diese Zusammenhänge geschlechtsspezifisch betrachten. In der vorliegenden Studie ist zunächst gelungen darzustellen, dass eine positive Wirksamkeit der PKB auf die Gesamtheit der häufigsten parkinsonspezifischen AFS besteht, diese jedoch mit erheblichen Geschlechterdifferenzen einhergeht. Da es an allgemeiner und geschlechterspezifischer Evidenz zur Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen auf autonome Symptome mangelt [163], ist abschließend nicht beurteilbar, ob Frauen überhaupt vergleichbare Ergebnisse wie Männer erzielen könnten, ob sie andere Therapieinhalte benötigt hätten (pharmakologisch, komplementär), oder ob eine Anpassung von Trainingsmodalitäten (Dauer, Umfang, Frequenz, Intensität von Bewegungstherapien) effektiv wäre. Im Sinne der Zielstellung einer geschlechtersensiblen, gleichgestellten therapeutischen Versorgung könnten anschließende Untersuchungen diese Fragen aufgreifen; denn Geschlechterdifferenzen wie das bei Frauen erhöhte Risiko für nicht-motorische Symptome [196], deren Unterdiagnostizierung bei Patientinnen [196] oder die bei PD diffusen Zusammenhänge zwischen Geschlecht und präventiver, körperlicher Aktivität [270] könnten sich in der multimodalen Behandlung autonomer Funktionsstörungen fortgesetzt haben.

#### **Hypothesenprüfung:**

**H4:** Die PKB zeigt eine geschlechterspezifische Wirksamkeit auf subjektiv wahrgenommene autonome Symptome. Gemittelt über alle Symptomkategorien geben nach der Behandlung eine signifikant geringere Symptomschwere an als Frauen. Insbesondere in gastrointestinalen und thermoregulatorischen Sub-Items zeigten sich Geschlechterdifferenzen.

## 4.5 Zielgröße: Klinische, kardiovaskuläre Parameter

### 4.5.1 Herzfrequenz

#### Ergebnisse

**Herzfrequenzregulation in Ruhe:** In Ruhe (Rückenlage ohne vorherige Orthostase) lag die Herzfrequenz der Männer vor Therapiebeginn bei  $64.1 \pm 10.5$  bpm und damit unterhalb des Grenzwertes (70 bpm), der als steigendes Risiko für Mortalität und kardiale Komplikationen definiert ist. In der Gruppe der Frauen lag die HF mit  $71.4 \pm 14.0$  bpm näher an diesem Grenzwert (Tabelle 8). In beiden Geschlechtergruppen traten in der Ruhemessung weder signifikante Veränderungen der HF nach der PKB auf, noch zeigten sich signifikante Geschlechterunterschiede.

**Herzfrequenzregulation während der Anpassung an Ruhe:** Während der Anpassung an Ruhe in Rückenlage (nach Orthostase), zeigten Frauen eine signifikant höhere Herzfrequenz als in der Ruhemessung vor der Orthostase (vor der PKB:  $p=.034^*$ ;  $d=.17$ ) (Tabelle 8, Abbildung 9). Ihre HF lag vor der PKB höher als die der Männer (Geschlechterdifferenz:  $p=.042^*$ ,  $d=.85$ ). Nach der PKB hatten Frauen ihre HF in Rückenlage nach Orthostase signifikant gesenkt ( $p=.020^*$ ;  $d=.84$ ).

**Herzfrequenzregulation allgemein:** Zu keinem Zeitpunkt bestanden in den beiden Messsituationen Korrelationen mit dem Alter, dem BMI, der Krankheitsdauer, der Einnahme blutdrucksenkender Medikamente oder dem Vorhandensein anderer kardiovaskulärer Erkrankungen.

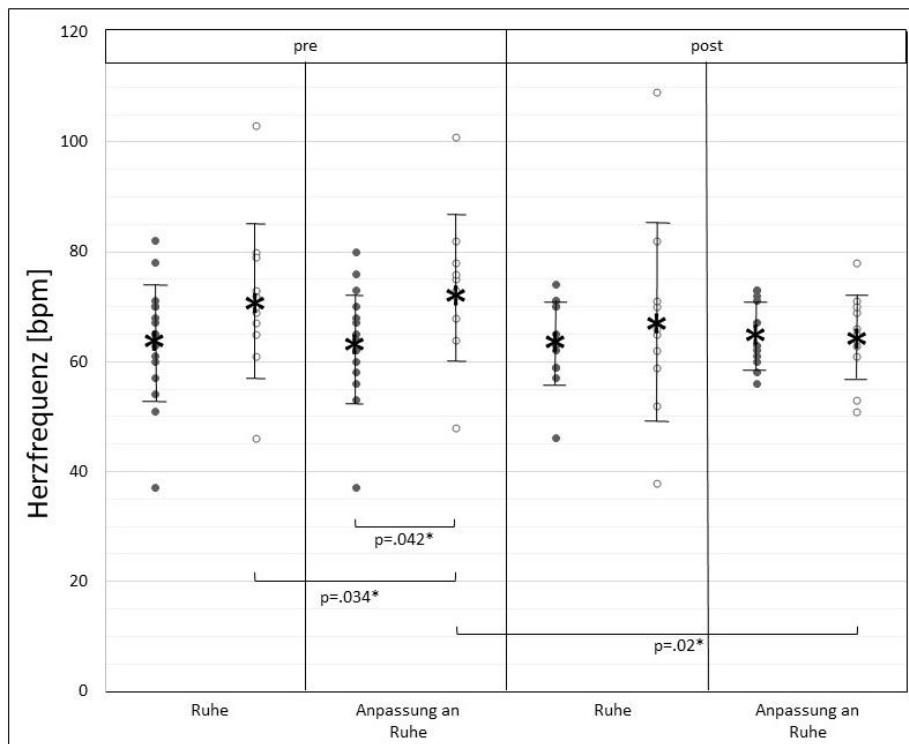


Abbildung 9: **Herzfrequenz in Rückenlage**; Abbildung zeigt die Herzfrequenz in Rückenlage im Gruppenschnitt (\*) mit Standardabweichungen; horizontale Klammern: signifikante Unterschiede; vor (pre) und nach (post) PKB; in Ruhe sowie während der Anpassung an Ruhe; Männer: dunkle Kreise, Frauen: helle Kreise

## Diskussion

**Herzfrequenzregulation in Ruhe:** Die Ruheherzfrequenz der Männer lag zu keinem Zeitpunkt oberhalb des 70-bpm-Grenzwertes und zeigte keine signifikanten Veränderungen nach der PKB.

Frauen zeigten vor der PKB Ruhewerte an der Schwelle von 70bpm, die nicht als pathologisch, aber als steigendes Mortalitätsrisiko gelten [180] [158]. Nach der PKB erreichten sie eine nicht signifikante Senkung der Ruheherzfrequenz um 4,0 bpm unter die 70-bpm-Schwelle, was rechnerisch mit einer Senkung des Mortalitätsrisikos um 3,6% gleichgesetzt werden könnte [271]. Aufgrund fehlender Signifikanz ist eine Risikosenkung aber ebenso wie in der Gruppe der Männer (0,2bpm, 0,18%) nicht sicher anzunehmen. Zusätzliche Faktoren wie das Vorliegen autonomer Dysfunktion oder kardiovaskulärer Erkrankungen erschweren zudem die Vorhersagegenauigkeit – eine Herzfrequenzsenkung ohne Behandlung zugrundeliegender Pathomechanismen hat nicht zwangsläufig eine Reduktion kardialer Komplikationen und Mortalität zur Folge [180].

Die PKB zeigte keinen Einfluss auf die Ruheherzfrequenz bei Männern und Frauen. Interventionen wie regelmäßiger Ausdauersport und mentale Entspannung gelten zwar als effektive Maßnahmen zur Senkung der Ruheherzfrequenz bei Gesunden und werden mit einer gesteigerten parasympathischen Aktivierung in Verbindung gebracht [192]. Inwiefern ähnliche Effekte bei PD möglich sind, ist aufgrund degenerierter neurologischer Strukturen jedoch fraglich. Nicht-neurogene Adaptionen wie bspw. die Vergrößerung des Herzvolumens oder die Sauerstoffaufnahmekapazität [81] [227] [99], welche



plausibel eine Senkung der Ruheherzfrequenz begründen könnten, sollten als Therapieziel mit in Betracht gezogen werden.

**Herzfrequenzregulation während der Anpassung an Ruhe:** Vor Beginn der PKB zeigten sich während der Anpassung an Ruhe nach Orthostase Geschlechterunterschiede. Die Herzfrequenz der Frauen lag signifikant höher als die der Männer; und signifikant höher als ihre Ruheherzfrequenz.

Die PKB zeigte eine geschlechterspezifische Wirkung. Während die Herzfrequenz der Männer unverändert blieb, konnten Frauen ihre Herzfrequenz während der Anpassung an Ruhe signifikant senken. Nach der PKB waren kein Gruppenunterschied zu Männern und kein signifikanter Unterschied zwischen den Liegephasen (Ruhe versus Anpassung an Ruhe) mehr vorhanden war. Die PKB kann damit als wirksame Intervention bezeichnet werden die kardiale Anpassung an Ruhe bei Frauen zu verbessern und zuvor bestehende Geschlechterdifferenzen auszugleichen.

Die HF wird sowohl sympathisch als auch parasympathisch durch das autonome Nervensystem reguliert. Der Herzfrequenzsenkung bei Frauen könnten demnach beeinflusste autonome Mechanismen zugrunde liegen. Unter der Annahme, dass schnelle Frequenzänderungen parasympathischen Aktivitätsanpassungen und langsamere Änderungen sympathischen Aktivitätsanpassungen unterliegen [134], kann eine verzögerte oder ausbleibende Herzfrequenzsenkung während der Anpassung an Ruhe entweder Ausdruck fehlender parasympathischer oder überschüssiger sympathischer Aktivierung sein. Beide Domänen sind bei PD gestört [143], wobei frühe Krankheitsphasen zunächst parasympathische Strukturen betreffen [35]. Auch bei nicht-PD-Patient:innen tritt mit steigendem Alter eine Senkung des Vagotonus und ein daraus resultierend dominanter Sympathikotonus auf [5]. Eine erhöhte HF wäre demnach wahrscheinlich auf eben jene Dysbalance mit prominenter sympathischer Innervation zurückzuführen. Eine auf autonomen Anpassungen basierte Senkung der Herzfrequenz nach der PKB wäre schlussfolgernd eher durch eine situationsangepasste Regulation sympathischer kardialer Aktivierung annehmbar, auch wenn die Anpassung an Ruhepositionen bei jungen, gesunden Menschen dominierend über gesteigerte parasympathische Aktivität reguliert wird. Ein zeitsensitiveres Messverfahren könnte erlauben genauer zwischen initialer vagaler und nachfolgender sympathischer HF-Regulation zu differenzieren [157]. Ebenso könnte die Evaluation zusätzlicher Effekte körperlichen Trainings (bspw. auf das Herzminutenvolumen) Aufschluss über die Ursachen der bei Frauen beobachteten Herzfrequenzsenkung geben [152].

In Folgestudien kann zudem erwogen werden von dem hiesigen Studiendesign abzuweichen und nicht einen vordefinierten Anpassungszeitraum an körperliche Ruhe über Mittelwerte abzubilden. Diese Methode wurde u.a. gewählt, um eine Synchronisierung mit den Analysefenstern von meanEDA und

RMSSD zu gewährleisten. Alternativ wären bspw. eine Return-to-rest-Analyse (Messung des Zeitraums, der bis zur Wiedererreichung der Ruheherzfrequenz nötig ist) oder Heart-rate-recovery-Methode (standardisierte Messung der Herzfrequenz nach festgelegter Dauer; Differenz zur höchsten HF während der Belastung/ oder zur HF am Ende der Belastung) möglich gewesen. Die Heart-rate-recovery gilt als Parameter körperlicher Fitness und dient u.a. als Steuerungsgröße kardiovaskulären Trainings. Als alleiniger Prädiktor körperlicher Leistungsfähigkeit scheint sie eher ungeeignet. Langzeitmessungen können aber durchaus Aussagen über autonome kardiale Aktivität und Zusammenhänge mit dem Mortalitätsrisiko zulassen [260] [214]. Als Messgröße zur Wirksamkeitsprüfung der PKB erscheint sie damit zwar grundsätzlich geeignet – wird aber aufgrund des standardisierten Messzeitpunktes (nach z.B. drei Minuten) der Interindividualität von autonomer kardialer Dysfunktion bei PD ggf. nicht gerecht. Diese Schwierigkeit träte ebenso bei einer return-to-rest-Analyse auf – beispielsweise, wenn die Rückenlage nicht durch kontinuierlich sinkende Herzfrequenzen, sondern individuelle Schwankungen gekennzeichnet ist. Für diagnostische Fragestellungen bzw. die Interpretation von Krankheitswerten scheint eine Beobachtung des individuellen Herzfrequenzverlaufes während der Anpassung an Ruhe am besten geeignet.

Die Analyse der HF über den in der vorliegenden Studie gewählten Anpassungszeitraum an Ruhe hatte das Ziel der hohen Individualität von kardialer autonomer Dysfunktion gerecht zu werden. Mit diesem Vorgehen konnte bei Frauen eine signifikante Herzfrequenzsenkung und damit verbesserte Anpassung an Ruhe zu Therapieende nachgewiesen werden. Da es sich um ein methodisch abweichendes Vorgehen handelt, kann nicht ein konsekutiv gesenktes Mortalitätsrisiko geschlossen werden, wie es mit einer standardisierten heart-rate-recovery-Analysen möglich wäre [260] [194]. Eine retrospektive Analyse per heart-rate-recovery-Methode bestätigte jedoch die gefundenen Ergebnisse einer signifikant gesenkten Herzfrequenz bei Frauen während der Anpassung an Ruhe, so dass ein durch die Komplextherapie sinkendes Mortalitätsrisiko annehmbar ist (die Ergebnisse der retrospektiven Analyse können unter *4.8 Nicht publizierte Daten* nachgelesen werden).

#### **Hypothesenprüfung:**

**H5:** Die PKB zeigt eine geschlechterspezifische Wirksamkeit auf die Herzfrequenz während der Anpassung an Ruhe: Während die Werte der Männer unverändert blieben, erreichten Frauen eine signifikante Herzfrequenzsenkung. Keine der Gruppen zeigte eine Veränderung ihrer Ruheherzfrequenz.

			Systolischer Blutdruck [mmHg]	Herzfrequenz [bpm]	RMSSD [ms]	meanEDA [ $\mu$ s]	
Ruhe in Rückenlage	Männer	n	22	17	17	17	
		pre	mean $\pm$ SD	127,2 $\pm$ 12,9	64,1 $\pm$ 10,5	25,1 $\pm$ 16,2	1,3 $\pm$ 3,4
			min - max	109 - 152	37,0 - 82,0	6,15 - 57,22	,02 - 14,11
		post	n	17	13	12	13
			mean $\pm$ SD	130,3 $\pm$ 17,2	63,9 $\pm$ 7,6	27,0 $\pm$ 15,8	0,5 $\pm$ 0,4
			min - max	112 - 178	46,0 - 74,0	10,55 - 56,14	,04 - 1,25
		pre-post-Differenz	Signifikanz	p=,794	p=,345	p=,583	p=,937
			Cohen's d	,21	-,02	,12	-,03
	Frauen	n	15	11	11	12	
		pre	mean $\pm$ SD	131,1 $\pm$ 25,8	71,4 $\pm$ 14,0	23,7 $\pm$ 21,0	3,8 $\pm$ 7,4
		min - max	83 - 198	46,0 - 103,0	3,07 - 77,19	,21 - 26,32	
post		n	11	11	11	11	
		mean $\pm$ SD	123,4 $\pm$ 16,2	67,4 $\pm$ 17,8	28,8 $\pm$ 23,4	1,4 $\pm$ 2,5	
		min - max	98 - 143	38,0 - 109,0	3,95 - 88,87	,02 - 8,12	
	pre-post-Differenz	Signifikanz	p=,650	p=,725	p=,833	p=,260	
		Cohen's d	-,35	-,25	,23	-,43	
Anpassung an Ruhe in Rückenlage	Männer	n	22	14	14	21	
		pre	mean $\pm$ SD	129,0 $\pm$ 14,8	63,5 $\pm$ 10,8	29,1 $\pm$ 15,2	1,7 $\pm$ 3,8
			min - max	107 - 161	37,0 - 80,0	11,38 - 57,34	,02 - 16,35
		post	n	16	11	11	16
			mean $\pm$ SD	134,2 $\pm$ 22,6	65,1 $\pm$ 6,3	28,6 $\pm$ 16,4	0,6 $\pm$ 0,5
			min - max	84-181	56,0 - 73,0	14,32 - 58,04	,02 - 1,75
		pre-post-Differenz	Signifikanz	p=,717	p=,588	p=,401	p=,717
			Cohen's d	,28	,18	-,03	-,38
	Frauen	n	15	10	10	16	
		pre	mean $\pm$ SD	141,1 $\pm$ 24,0	73,7 $\pm$ 13,5	24,8 $\pm$ 19,6	2,8 $\pm$ 5,4
		min - max	99 - 200	48,0 - 101,0	8,80 - 77,47	,17 - 21,42	
post		n	11	11	11	12	
		mean $\pm$ SD	130,0 $\pm$ 23,3	64,6 $\pm$ 7,8	31,2 $\pm$ 16,7	1,2 $\pm$ 1,9	
		min - max	93 - 174	51,0 - 78,0	14,4 - 70,2	,02 - 6,33	
	pre-post-Differenz	Signifikanz	<b>p=,022*</b>	<b>p=,020*</b>	p=,779	p=,158	
		Cohen's d	,47	-,84	-,35	-,38	
Differenz: Ruhe versus Anpassung an Ruhe	Männer	pre	Signifikanz	p=,390	p=,823	p=,167	<b>p=,003**</b>
			Cohen's d	,13	-,06	,25	,11
	Frauen	post	Signifikanz	p=,074	p=,467	p=,093	<b>p=,028*</b>
			Cohen's d	,20	,17	,10	,22
		pre	Signifikanz	<b>p=,015*</b>	<b>p=,034*</b>	p=,059	p=,638
			Cohen's d	,40	,17	,05	-,16
	post	Signifikanz	<b>p=,021*</b>	p=1,0	p=,139	p=,285	
		Cohen's d	,34	-,20	,12	-,09	

Tabelle 8: Zielgrößen Kardiovaskuläre Parameter und autonome Kontrolle; Blutdruck [mmHg], Herzfrequenz [bpm], RMSSD [ms], und meanEDA [ $\mu$ s] in Ruhe (vor Orthostase) und während der Anpassung an Ruhe (nach Orthostase); vor (pre) und nach (post) der PKB; Unterste Zeile zeigt die Differenz zwischen den Rückenlagen (Ruhe versus Anpassung an Ruhe); mean  $\pm$  SD: Mittelwert mit Standardabweichung; min - max: niedrigster bis höchster gemessener Wert; Cohen's d: Effektgröße (<0,2: kein Effekt; 0,2-0,5: geringer Effekt; 0,5-0,8: moderater Effekt;  $\geq$ 0,8: starker Effekt); Signifikanzwerte wurden per Wilcoxon Test berechnet; signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt

## 4.5.2 Blutdruckregulation im aufrechten Stand

### Ergebnisse

Bei 54,5% der getesteten Patient:innen trat mindestens einmal eine hämodynamische Störung (klassifiziert nach Tabelle 3) beim Wechsel aus der Rückenlage in den Stand auf (siehe Tabelle 9). Der mittlere systolische Blutdruckabfall von Frauen lag sowohl vor ( $-20.5 \pm 24.7$ ) als auch nach ( $-19.9 \pm 17.3$ ) der PKB im Bereich der definitorischen Grenze für hämodynamische Dysregulation von  $-20\text{mmHg}$ . Bei Männern traten niedrigere Werte auf (vor PKB:  $-17.7 \pm 15.6$ ; nach PKB:  $-12.4 \pm 19.7$ ), es bestand jedoch zu keinem Zeitpunkt ein statistischer Geschlechterunterschied (vor PKB:  $p=.67$ ;  $d=-.142$ ; nach PKB:  $p=.275$ ,  $d=-.285$ ). Ebenso traten keine signifikanten Veränderungen über die Zeit (Männer:  $p=.297$ ,  $d=.298$ ; Frauen:  $p=.928$ ,  $d=.028$ ) oder Korrelationen mit Covariablen (Alter, BMI, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Sitzendblutdruck, Krankheitsdauer, Einnahme blutdrucksenkender Medikamente) auf – auch nicht in der gesonderten Analyse von Patient:innen mit hämodynamischen Regulationsstörungen im Stand. Kein/e Patient:in war laut Krankenakte mit einer hypotonen Regulationsstörung diagnostiziert.

Hämodynamische Dysregulation im aufrechten Stand					
			Gesamt- stichprobe: n (Prozent)	Männer: n (Prozent)	Frauen: n (Prozent)
Klassifizierung	Keine	pre	15 (36,6)	8 (33,3)	7 (41,2)
		post	15 (36,6)	9 (37,5)	6 (35,3)
	Sympathikotone orthostatische Hypotonie	pre	3 (7,3)	2 (8,3)	1 (5,9)
		post	1 (2,4)	1 (4,2)	0
	Asympathikotone orthostatische Hypotonie	pre	17 (41,5)	9 (37,5)	8 (47,1)
		post	11 (26,8)	4 (16,7)	7 (41,2)
	Neurokardiogene Synkope	pre	1 (2,4)	0	1 (5,9)
		post	0	0	0
	Posturales Tachykardiesyndrom	pre	3 (7,3)	3 (12,5)	0
		post	3 (7,3)	3 (12,5)	0
Gesamtanzahl Dysregulationen	pre	24 (58,5)	14 (63,6)	10 (58,8)	
	post	15 (36,6)	8 (47,1)	7 (41,2)	
Fehlend	pre	2 (4,9)	2 (8,3)	0	
	post	11 (26,8)	7 (29,2)	4 (23,5)	
Systolischer Blutdruckabfall	Gesamtstichprobe	pre	$-18,9 \pm 19,8$	$-17,7 \pm 15,6$	$-20,5 \pm 24,7$
		post	$-15,7 \pm 18,8$	$-12,4 \pm 19,7$	$-19,9 \pm 17,3$
		pre-post-Differenz	$p=.429$	$p=.297$	$p=.928$
		Cohen's d	$d=.166$	$d=.298$	$d=.028$
	Patient:innen mit orthostatischer Regulationsstörung	pre	$-22,1 \pm 22,0$	$-20,2 \pm 19,2$	$-23,7 \pm 25,1$
		post	$-21,4 \pm 20,4$	$-21,1 \pm 22,7$	$-21,6 \pm 19,1$
		pre-post-Differenz	$p=.909$	$p=.914$	$p=.811$
		Cohen's d	$d=.033$	$d=-,043$	$d=.094$

Tabelle 9: **Hämodynamische Regulationsstörung im aufrechten Stand**; Darstellung des systolischen Blutdruckabfalls [mmHg] innerhalb von drei Minuten, sowie Häufigkeiten der verschiedenen hämodynamischen Funktionsstörungen; Prozentangaben sind anhand der Gesamtstichprobengröße von 41 Patient:innen berechnet (24 Männer, 17 Frauen); vor der Orthostasebeanspruchung erfolgte eine zehnmündige Rückenlage mit geschlossenen Augen; Patient:innen mit orthostatischer Regulationsstörung haben diese in der Studie mindestens einmal im Stand gezeigt; pre-post-Differenz: Unterschied zwischen den Messpunkten pre (vor PKB) und post (nach PKB); p: Signifikanz aus Wilcoxon-Test

## Diskussion

Hämodynamische Regulationsstörungen können sowohl auf sympathisch als auch parasympathisch bedingte autonome Dysregulation hinweisen. Orthostatische Hypotonie gilt bspw. als klinischer Indikator für sympathische Störungen [216]. Physiologisch sollte eine orthostatische Beanspruchung durch autonome Anpassungen kompensiert werden. Der plötzliche Volumenabfall im venösen Rückstrom der Venae Cava zum Artrium cordis dextrum führt zu einem sinkende mechanische Druck im Gefäßsystem, der über Barorezeptoren u.a. im Sinus Caroticus registriert wird und zu einer gesteigerten sympathischen sowie nachlassenden parasympathischen Aktivität im kardiovaskulären System führen sollte, die eine Anpassung bspw. durch Steigerung der Herzfrequenz und Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes über eine post-ganglionäre Norepinephrin-Ausschüttung erwirken [139] [46] [185]. Bei 54,5% aller untersuchten Patient:innen trat eine Störung hämodynamischer Regulation im Stand mindestens einmal auf, wobei die asympathikotone orthostatische Hypotonie als Blutdruckabfall ohne kompensatorische Steigerung der Herzfrequenz die häufigste Präsentation darstellte (Tabelle 9), was für eine autonome Ursache der hämodynamischen Dysregulation spricht [225]. Mögliche Pathomechanismen können u.a. in einer verringerten Baroreflexsensitivität, in zentralnervösen Degenerationen wie Läsionen des Hirnstamms, sowie in einer gestörten kardialen und extrakardialen Innervation, bspw. gekennzeichnet durch niedrige Norepinephrinlevel mit resultierend geringerer vasokonstriktiver Spannung begründet sein [88] [216] [162].

Die PKB zeigte keinen Einfluss auf die Blutdruckregulation im aufrechten Stand. Therapeutische Maßnahmen wie Ausdauertraining können die orthostatische Regulationsfähigkeit bei PD über einen 12-wöchigen Zeitraum verbessern [125], in der vorliegenden Studie blieben Symptomschwere und Auftretenswahrscheinlichkeit jedoch unverändert und folgten keiner erkennbaren Systematik. Es wurde keine Korrelationen mit Covariablen gefunden. Insbesondere die pharmakologische Behandlung mit anti-hypertensiven Medikamenten könnte orthostatische Hypotonie theoretisch begünstigen [184] – in Korrelations- und Regressionsrechnungen wurde jedoch kein Zusammenhang mit der Höhe des Blutdruckabfalls während der Orthostase identifiziert (Gesamtgruppe; vor PKB: Spearman's  $Rho = -.28$ ,  $p = .08$ ; nach PKB: Spearman's  $Rho = -.07$ ,  $p = .70$ ).

Ebenso konnte zu keinem Zeitpunkt eine geschlechterdifferenzierte Systematik im Auftreten und der Schwere von hämodynamischen Regulationsstörungen im Stand beobachtet werden. Lediglich die Höhe des Blutdruckabfalls beim Wechsel aus der Rückenlage in den Stand erschien bei deskriptiver Betrachtung der Gruppenmittelwerte bei Frauen höher auszufallen als bei Männern, was eine geschlechterspezifische Gefährdung aus anderen Untersuchungen bestätigt hätte [42]. Gleichzeitig aufgetretene hohe Standardabweichungen in beiden Gruppen könnten einen potenziellen Geschlechterunterschied rechnerisch verdeckt haben: Patient:innen zeigten hohe inter- und intraindividuelle Varianzen mit systolischen Blutdruckabfällen zwischen 0-69mmHg sowie

tagesspezifischen Unterschieden des Blutdruckabfalls von bis zu 64mmHG innerhalb einer Person (Limitation: es fand keine Dokumentation von anti-hypotensiven Hilfsmitteln wie Kompressionsstrümpfen oder Thoraxbinden statt).

Die ausbleibende Systematik erschwert die Vorhersehbarkeit orthostatischer Blutdruckregulationsstörungen für medizinische und therapeutische Fachkräfte. Zudem scheint eine Diskrepanz zwischen der subjektiven Wahrnehmung orthostatischer Störungen und derer objektiver Erfassung zu bestehen, was die Vorhersehbarkeit auch für die Patient:innen selbst einschränkt:

- 1) Obwohl die Unterkategorie *Kardiovaskuläre Dysfunktion* im SCOPA-AUT-Fragebogen (drei Fragen zur subjektiven Wahrnehmung von orthostatischer Dysfunktion) eine signifikante Verbesserung der Gesamtgruppe zwischen vor zu nach der PKB ergab ( $p=.018^*$ ;  $d=.39$ ; siehe Kapitel 4.4.2 Autonome Dysfunktion), konnte diese nicht durch stabilere Blutdruckwerte bestätigt werden. Die gesunkene Anzahl aufgetretener Regulationsstörungen (Tabelle 9) suggeriert zwar einen positiven Interventionseffekt, denn nach der PKB waren in beiden Geschlechtergruppen jeweils ca. 16% weniger Patient:innen von orthostatischer Dysregulation betroffen. Diese Veränderungen zeigten anders als subjektive Angaben im SCOPA-AUT jedoch keine statistische Signifikanz.
- 2) Keine Person, die in der Studie eine hämodynamische Dysregulation im Stand zeigte, war laut Patient:innenakte mit einer Orthostasestörung diagnostiziert oder hat entsprechende Beschwerden in der Studien-Anamnese / in der Bewertung des Therapieerfolgs angegeben.
- 3) Während des Schellong-Tests wurden bei standardisierter Abfrage von den Patient:innen nur in Einzelfällen mit der Orthostasereaktion assoziierte Symptome (z.B. Schwindel) genannt – selbst dann, wenn sie systolische Blutdruckabfälle  $>20\text{mmHG}$  und/oder sichtbare posturale Schwierigkeiten zeigten.

Die tatsächliche Prävalenz von orthostatischer Dysregulation liegt aufgrund ihres subjektiv häufig asymptomatischen Auftretens wahrscheinlich weitaus höher als bekannt [216]. Subjektive Beschwerden sind zudem häufig so unspezifisch (z.B. Lethargie, Konzentrationsschwierigkeiten), dass sie Levodopamin-Off-Zustände imitieren und nicht mit mangelnder Organperfusion in Verbindung gebracht werden [184]. Orthostatische Dysregulation zeigte sich damit einerseits für die Patient:innen als häufig nicht spürbar, andererseits aufgrund hoher Inter- und Intravariabilität auch für Außenstehende als nicht vorhersehbar. Auch unter der Annahme langjähriger Adaption und Kompensation muss deshalb von einem erhöhten Sturzrisiko für die Betroffenen ausgegangen werden; insbesondere da PD-Patient:innen durch beeinträchtigte posturale Reflexe grundsätzlich sturzgefährdet sind [225]. Da orthostatische Hypotonie darüber hinaus mit gestörten kognitiven Funktionen, beeinträchtigten activities-of-daily-living [46], einem erhöhten Risiko für Blutdruckregulationsstörungen in Rückenlage [73], und einer höheren Prävalenz weiterer AFS-Marker wie z.B. nocturnalen non-Dippings [232] assoziiert ist, besteht

geschlechterübergreifend eine therapeutische Relevanz. Dass und wie hämodynamischen Regulationsstörungen therapeutisch begegnet werden kann, wurde im Rahmen des vorliegenden Projektes publiziert [230] und wird unter

*6.4 Ableitungen für die therapeutische Praxis* ausgeführt.

#### **Hypothesenprüfung:**

**H0<sub>6</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterspezifische Wirksamkeit auf den systolischen Blutdruck während der Orthostase. In keiner Gruppe traten Veränderungen nach der PKB auf.

### **4.5.3 Blutdruckregulation in Rückenlage**

#### **Ergebnisse**

**Blutdruckregulation in Ruhe:** Während der Blutdruckmessung in Ruhe zeigten 25% aller Patient:innen mindestens einmal hypertone systolische Werte, die sich am häufigsten als milde Hypertonie (<160 mmHg; Tabelle 3; Tabelle 10) definierten. Im Gruppenmittel zeigten beide Gruppen normotensive Ruhewerte. Weder Männer ( $p=.794$ ,  $d=.21$ ) noch Frauen ( $p=.650$ ,  $d=-.35$ ) wiesen eine signifikante Veränderung ihres Ruheblutdrucks nach der PKB auf (Tabelle 8).

34% aller Patient:innen war laut Krankenakte mit arterieller Hypertonie diagnostiziert – nur ein Drittel dieser Personen zeigte hypertone Ruhewerte in der Studie. In 12% aller Patient:innen traten Werte >140mmHg auf, ohne dass eine Hypertoniediagnose bestand.

**Blutdruckregulation während der Anpassung an Ruhe:** Während der Anpassung an Ruhe in Rückenlage nach Orthostase zeigten Frauen signifikant höhere systolische Werte als während der Ruhemessung vor der Orthostase (Abbildung 10). Dies trat sowohl vor der PKB ( $p=.015^*$ ,  $d=0.4$ ) als auch nach der PKB ( $p=.021^*$ ,  $d=0.3$ ) auf. Nach der PKB hatten Frauen ihren systolischen Blutdruck signifikant gesenkt ( $p=.022^*$ ,  $d=0.5$ ; Tabelle 8). An keinem Messzeitpunkt bestand ein Geschlechterunterschied während der Anpassung an Ruhe (vor PKB:  $p=.09$ ,  $d=0.64$ ; nach PKB:  $p=.753$ ,  $d=-0.18$ ).

**Blutdruckregulation in Rückenlage (allgemein):** Weder in der Ruhemessung noch während der Anpassung an Ruhe wurden Korrelationen zwischen dem systolischen Blutdruck und dem Sitzendblutdruck, Body Mass Index, kardiovaskulären Vorerkrankungen, der Einnahme blutdrucksenkender Medikamente oder der Krankheitsdauer gefunden.

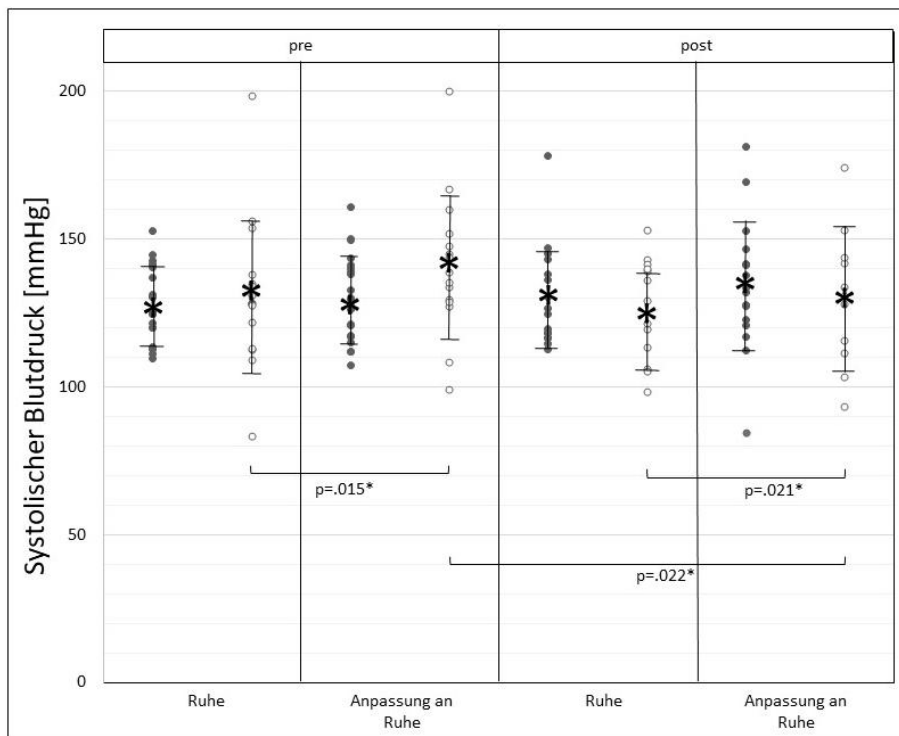


Abbildung 10: *Systolischer Blutdruck in Ruhe und während Anpassung an Ruhe in Rückenlage; vor (pre) und nach (post) PKB; vertikale Linien mit Asterisk: Mittelwerte mit Standardabweichung; horizontale Klammern: signifikante Unterschiede; Männer: dunkle Kreise, Frauen: helle Kreise*

Häufigkeiten hämodynamischer Regulationsstörungen in Rückenlage					
			Gesamtstichprobe: n (Prozent)	Männer: n (Prozent)	Frauen: n (Prozent)
Ruhe in Rückenlage	Keine	pre	28 (86,2)	16 (66,7)	12 (70,6)
		post	20 (48,8)	12 (50)	8 (47,1)
	Milde Hypertonie	pre	9 (21,9)	6 (25,0)	3 (17,7)
		post	9 (21,9)	4 (16,7)	5 (29,4)
	Moderate Hypertonie	pre	0	0	0
		post	1 (2,4)	1 (4,2)	0
	Schwere Hypertonie	pre	1 (2,4)	0	1 (5,9)
		post	0	0	0
Fehlend	pre	3 (7,3)	2 (8,3)	1 (5,9)	
	post	11 (26,9)	7 (29,2)	4 (23,6)	
Gesamtanzahl Dysregulationen	pre	10 (24,4)	6 (27,2)	4 (23,6)	
	post	10 (24,4)	5 (29,4)	5 (29,4)	
Anpassung an Ruhe in Rückenlage	Keine	pre	22 (53,7)	14 (58,3)	8 (47,1)
		post	17 (41,5)	10 (41,7)	7 (41,2)
	Milde Hypertonie	pre	12 (29,3)	7 (29,2)	5 (29,4)
		post	7 (17,1)	4 (16,7)	3 (17,7)
	Moderate Hypertonie	pre	2 (4,9)	1 (4,2)	1 (5,9)
		post	2 (4,9)	1 (4,2)	1 (5,9)
	Schwere Hypertonie	pre	1 (2,4)	0	1 (5,9)
		post	1 (2,4)	1 (4,2)	0
Fehlend	pre	4 (9,8)	2 (8,3)	2 (11,8)	
	post	14 (34,2)	8 (33,3)	6 (35,3)	
Gesamtanzahl Dysregulationen	pre	15 (36,6)	8 (36,4)	7 (41,2)	
	post	10 (24,4)	6 (37,5)	4 (23,6)	

Tabelle 10: *Häufigkeiten hämodynamischer Regulationsstörungen in Rückenlage; während Ruhe (vor Orthostase) und Anpassung an Ruhe (nach Orthostase); vor (pre) und nach (post) PKB; Prozentangaben sind anhand der Gesamtstichprobengröße von 41 Patient:innen berechnet (24 Männer, 17 Frauen)*



## Diskussion

**Blutdruckregulation in Ruhe:** 25% aller getesteten Patient:innen war von Hypertonie in Ruhe betroffen, was der Inzidenz von Liegendhypertonie aus anderen Publikationen entspricht [243]. Da Hypertonie in Rückenlage sowohl in anderen Studien als auch in der vorliegenden Untersuchung nicht mit Hypertonie in sitzender Körperhaltung assoziiert ist, scheint es sich eher um eine nosologische Entität als um eine klassische arterielle Hypertonie zu handeln. Schon kleine Störungen, bspw. der kardiovaskulären Baroreflexfunktion scheinen in prädisponierten Patient:innen Hypertonie in Rückenlage zu demaskieren. Die tatsächliche Pathophysiologie ist jedoch unzureichend erforscht [73].

Der durchschnittliche systolische Blutdruck in Ruhe zeigte sich in beiden Geschlechtergruppen normoton und unbeeinflusst durch die PKB. In der Literatur fehlen Langzeitdaten zur Behandlung von neurogenen Regulationsstörungen durch komplementäre Therapien. Interventionseffekte wie eine erhöhte Baroreflexsensitivität scheinen möglich, es besteht jedoch keine Evidenz für eine therapieinduziert verbesserte hämodynamische Regulation bei PD [81]. Publikationen, die den Effekt von Bewegungsinterventionen auf verbesserte nicht-motorische Symptome evaluierten, zeigten keine gleichzeitige Veränderungen des Ruheblutdrucks [76] [54]. Falls eine Beeinflussung des Blutdrucks bei PD möglich ist, sind Ruhemessungen ggf. nicht sensitiv genug, um entsprechende Effekte darzustellen. Ausgehend von normotensiven Gruppenmittelwerten vor der PKB tritt zudem womöglich ein Deckeneffekt auf.

**Blutdruckregulation während der Anpassung an Ruhe:** Während der Anpassung an Ruhe zeigten sich Geschlechterunterschiede. Während Männer keine Veränderungen über die PKB und keine Unterschiede zwischen Ruhe und Anpassung an Ruhe aufwiesen, folgte der systolische Blutdruck der Frauen einer ähnlichen Systematik wie ihre Herzfrequenz (siehe Kapitel [4.5.1 Herzfrequenz](#)): während der Anpassung an Ruhe lag der Blutdruck bei Frauen signifikant höher als in der Ruhelage vor Orthostase, konnte jedoch zu Ende der PKB signifikant gesenkt werden.

Zwar blieb die Erhöhung des Blutdrucks während der Anpassung an Ruhe (im Vergleich zur Messung in Ruhe vor der Orthostase) bei Frauen auch nach der PKB bestehen, die Intervention zeigte sich jedoch hinsichtlich einer signifikanten Senkung der systolischen Werte um durchschnittlich 11mmHg wirksam. Dabei wurde die definitorische Grenze für Hypertonie (140mmHg) unterschritten, wobei diese für niedrigere Blutdruckwerte in Ruhe und nicht für die Anpassung an Ruhe definiert ist.

Die therapeutische Intervention führte somit zu einer Annäherung der Werte von Frauen an die der Männer, was als verbesserte Anpassung an Ruhe und eine potentielle Verringerung von Geschlechterdifferenzen bewertet werden kann, wobei zu beachten bleibt, dass einzelne Patientinnen nach der PKB weiterhin pathologische Werte zeigten. Auf welche Mechanismen die Blutdrucksenkung zurückführbar ist, blieb offen. Ausbleibende Korrelationen mit, bzw. ausbleibende Veränderungen des BMI weisen nicht auf einen Zusammenhang mit dem Körpergewicht hin (siehe Kapitel 4.8.4 Body Mass

Index). Da auch unimodal analysierte Parameter der autonomen Kontrolle unverändert blieben, bestand zudem kein Hinweis auf neurogene Adaptionen (siehe Kapitel 4.6). Die multimodale Analyse autonomer Parameter in der geschlechtergemischten Gruppe schließt eine verbesserte autonome Kontrolle als Ursache verbesserter Blutdruckwerte bei Frauen jedoch nicht aus (siehe Kapitel 4.7).

Eine Evaluation möglicher Wirkmechanismen in Folgestudien könnte dazu dienen die blutdrucksenkenden Effekte der PKB trainingswissenschaftlich zu kontrollieren und ggf. zu verstärken. Aufbauende Forschung könnte darüber hinaus thematisieren, wie der gesundheitliche Mehrwert einer verbesserten Anpassung an Ruhe quantifiziert werden kann. Während Bluthochdruck in Ruhe als Risikofaktor für Mortalität gilt [173], und mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle, Demenz und Myokardinfarkten assoziiert ist [46], besteht kein Konsens hinsichtlich einer Bewertung blutdruckregulativer Störungen während der Anpassung an Ruhe. Eine Interpretation wird insbesondere durch hohe Intervariabilität erschwert: einerseits sprechen die gesunkenen Durchschnittswerte bei Frauen für eine situationsangepasste Blutdruckregulation; die aufgetretenen Maximalwerte von  $\geq 200\text{mmHg}$  im fünfminütigen Messzeitraum (Tabelle 8) können dabei aber nicht mit Gefährdungsfreiheit gleichgesetzt werden.

**Blutdruckregulation in Rückenlage (allgemein):** In beiden erfassten Rückenlagen blieben Zusammenhänge mit Covariablen aus. Die Blutdruckregulation während der Anpassung an Ruhe präsentierte sich damit ähnlich unsystematisch wie die Regulation während der Orthostase. Obwohl Frauen beispielsweise eine größere Altersabhängigkeit ihres Hypertonierisikos zeigen [215] [123], konnte in der vorliegenden Untersuchung mit PD-Patient:innen keine geschlechterdifferente Altersabhängigkeit nachgewiesen werden.

Regulationsstörungen in Rückenlage scheinen für die Patient:innen zudem noch schwieriger subjektiv wahrnehmbar [91] als Orthostasestörungen. Nur in zwei Fällen wurden bei standardisierter Abfrage subjektive Symptome (Stirndruck, kurzweiliger Schwindel) genannt, obwohl systolische Werte bis zu  $211\text{mmHg}$  erreicht wurden. Die daraus ableitbaren, teilweise geschlechtersensiblen Empfehlungen für die therapeutische Praxis sind unter *Kapitel 6.4 Ableitungen für die therapeutische Praxis* aufgeführt.

#### Hypothesenprüfung:

**H6:** Die PKB zeigt eine geschlechterspezifische Wirksamkeit auf den systolischen Blutdruck während der Anpassung an Ruhe: Während die Werte der Männer unverändert blieben, näherten Frauen sich diesen durch eine signifikante Blutdrucksenkung nach der PKB an. Keine der Gruppen zeigte eine Veränderung ihres Ruheblutdrucks.

## 4.6 Zielgröße: Autonome Kontrolle (unimodal)

### 4.6.1 Kardiale autonome Aktivität

#### Ergebnisse

Weder in Ruhe noch während der Anpassung an Ruhe zeigten sich im Parameter RMSSD Veränderungen nach der PKB oder Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen (Abbildung 11, Tabelle 8). Sowohl bei Männern (Ruhe vor Orthostase:  $p=.583$ ,  $d=.12$ ; Anpassung an Ruhe nach Orthostase:  $p=.833$ ,  $d=.23$ ) als auch bei Frauen (Ruhe vor Orthostase:  $p=.401$ ,  $d=-.03$ ; Anpassung an Ruhe nach Orthostase:  $p=.779$ ,  $d=.35$ ) trat keine signifikante Veränderung der RMSSD nach der PKB auf. In keiner Geschlechtergruppe bestand ein Unterschied in der Höhe der RMSSD zwischen den Liegephasen (Ruhe versus Anpassung an Ruhe; Tabelle 8). Ebenso waren keine Zusammenhänge mit dem Alter, Body Mass Index, der Erkrankungsdauer, Einnahme antihypertensiver Medikamente oder vorhandenen kardiovaskulären Erkrankungen zu beobachten.

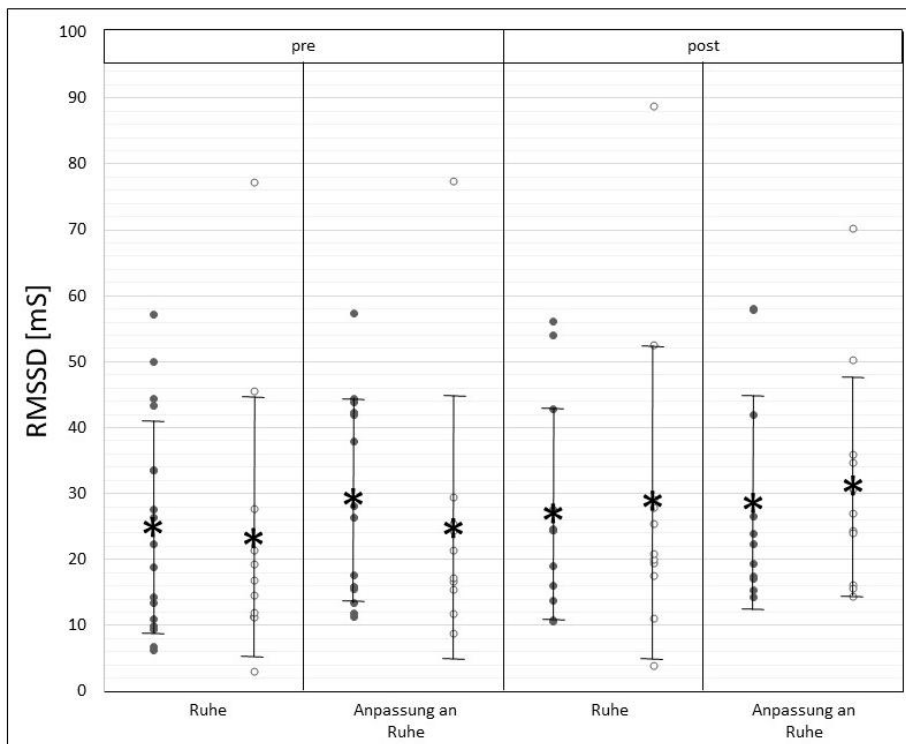


Abbildung 11: *RMSSD in Ruhe und während Anpassung an Ruhe in Rückenlage; vor (pre) und nach (post) PKB; vertikale Linien mit Asterisk: Mittelwerte mit Standardabweichung; horizontale Klammern: signifikante Unterschiede; Männer: dunkle Kreise, Frauen: helle Kreise*

## Diskussion

Kardiale autonome Aktivität gilt zwar als eine wesentliche Bestimmungsgröße körperlicher Belastungsfähigkeit [216], über autonome Adaptionen an körperliches Training bei PD ist grundsätzlich aber wenig bekannt. Unter der Annahme, dass neurogene Therapieeffekte möglich wären, erscheinen Verbesserungen der parasympathischen Regulationsfähigkeit zunächst unwahrscheinlicher als sympathische, denn obwohl auch zweitens mit zunehmender Dauer bei PD gestört scheint [59] [143], werden parasympathische Strukturen bereits in früheren Krankheitsphasen beeinträchtigt [35] und auch gesunde Menschen zeigen mit steigendem Alter einen nachlassenden Vagotonus mit dominanter Regulation über sympathische Aktivierung [5].

Die Beurteilung der sympathischen kardialen Regulation gestaltet sich aufgrund gemischtinnervierter Parameter schwierig. Die Erfassung der RMSSD erlaubt hingegen Aussagen über parasympathische Aktivität. Dass in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen der RMSSD nach der PKB beobachtet werden konnten, ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sowohl die Gruppenmittelwerte der untersuchten Männer als auch die der Frauen bereits vor der PKB im Normbereich lagen [101] [237]. Der Interventionsumfang der PKB (Dauer, Intensität, Inhalte) scheint nicht ausreichend gewesen, um darüberhinausgehende Veränderungen hervorzubringen, falls überhaupt möglich. So zeigen bspw. auch andere Publikationen selbst nach zwölfwöchigem Ausdauertraining keinen Einfluss auf Herzfrequenzvariabilität, Ruheherzfrequenz und Ruheblutdruck – weder bei hoch intensivem Intervalltraining noch moderatem Dauertraining [76]. Die hohe interindividuelle Varianz in der vorliegenden Studie hat zudem womöglich die Messbarkeit kleiner Effekte verhindert. Schlussfolgernd schien die PKB keinen Einfluss auf den Parameter RMSSD zu haben. Demnach konnten die bei Frauen beobachteten Verbesserungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks nicht auf eine Verbesserung parasympathischer kardialer Regulation zurückgeführt werden. Falls nicht durch angepasste parasympathische Regulation hervorgerufen, stehen die kardiovaskulären Verbesserungen bei Frauen möglicherweise eher in Verbindung mit nicht-neurogenen Einflussfaktoren wie der Körperzusammensetzung, psychischem Stress oder Parametern aerober und muskulärer Fitness, die ebenso zu einer Anpassung kardiovaskulärer Leistungsfähigkeit und Beeinflussung der Krankheitsprogression von PD führen können [152] [6] [212] [54] [126].

Der potentielle Zusammenhang zwischen RMSSD und therapeutischer Intervention bleibt dennoch von Interesse, denn als Parameter für parasympathische kardiale Dysfunktion steht RMSSD in Zusammenhang mit der Entwicklung orthostatischer Hypotonien, sympathischer Denervation [226] und der Beurteilung des Mortalitätsrisikos [217]. Darüber hinaus bestehen durch die Beeinträchtigung von zentralen Strukturen des zentralen autonomen Netzwerks bei PD Hinweise auf eine beeinträchtigte Herz-Gehirn-Synchronisation, die sich in der Herzfrequenzvariabilität zeigen [112].

Kurzzeitmessungen gelten als geeignete Methode [101] in der Erfassung der RMSSD; in der statistischen Auswertung verdecken Gruppenanalysen aber womöglich individuelle Beeinträchtigungen und Verbesserungen bei diesem autonomen Parameter, der auch in altersgleichen Kontrollgruppen hohe Varianzen zeigt [237]. Diesen Umständen sollten künftige Forschungsprojekte gerecht werden.

### **Hypothesenprüfung:**

**H0<sub>7</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterspezifische Wirksamkeit auf die parasympathische kardiale Aktivität. Beide Gruppen zeigen Werte im Normbereich ohne Veränderungen über den Behandlungszeitraum.

## **4.6.2 Elektrodermale autonome Aktivität**

### **Ergebnisse**

Weder in Ruhe noch während der Anpassung an Ruhe zeigten sich im Parameter meanEDA Veränderungen nach der PKB oder signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen (Tabelle 8, Abbildung 12). Sowohl bei Männern (Ruhe vor Orthostase:  $p=.937$ ,  $d=-.03$ ; Anpassung an Ruhe nach Orthostase:  $p=.260$ ,  $d=-.43$ ) als auch bei Frauen (Ruhe vor Orthostase:  $p=.717$ ,  $d=-.38$ ; Anpassung an Ruhe nach Orthostase:  $p=.158$ ,  $d=-.38$ ) trat keine signifikante Veränderung der meanEDA nach der PKB auf. Ebenso waren keine Zusammenhänge mit dem Alter, Body Mass Index, der Erkrankungsdauer, Einnahme antihypertensiver Medikamente oder vorhandenen kardiovaskulären Erkrankungen zu beobachten.

Die Werte der Liegephasen (Ruhe vor Orthostase versus Anpassung an Ruhe nach Orthostase) zeigten sich in der Frauengruppe vergleichbar (vor PKB:  $p=.638$ ,  $d=-.16$ ; nach PKB:  $d=.285$ ,  $d=-.09$ ). Bei Männern trat im Vergleich zur Ruhemessung eine signifikant höhere meanEDA während der Anpassung an Ruhe auf (vor PKB:  $d=.003^{**}$ ,  $d=.11$ ; nach PKB:  $d=.028^*$ ,  $d=.22$ ).

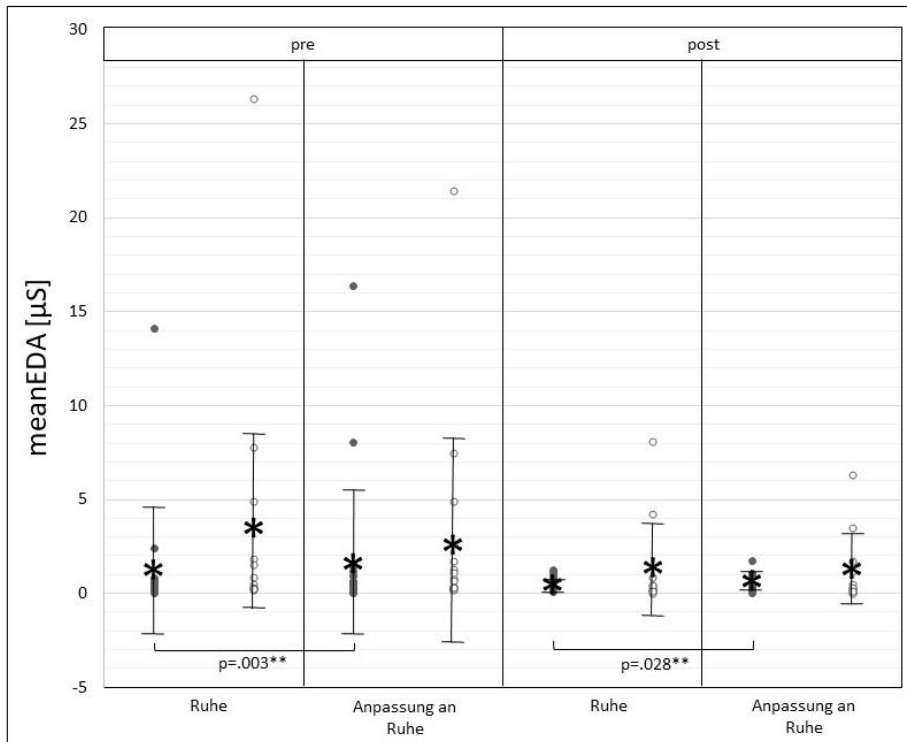


Abbildung 12: *meanEDA während Ruhe und Anpassung an Ruhe in Rückenlage; vor (pre) und nach (post) PKB; vertikale Linien mit Asterisk: Mittelwerte mit Standardabweichung; horizontale Klammern: signifikante Unterschiede; Männer: dunkle Kreise, Frauen: helle Kreise*

## Diskussion

In keiner der Geschlechtergruppen konnte eine signifikante Veränderung der meanEDA nach der PKB beobachtet werden. Die Intervention schien keinen Einfluss zu haben. Die Sensitivität des Parameters gegenüber unkontrollierbaren Faktoren wie z.B. die Beeinflussung aus Prozessen der Amygdala, die geringere Leitfähigkeit gealterter Haut, intersubjektive anatomische Differenzen, sowie weitere inter- und intraindividuelle Varianzen könnten entsprechende Beobachtungen gestört haben [31] [62] [32].

Auch, wenn autonome Prozesse unterschiedlicher Körpersysteme aufgrund aufgaben- und organspezifischer Aktivierung [118] [117] nicht zwangsläufig miteinander korrelieren, war die meanEDA angesichts fehlender sympathischer kardialer Parameter angedacht ggf. Rückschlüsse auf die Regulation von Herzfrequenz und Blutdruck zu erlauben. Eine Senkung der meanEDA in Ruhe und während der Anpassung an Ruhe hätte als situationsangepasst regulierter Sympathikotonus interpretiert werden können, von dem aus ggf. Parallelen zu kardialen Adaptionen zu beobachten wären. Die PKB zeigte jedoch keine mit dem gewählten Messverfahren greifbaren Veränderungen der meanEDA. Auch verhielt die meanEDA sich nicht in Einklang mit den Veränderungen kardiovaskulärer Parameter bei Frauen (Senkung von HF und BP während der Anpassung an Ruhe). Diese sind demnach entweder nicht auf eine verbesserte sympathische Regulation zurückzuführen oder scheinen zumindest nicht in Zusammenhang mit elektrodermalen Regulation zu stehen. Grundsätzlich ist eine Korrelation kardialer und

elektrodermalen Parameter nicht auszuschließen (z.B. EDA und Troponin) [23] – für die meanEDA konnte jedoch keine parallele Entwicklung mit der Herzfrequenz und dem Blutdruck beobachtet werden.

Aufgrund hoher Varianzen und fehlender Vergleichsdaten konnte nicht beurteilt werden, ob die gemessenen meanEDA-Werte einen Krankheitswert darstellen. Im Gegensatz zu Frauen, die während der Anpassung an Ruhe zunächst signifikant erhöhte Werte in HF und BP im Vergleich zur Ruhemessung zeigten, war bei Männern die meanEDA signifikant erhöht. Dies könnte entweder für eine persistierend gestörte sympathische Regulation sprechen, die sich nicht durch die PKB beheben ließ oder aber ein thermoregulatorisches Artefakt darstellen. 78% aller PD-Patient:innen berichten von Symptomen thermoregulatorischer Dysfunktion [240]. Hyperhidrose ist eine der häufigsten thermoregulatorischen Störungen bei PD und gilt als klinischer Marker für sympathische Dysautonomie, einhergehend mit schlechterer Lebensqualität, sowie stärkeren Angst- und Depressionsstörungen [248] [202]. Diese Symptome, sowie subjektiv angegebene thermoregulatorische Funktionsstörungen bei PD insgesamt sind aber üblicherweise häufiger bei Frauen zu finden [240], und auch in dieser Kohorte zeigte sich im SCOPA-AUT-Fragebogen eine höhere Symptomschwere in Bereich der Thermoregulation bei Frauen (4.4.2 Autonome Dysfunktion). Da die meanEDA eher langsamere Veränderungen in der sympathischen Innervation abbildet [202] und ihre Messung zusätzlich durch physiologische thermoregulatorische Prozesse gestört sein kann [31] [32], geht die beobachtete erhöhte Hautleitfähigkeit bei Männern während der Anpassung an Ruhe womöglich auf eine Stauung von Schweiß unter dem Handgelenkssensor zurück, welche wiederum keinen Krankheitswert darstellen muss, sondern ggf. eine verzögert sichtbare, thermoregulatorische Reaktion auf die vorangegangene Beanspruchung während der Orthostase abbildet.

Obwohl externe Faktoren wie Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Tageszeit, Medikamenteneinnahme, und der Konsum von Stimulanzien intraindividuell standardisiert wurden, erschwerten die hohe Störanfälligkeit der meanEDA, hohe interindividuelle Varianzen und fehlende Vergleichsdaten eine Dateninterpretation. Trotz angedeuteter Veränderungen der Gruppenmittelwerte zeigte die PKB keinen signifikanten Einfluss auf die elektrodermale Hautleitfähigkeit oder Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen. Von einer geschlechterdifferenzierten Antwort auf die PKB kann demnach nicht ausgegangen werden.

### **Hypothesenprüfung:**

**H0<sub>g</sub>:** Die PKB zeigt keine geschlechterspezifische Wirksamkeit auf die sympathische elektrodermale Aktivität. In keiner Gruppe traten signifikante Veränderungen nach der PKB auf. Die ausschließlich in der Männergruppe erhöhte meanEDA während der Anpassung an Ruhe konnte nicht verändert werden und stellt wahrscheinlich ein Artefakt dar.

## 4.7 Zielgröße: Autonome Kontrolle (multimodal)<sup>4</sup>

### Ergebnisse

**Gemischtgeschlechtliche Gruppe:** Sowohl vor der PKB (von 0,31 auf 0,37) als auch nach der PKB (von 0,51 auf 0,87) zeigte sich nach der Orthostase ein Anstieg der multimodalen Interaktion (TMI), also der über drei Modalitätspaare gemittelten Gesamtkorrelation (EDA-TEMP, EDA-HR, HR-TEMP; siehe Abbildung 13) in der geschlechtergemischten Gesamtgruppe (n=37; 22 Männer, 15 Frauen). Die TMI stellt dabei keinen Mittelwert gegenläufiger bimodaler Korrelationen dar, sondern reflektiert eine Zunahme in der Mehrheit aller Modalitätspaare, hier exemplarisch dargestellt anhand der bimodalen Interaktion zwischen EDA und Herzfrequenz (Abbildung 14).

**Geschlechtergetrennte Gruppen:** In der Gruppe der Männer (n=16) zeigte sich eine Veränderung der TMI zwischen vor zu nach Orthostase von 0,33 zu 0,26 vor der PKB, sowie von 0,63 zu 0,82 nach der PKB (Abbildung 16). In der Gruppe der Frauen (n=10) zeigte sich eine Veränderung der TMI zwischen vor zu nach Orthostase von 0,42 zu 0,8 vor der PKB, sowie von 0,2 zu 0,62 nach der PKB (Abbildung 15).

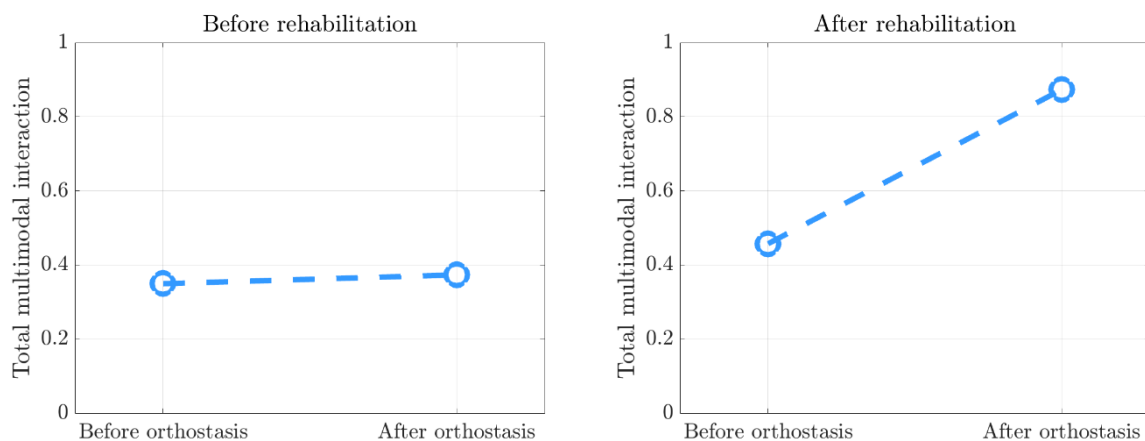


Abbildung 13: *Total Multimodal Interaction in all patients; in der geschlechtergemischten Gruppe; Interaktionskoeffizient, gemittelt über alle drei Modalitätspaare (EDA-HR, HR-TEMP, and EDA-TEMP), in Rückenlage vor und nach Orthostase; sowohl vor als auch nach PKB (before rehabilitation / after rehabilitation)*

<sup>4</sup> Die Ergebnisdarstellung, sowie Erstellung einiger Abbildungen dieses Kapitels wurden von Dr. Tanuj Hasija und Maurice Kuschel beigetragen. Dr. Rasmus Jakobsmeier und Prof. Dr. Dr. Claus Reinsberger haben Inhalte zur Diskussion beigetragen.



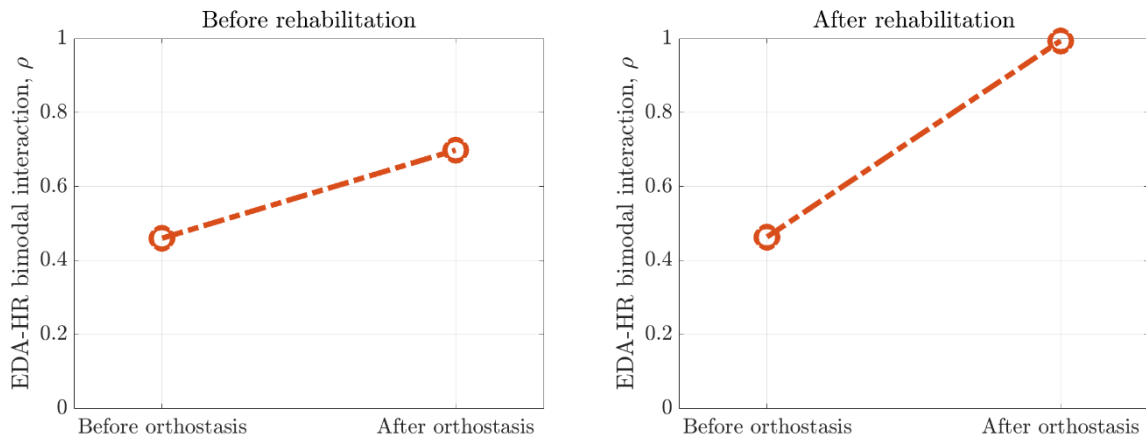


Abbildung 14: Exemplarische Darstellung einer bimodalen Korrelation zwischen EDA und Hauttemperatur, die der total modal interaction zugrunde liegt; alle drei bimodalen Korrelationspaare zeigten höhere Korrelationen zwischen vor zu nach der Orthostase (sowohl vor als auch nach der PKB); dargestellt für die geschlechtergemischte Gruppe;  $\rho$ : rho

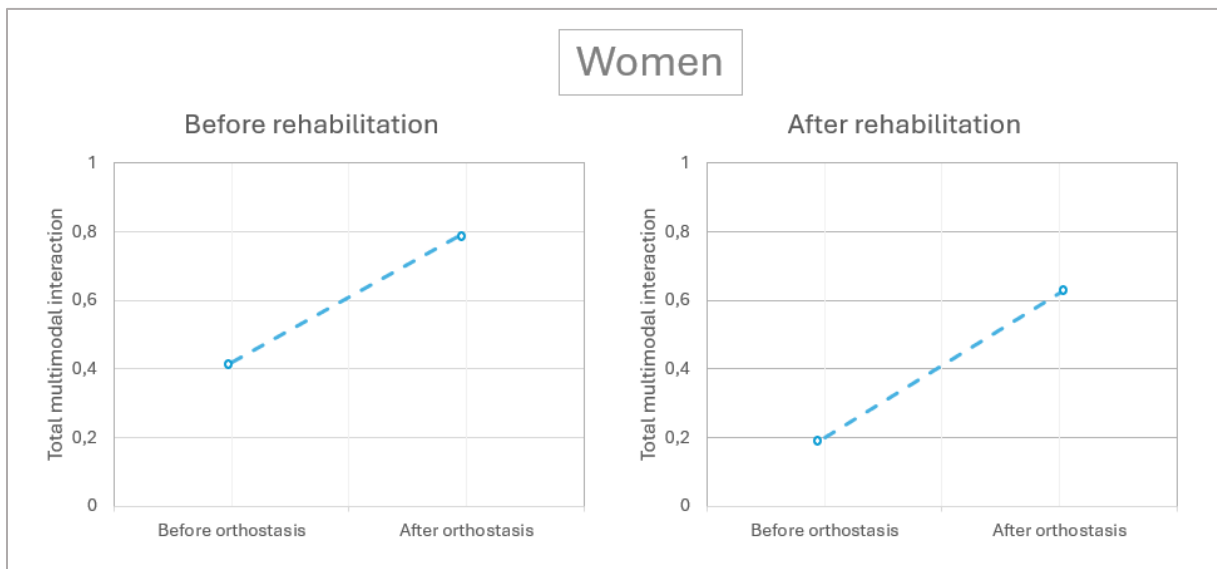


Abbildung 15: Total Multimodal Interaction in women; in der Frauengruppe; Interaktionskoeffizient, gemittelt über alle drei Modalitätspaare (EDA-HR, HR-TEMP, and EDA-TEMP), in Rückenlage vor und nach Orthostase; sowohl vor als auch nach PKB

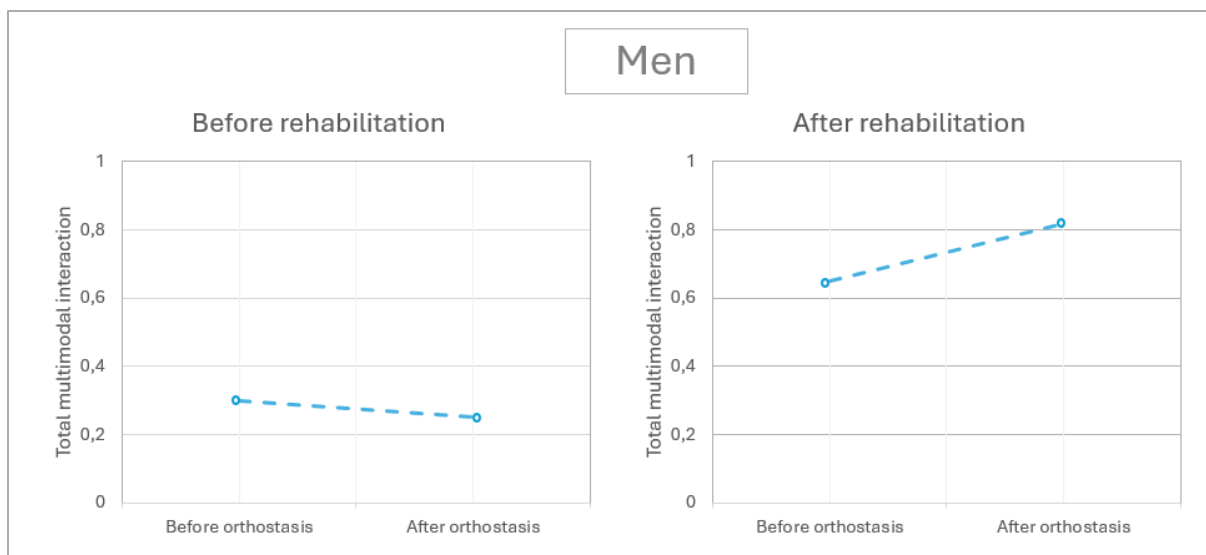


Abbildung 16: **Total Multimodal Interaction in men**; in der Männergruppe; Interaktionskoeffizient, gemittelt über alle drei Modalitätspaare (EDA-HR, HR-TEMP, and EDA-TEMP), in Rückenlage vor und nach Orthostase; sowohl vor als auch nach PKB

## Diskussion

Angelehnt an Vieluf et al. [252] [251] [253] wurden drei autonom regulierte Parameter (Herzfrequenz, Hautleitfähigkeit, Hauttemperatur) in PCA-CCA-Analysen auf lineare Zusammenhänge geprüft. Dabei wurden Rückenlagen vor und nach einer fünfminütigen orthostatischen Beanspruchung, sowie vor und nach der PKB zueinander betrachtet.

Die multimodale Interaktion wurde als Mittelwert der bimodalen Metriken für die Paare EDA-HR, HR-TEMP und EDA-TEMP berechnet. Jede bimodale Metrik spiegelt die Stärke der linearen Interaktion zwischen zwei autonomen Signalen wider. Höhere Werte deuten auf eine größere Informationsüberlappung und potenziell stärkere Koordination zwischen den Modalitäten hin.

Die Zunahme der Gesamtinteraktion TMI zwischen vor zu nach Orthostase lässt vermuten, dass trotz zunehmender Beeinträchtigung in allen drei Körpersystemen (Temperatur-, Herzfrequenz-, Schweißregulation) eine Reaktivität des ANS auf externe Stressoren (hier Orthostase) bestehen bleibt. Die geringe Zunahme von 0,06 Punkten (=19,4%) im Korrelationswert kann bereits substantiell sein, wenn sie systematisch über alle Patient:innen und Parameter hinweg auftritt, es ist jedoch nicht zwangsläufig eine physiologische Bedeutsamkeit abzuleiten. Auch wenn in Rückenlagen eine koordinierte Senkung sympathischer und Steigerung parasymphischer Aktivitäten im ANS angenommen werden könnte, ist diese in einem Krankheitsbild mit einhergehender autonomer Dysfunktion nicht vorauszusetzen. Da auch in Gesunden ein Anstieg in der TMI durch körperliche Beanspruchung auftritt [251], scheint es sich bei gesteigerter TMI nach Orthostase in den getesteten PD-Patient:innen um eine physiologische Reaktion zu handeln.

Dieser wahrscheinlich physiologische Anstieg der TMI nach Orthostase wird nach der PKB stärker. Die deutliche Zunahme der TMI nach der PKB lässt annehmen, dass das ANS von PD-Patient:innen in der

Lage ist auf einen therapeutischen Reiz zu reagieren. Dies mag je nach Krankheitsstadium unterschiedlich stark der Fall sein. Im Gegensatz zu den oben durchgeführten unimodalen Analysen von RMSSD und meanEDA, welche nicht auf eine Beeinflussung autonomer Parameter durch die PKB schließen ließen, zeigt die multimodale Analyse Hinweise darauf, dass autonome Prozesse therapeutisch beeinflussbar scheinen. Ein möglicher therapeutischer Effekt könnte in einer verbesserten Koordination autonomer Prozesse untereinander, bzw. verbesserten zentralautonomen Integration liegen, die eine schnellere oder passendere Adaption an Regulationsansprüche zur Folge hat. Dies wirft zwei Überlegungen auf:

- 1) Welchen therapeutischen Wert eine höhere TMI tatsächlich aufweist, bleibt spekulativ. Niedrige TMI könnte für eine weniger koordinierte autonome Reaktion oder große Variabilität zwischen den Patient:innen sprechen, während eine höhere TMI nach der PKB ggf. eine in vielen Individuen auftretende Fähigkeit reflektiert Homöostase nach einem Stressor (durch zentral koordinierte Aktivierung mehrerer Körpersysteme) wiederzuerlangen. Diese Theorie widerspricht jedoch der Annahme einer aufgaben- und organsystemspezifischen Regulation [118] [117]. So könnten geringe Korrelationen aus nicht-verwandten Organsystemen auch ohne pathologischen Wert sein, während eine hohe Korrelation einem Alles-oder-Nichts-Prinzip folgend einen der wenigen Kompensationsmechanismen darstellt, den das PD-betroffene ANS zur Regulation nutzen kann. PD geht mit zentralen und peripheren Lewy-Körper-Läsionen einher [264] [167] [34] [90] [46] und es ist häufig unklar, auf welche davon AFS stärker zurückgehen [136] [224]. Das Auftreten von Lewy-Body-Ablagerungen in peripheren enterischen, kardialen und kutanen Strukturen spricht für eine aus der Peripherie in das zentrale Nervensystem aufsteigende Krankheitsprogression [224]. Solange zentrale Regulationsmechanismen vorhanden sind, könnte hypothetisiert werden, dass diese ggf. periphere Beeinträchtigungen kompensieren.
- 2) Angenommen, eine höhere TMI zeigt tatsächlich eine verbesserte zentralautonome Integration an, kann damit noch kein direkter Zusammenhang mit der Entwicklung anderer Zielgrößen dieser Studie vorausgesetzt werden. Zukünftig untersucht werden könnte deshalb, ob die signifikanten Verbesserungen in den angewandten Fragebögen (Schlaf und subjektive AFS) oder in kardiovaskulären Parametern bei Frauen über ein theoretisches Konstrukt hinweg mit den gestiegenen multimodalen Korrelationen in Zusammenhang stehen.

Der gleichzeitige Anstieg von Korrelationen in der Mehrheit der bimodalen Paare gibt einen ersten Hinweis auf Homogenität innerhalb der geschlechtergemischten Gruppe. In bimodalen Paaren ist nicht unbedingt von einem physiologischen Zusammenhang der Parameter auf peripherer Ebene auszugehen, eher aber von einer zentralen Bedeutsamkeit. Ähneln sich die Werte bimodaler

Korrelationen also in einer gemischten Gruppe, spräche das für die Vermutung geringer Heterogenität zwischen den Patient:innen in der zentralen Regulation – und damit ggf. auch für einen geschlechterunabhängigen Therapieeffekt. In der nach Geschlecht getrennten Betrachtung der TMI ließ sich dies jedoch nicht eindeutig bestätigen. Während bei Frauen an beiden Messzeitpunkten ein Anstieg der TMI nach der orthostatischen Beanspruchung auftrat, zeigten Männer dies ausschließlich nach der PKB. Zudem präsentierten Männer nach der PKB insgesamt deutlich höhere Werte, während die der Frauen absanken. Ob es sich hierbei um eine Reflektion geschlechterdifferenter Krankheits- und Kompensationsmechanismen handelt [42], bzw. welcher physiologische oder pathologische Wert dem zugemessen werden kann, bleibt spekulativ. Da nur eine geringe Anzahl an Frauen in die PCA-CCA-Analysen involviert waren, sollten entsprechende Annahmen und Überlegungen zudem mit größter Vorsicht gemacht werden. An dieser Stelle besteht zunächst nicht mehr als ein Hinweis auf unterschiedliche Entwicklungen in den Gruppen, welche eine geschlechtergetrennte Analyse autonomer Parameter erneut befürworten. Beobachtete Geschlechterunterschiede in anderen Parametern (z.B. HR, BP) unterstützen dies.

In der vorliegenden Pilotstudie hat sich das Vorgehen (Daten eines Handgelenkssensors in Kombination mit PCA-CCA-Analysen) als anwendbar erwiesen, um in PD-Patient:innen kurzfristige Reaktionen auf orthostatische Beanspruchung und mittelfristige Adaptionen an eine therapeutische Maßnahme sichtbar zu machen. Dieses Vorgehen erscheint damit grundsätzlich geeignet Geschlechterdifferenzen zukünftig in größeren Gruppen zu untersuchen, wenngleich die Bedeutung potenzieller Unterschiede in der TMI noch unklar ist.

### **Hypothesenprüfung:**

**H7:** Orthostatische Beanspruchung verändert die Korrelation zwischen peripheren autonomen Parametern. In einer geschlechtergemischten Gruppe zeigte sich ein geringer Anstieg der TMI, dessen physiologische Bedeutsamkeit zu diskutieren bleibt. Eine nach Geschlecht getrennte Analyse in größeren Kohorten steht noch aus.

**H8:** Die PKB bewirkt eine veränderte Korrelation zwischen peripheren autonomen Parametern nach Provokation durch Orthostasebeanspruchung. In einer geschlechtergemischten Gruppe fiel der Anstieg der TMI nach Orthostase deutlich höher aus als vor der PKB. Eine nach Geschlecht getrennte Analyse in größeren Kohorten steht noch aus.

## 4.8 Nicht publizierte Ergebnisse

In der vorliegenden Dissertationsschrift konnten nicht alle im Studiendesign angedachten Ergebnisse ausgewertet werden. Diese werden nachfolgend kurz umrissen, um damit Anhaltspunkte für Folgestudien zu geben.

### 4.8.1 Schlaf

Durch die Erfassung der Alltagsmotorik, subjektiv beurteilter Symptome, klinischer kardiovaskulärer Goldstandards plus Parametern der autonomen Kontrolle in Ruhe, unter Orthostase und während der Anpassung an Ruhe sollte erreicht werden PD und die mit der Erkrankung einhergehenden Funktionsstörungen aus möglichst vielfältiger Perspektive zu erfassen. Dazu gehörte im Studiendesign auch die Messung von Herzfrequenz, RMSSD und meanEDA im Schlaf. Etwa 60 bis 90 Prozent der Patient:innen mit primärem Parkinson-Syndrom sind im Verlauf der Erkrankung von Schlafstörungen betroffen [222] und die Schwere der Erkrankung korreliert mit Aspekten der nächtlichen Herzfrequenzvariabilität [186]. Beispielsweise besteht eine abgeschwächte Aktivität im Frequenzspektrum der VLF- und LF-Bänder während REM-Phasen im Vergleich zu Kontrollpersonen [222].

Bei der Erstellung des Studiendesigns wurde bedacht, dass Tremores zwar nachts geringer ausfallen können, eine ggf. in der zweiten Nachthälfte einsetzende medikamentöse off-Phase jedoch zu Nykturie, muskulären Verspannungen, Thermoregulationsstörungen und Lagerungsschwierigkeiten führen könnte, was erstens u.U. keine Schlafmessung mehr darstellen würde und zweitens die Messgüte des Handgelenksensors beeinträchtigen könnte. Um nächtliche Störungen (z.B. Wachphasen, Schmerz, Toilettengänge) zu erfassen, wurde ein an der PDSS-2-Skala und am Pittsburgh Schlafindex orientierter Fragebogen konstruiert, der nach jeder Nacht ausgefüllt wurde. In der Studiendurchführung zeigten sich die antizipierten Störungen dann als wenig relevant. Stattdessen stellten sich die Nachtmessungen als zu kompliziert für die selbständige Durchführung heraus, so dass nur wenige auswertbare Datensätze aufgezeichnet wurden, die in Summe keine gruppenstatistische Auswertung zuließen. Die Bedienung des Sensors erfordert trotz intensiver Instruktion feinmotorische Fertigkeiten, die ein Großteil der Patient:innen (z.B. ohne visuelle Rückmeldung auf einem Display) nicht erbringen konnte.

### 4.8.2 Messzeitpunkte

Das Studiendesign sah die Auswertung eines Follow-Up-Messzeitpunktes sowie eines Zwischenstandes nach zwei Wochen Behandlungsdauer vor.

Die zusätzliche Auswertung eines Zwischenstandes nach zwei Wochen erfolgte aus Zeitgründen nicht – die Daten liegen jedoch vor. Stattdessen wurde ausschließlich der letzte Messzeitpunkt nach Abschluss der PKB priorisiert, da er trotz individueller Behandlungsdauer standardisiert die Empfehlung der

behandelnden Neurolog:innen abbildet und somit einen vergleichbaren Zeitpunkt zwischen den Patient:innen darstellt. Ein Vergleich zwischen dem Zustand nach zwei Wochen mit dem Zustand bei Beendigung der PKB könnte Rückschlüsse auf eine optimale Behandlungsdauer zulassen.

Follow-Up-Messungen im Kontext von Interventionsstudien mit PD-Patient:innen sind selten [4] und sollten Teil der vorliegenden Studie sein. Die logistischen Einschränkungen während der Sars-CoV-2-Pandemie, das große Einzugsgebiet der Kliniken und die zum Teil stark ausgeprägten psychologischen Begleiterkrankungen der Patient:innen schlossen eine Follow-Up-Messung sowohl im klinischen als auch häuslichen Umfeld aus. Zu einem telefonischen / schriftlichen Follow-Up-Interview meldeten sich nur circa die Hälfte aller Proband:innen zurück. Deren Ergebnisse lassen auf weitere Geschlechterunterschiede, z.B. in der subjektiven Wahrnehmung autonomer Symptome, schließen. Innerhalb dieser kleinen Gruppe deutete sich an, dass Männer auch drei bis sechs Monate nach Beendigung der PKB signifikant verbesserte Werte im SCOPA-AUT-Fragebogen beibehielten ( $p=.005^{**}$ ; Follow-Up im Vergleich zu vor der PKB), während die Punktzahl der Frauen nach der PKB wieder signifikant absank ( $p=.008^{**}$ ; Vergleich zwischen Ende der PKB und Follow-Up). Sollten sich diese Ergebnisse als valide herausstellen, kann geschlussfolgert werden, dass Männer nicht nur während der PKB stärkere Verbesserungen in subjektiv beurteilten autonomen Funktionsstörungen zeigen, sondern diese auch über den Behandlungszeitraum länger halten können als Frauen. Da die Verschlechterung zum Follow-Up-Zeitpunkt bei Frauen so stark ausfiel, dass sie als statistischer Unterschied in der Gesamtgruppe auftrat ( $p=.041^*$ ; ohne dass Männer sich signifikant verschlechterten), kann an dieser Stelle noch einmal die Notwendigkeit geschlechtersensibler Analysen betont werden.

#### **4.8.3 Körperliche Aktivität im Follow-Up**

Da das Follow-Up-Design auf eine ausschließlich schriftliche / telefonische Befragung reduziert wurde und damit keine Wiederholung der motorischen Testungen möglich war, sollte die körperliche Aktivität der Patient:innen mehrere Monate nach der PKB spontan mithilfe des IPAQ-Fragebogens (International Physical Activity Questionnaire) erfasst werden. Dieser erfragt verschiedene Bewegungszeiträume und -intensitäten sowie Sitzzeiten im Alltag, um daraus ein Aktivitätsniveau (angegeben in metabolischen Einheiten und Kilokalorien) zu berechnen. Da die Kurzfassung des IPAQ körperliche Aktivität im Durchschnitt um bis zu 84% überschätzt, kann er allerdings nicht als valides Assessment Tool angenommen werden [142].

In der Follow-Up-Befragung wurde mit diesem Tool eine durchschnittliche Sitzzeit von 56 Stunden pro Woche, sowie ein über den Grundumsatz hinausgehender Energieverbrauch von 6.146 Kilokalorien (4.395 MET-min/Woche) bei Männern und 5.149 Kilokalorien (3.768 MET-min/Woche) bei Frauen ermittelt. Aufgrund der geringen Teilnehmendenzahl in der Follow-Up-Befragung, unvollständiger

Angaben in den Fragebögen und der geringen Validität des Tools konnten keine verlässlichen Aussagen über das Aktivitätsniveau mehrere Monate nach der PKB getroffen werden.

Grundsätzlich könnten Angaben zum Aktivitätsniveau aber in der Interpretation von Ergebnissen aus Interventionsstudien unterstützend sein, denn körperliche Aktivität steht bei PD in Zusammenhang mit dem Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, der Krankheitsprognose und der Schwere von Komplikationen [208]. Da insbesondere Ältere und Frauen anfällig für Inaktivität und daraus entstehende Komplikationen sind [147], erscheint die Erhebung des Aktivitätsniveaus auch in geschlechtersensiblen Untersuchungen von Relevanz.

#### 4.8.4 Body Mass Index

Über den Krankheitsverlauf, oft bereits in der Prodromalphase der Erkrankung, zeigt circa die Hälfte aller PD-Patient:innen einen Gewichtsverlust, der u.a. mit der Einnahme dopaminergere Medikamente, steigendem Alter und der Schwere von motorischen Symptomen assoziiert ist [44]. Eine engmaschige Überwachung des Gewichts erscheint ab Krankheitsbeginn (möglichst vor Beginn pharmakologischer Behandlung) relevant [46]. Insbesondere bei Männern mit PD ist das Körpergewicht von Bedeutung – bei ihnen steigt das Mortalitätsrisiko mit sinkendem BMI unter den Normbereich ( $<18,5\text{kg/m}^2$ ) [189].

Um den möglichen Einfluss des BMI auf motorische und nicht-motorische (insbesondere kardiovaskuläre) Zielgrößen in der vorliegenden Studie zu erfassen, wurde er zu allen Messzeitpunkten tagesaktuell berechnet. Im Mittel zeigten die Patient:innengruppen BMI-Werte, die als Übergewicht definiert sind. Die augenscheinliche Annäherung der Männer an Normalgewicht zum Ende der Behandlungszeit (post), sowie der Wideranstieg in der Follow-Up-Messung (FU; erhoben an 50% der Proband:innen) fielen nicht signifikant aus (Abbildung 17). In Korrelations- und Regressionsanalysen wurden keine Zusammenhänge zwischen dem BMI mit motorischen und nicht-motorischen Zielgrößen sichtbar. Aufgrund der Ungenauigkeiten des BMI gegenüber Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter und Ethnie [115] eignen sich in Folgestudien ggf. eher Messungen des Gewichts oder der Körperzusammensetzung.

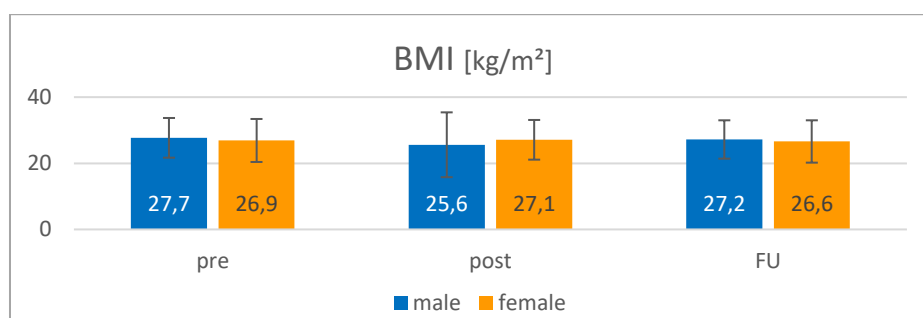


Abbildung 17: **Body-Mass-Index** erhoben über drei Messzeitpunkte (pre: vor PKB; post: nach PKB; FU: 3-6 Monate nach PKB); erhoben durch Abfrage des Körpergewichts und der Körpergröße; angezeigt sind die Bereiche Unter-, Normal- und Übergewicht bis Adipositas Grad II zwischen den Grenzen  $<18,5 - 39,9\text{kg/m}^2$ ; male: Männer, female: Frauen

#### **4.8.6 Therapieteilnahme**

Die PKB ist eine individualisierte Behandlungsmaßnahme, bei welcher Patient:innen einen auf ihre Bedürfnisse abgestimmten Therapieplan mit individualisierten Häufigkeiten, Dauern und Intensitäten erhalten. Um einen möglicherweise geschlechterspezifischen Effekt der PKB auf die erhobenen Zielgrößen besser diskutieren zu können, sollte eine Gegenüberstellung der von Männern und Frauen absolvierten Therapieeinheiten erfolgen. Logistische Schwierigkeiten erlaubten jedoch nur eine Teilauswertung von insgesamt 15 Patient:innen (9 männlich, 6 weiblich). Unter den Frauen waren die vier häufigsten Anwendungen Physiotherapie, Ergotherapie, Gleichgewichtstraining und Gehschule. In der Männergruppe wurden am häufigsten Ergotherapie, Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie und Ganglabor in absteigender Reihenfolge absolviert. Aufgrund fehlender Daten wurden diese Angaben nicht in die Ergebnisdiskussion einbezogen. Folgestudien sollten jedoch beachten, dass die reine Häufigkeitsnennung aufgrund individualisierter Durchführung (Frequenz, Inhalte, Umfang, u.ä.) wahrscheinlich keinen wesentlichen Mehrwert bietet.

#### **4.8.7 Therapieerfolg**

Nach Beendigung der PKB beurteilten die Patient:innen auf einem eigens entworfenen Fragebogen, wie regelmäßig sie an den angebotenen Maßnahmen teilnahmen, ob sie motiviert waren, Spaß empfanden, die Sinnhaftigkeit der Maßnahmen verstanden und ob sie spürbare Verbesserungen in motorischen und nicht-motorischen Symptomen wahrnahmen (Anhang 5).

Die Erfassung subjektiv wahrgenommener Veränderungen diente dazu Erfolge / Symptome festzuhalten, die nicht über die anderen Assessment-Tools erfasst wurden, aber ggf. trotzdem von Bedeutung sind. Die Erfassung der Teilnahmehäufigkeit sollte sicherstellen, dass ausschließlich Datensätze ausgewertet werden, die den Kriterien der PKB entsprechen. Die subjektive Bewertung von Motivation, Spaß und Sinnhaftigkeit wurde festgehalten, da neben dem Einfluss physiologischer Faktoren auf z.B. motorisches Lernen ebenso die Beteiligung motivationaler und psychologischer Faktoren diskutiert wird [268]. Diese standen zwar nicht im Fokus der vorliegenden Arbeit, hätten aber bei Bedarf die Interpretation der untersuchten Zielgrößen unterstützen können.

Geschlechterunabhängig berichteten 83% der Patient:innen retrospektiv von Spaß an der Intervention, 74% nahmen vollständig daran teil, 86% waren durchweg motiviert und 76% war die Sinnhaftigkeit jeder Anwendung stets bewusst. Fast dreiviertel aller Proband:innen beschrieben in der offenen Fragestellung eine Verbesserung von motorischen und nicht-motorischen Symptomen nach der PKB. Gehgeschwindigkeit, Ausdauer und Allgemeinbefinden wurden als verbessert wahrgenommen; Gelenk- und Muskelschmerzen als unverändert. Weitere verbesserte nicht-motorische Symptome wurden in nur sieben Fällen genannt (Männer: Urininkontinenz, sexuelle Dysfunktion, Fatigue; Frauen: Konstipation; beide: depressive Verstimmungen).



Die insgesamt positive Bewertung ist möglicherweise auf den Umstand zurückzuführen, dass die Inhalte der PKB in großen Teilen die 15 wirksamsten Schlüsselkomponenten des Patient:innen-Selbstmanagements [13] ansprechen. Da sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigten, wurden diese Angaben zwar als Zahlen veröffentlicht [230], jedoch nicht tiefer ausgewertet und / oder in die Interpretation der anderen Zielgrößen einbezogen.

#### **4.8.8 Erhebung der Liegendhypertonie**

Während der Anpassung an Ruhe in Rückenlage wurde der systolische Blutdruck über die ersten fünf Minuten des Liegens nach Orthostase gemittelt. Definitorisch konnte nicht der Grenzwert von 140mmHg herangezogen, um Hypertonie zu klassifizieren. Dabei handelt es sich um einen allgemeingültigen Grenzwert basierend auf Blutdruckmessungen in medizinischer, nicht-häuslicher Umgebung [47] [69]; bzw. um den Grenzwert zur Bestimmung von Liegendhypertonie, die als systolischer Blutdruck >140mmHg nach mindestens fünfminütiger Liegezeit definiert ist [74]. Für Mittelwerte aus einem Anpassungszeitraum an Ruhe existieren keine geltenden Grenzwerte zur Bestimmung von Hypertonie.

Die Analyse der Durchschnittswerte während der fünfminütigen Anpassung an Ruhe war angedacht potenziell hypertone Werte zu erfassen, die nicht ausschließlich durch Liegendhypertonie bedingt sind. Die Mittelung des BP über einen Zeitraum schwächt punktuelle Blutdruckspitzen (z.B. in der ersten Minute der Rückenlage) rechnerisch zwar ab, erfasst aber womöglich ein breiteres Spektrum hypertoner Störungen und damit ggf. eine potentielle Gefährdung der Patient:innen über die reine Liegendhypertonie hinaus. Zudem sollte durch das Vorgehen eine Synchronisierung des Analysefensters von Parametern der autonomen Kontrolle gewährleistet werden, die über denselben Zeitraum erhoben wurden. Die Messung von Durchschnittswerten über einen definierten Anpassungszeitraum erschien somit für das Krankheitsbild Parkinson sowie die Fragestellung der Studie geeigneter.

Eine retrospektive Auswertung ergab, dass keine der getesteten Gruppen per Definition eine Liegendhypertonie (systolischer BP >140mmHg nach mindestens fünfminütiger Liegezeit) aufwies (Tabelle 11).

Liegendhypertonie [systolischer Blutdruck; mmHg]					
		Gesamtstichprobe	Männer	Frauen	Geschlechterdifferenz
Blutdruck nach 5min Rückenlage (nach orthostatischer Beanspruchung)	Pre (mean ± SD)	131,3 ± 31,4	128,6 ± 18,7	134,8 ± 43,0	p=,106; d=,19
	Post (mean ± SD)	135,7 ± 26,9	136,4 ± 24,1	134,8 ± 31,4	p=,889; d=-,058
	pre-post-Differenz	p=,577	p=,737	p=,116	
	Cohen's d	d=,149	d=,369	d=0	
Blutdruck nach 10 Minuten Ruhe in Rückenlage (ohne vorherige Beanspruchung)	Pre (mean ± SD)	126,2 ± 19,7	123,4 ± 13,6	129,9 ± 25,5	p=,288; d=-,331
	Post (mean ± SD)	128,5 ± 20,3	126,9 ± 17,9	130,4 ± 23,5	p=,619; d=-,18
	pre-post-Differenz	p=,719	p=,979	p=,754	
	Cohen's d	d=,115	d=,224	d=,02	

Tabelle 11: **Liegendhypertonie**; systolischer Blutdruck nach zehnminütiger Rückenlage in Ruhe und nach fünfminütiger Rückenlage während der Anpassung an Ruhe; vor (pre) und nach (post) der PKB; mean ± SD: Mittelwert und Standardabweichung; Cohen's d: Effektgröße (<0,2: kein Effekt; 0,2-0,5: geringer Effekt; 0,5-0,8: moderater Effekt; ≥0,8: starker Effekt); Signifikanzwerte der pre-post-Differenz wurden per Wilcoxon Test berechnet; Signifikanzwerte der Geschlechterunterschiede wurden per Mann-Whitney-U-Test berechnet

Inwiefern das Ausbleiben von Liegendhypertonie anhand der Definitionsgrenze von 140mmHg nach mindestens fünf Minuten mit Gefährdungsfreiheit gleichzusetzen ist, und wie valide die definitorische Grenze von 140mmHg ist, wird allerdings kontrovers diskutiert [73]. Die in der vorliegenden Studie gewählte Herangehensweise hat gezeigt, dass die Anpassungsphase an Ruhe durch Werte bis zu 200mmHg gekennzeichnet sein kann – da nur bei einem Teil der Patient:innen von einer Gefährdung durch Liegendhypertonie (nach 5 Minuten) auszugehen ist, scheinen bei anderen insbesondere zu Beginn der Rückenlage hohe Werte aufzutreten. Folgestudien könnten sich demnach der initialen Blutdruckregulation beim Wechsel von Aktivität zu Ruhe widmen; insbesondere da die Orthostase durch Blutdruckabfälle / stabile Blutdrücke gekennzeichnet ist, so dass hypertone Durchschnittswerte während der Anpassung an Ruhe wahrscheinlich nicht auf langsam sinkende systolische Werte aus dem Stehen zurückgehen; vielmehr scheint eine Blutdrucksteigerung erst in der Rückenlage aufzutreten. In der Diagnostik empfiehlt sich daher eine individualisierte Herangehensweise, um Personen mit hohen Blutdruckspitzen oder dauerhaft hypertonen Werten zu identifizieren. In wissenschaftlichen Untersuchungen bietet sich an weitere Untergruppen neben dem Geschlecht separat zu analysieren. Beispielsweise bestand während der Anpassung an Ruhe (gemessen über einen fünfminütigen Anpassungszeitraum) kein signifikanter Geschlechterunterschied im systolischen Blutdruck (vor PKB: p=,09, d=0.64; nach PKB: p=,753, d=-0.18). Betrachtet man jedoch ausschließlich hypertensive Frauen gegen hypertensive Männer, trat ein Geschlechterunterschied auf (vor PKB: p=.041\*, d=1.1; nach PKB: p=.606, d=0.03), der höhere systolische Blutdruckwerte bei Frauen zeigt.

#### 4.8.9. Erhebung der Heart Rate Recovery

Wie in der Diskussion zur Herzfrequenz während der Anpassung an Ruhe beschrieben ([4.5.1 Herzfrequenz](#)), wurde im vorliegenden Projekt bewusst auf eine standardisierte heart-rate-recovery-Auswertung verzichtet, um der Variabilität autonomer kardialer Dysfunktion bei PD gerecht zu werden.

Eine retrospektive Auswertung ergab, dass eine Betrachtung der Herzfrequenz drei Minuten nach Orthostase (Rückenlage, Anpassung an Ruhe) nach heart-rate-recovery-Protokoll vergleichbare Ergebnisse hervorbringt wie die Betrachtung der Herzfrequenz über den im Projekt gewählten fünfminütigen Zeitraum: Während Männer keine signifikanten Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten erzielten, zeigten Frauen nach Beendigung der PKB eine signifikant geringere Herzfrequenz (Tabelle 12: ), was die in der Diskussion getätigte Aussage einer verbesserten Anpassung an Ruhe von Frauen bestätigt. Darüber hinaus kann ein sinkendes Mortalitätsrisiko angenommen werden [260] [194].

Im Vergleich zur Auswertung des HF-Mittelwerts aus dem Anpassungszeitraum zeigten sich bei der heart-rate-recovery-Analyse keine signifikanten Geschlechterdifferenzen während der Anpassung an Ruhe. Die Wahl der passenden Methode zur Erfassung kardialer Dysautonomie erscheint demnach relevant in geschlechterdifferenzierten Untersuchungen.

Heart-Rate-Recovery [bpm]					
		Gesamtstichprobe	Männer	Frauen	Geschlechterdifferenz
Herzfrequenz nach drei Minuten in Rückenlage	pre (mean ± SD)	67,5 ± 12,1	65,5 ± 11,1	70,5 ± 13,0	p=,316; d=,417
	post (mean ± SD)	64,3 ± 7,1	63,9 ± 7,4	64,9 ± 7,2	p=,693; d=,055
	pre-post-Differenz	p=,125	p=,721	<b>p=,012*</b>	
	Cohen's d	d=-,311	d=-,268	d=-,509	

Tabelle 12: *Heart Rate Recovery* Herzfrequenz nach dreiminütiger Rückenlage während der Anpassung an Ruhe nach fünfminütiger Orthostase; vor (pre) und nach (post) der PKB; mean ± SD: Mittelwert und Standardabweichung; Cohen's d: Effektgröße (<0,2: kein Effekt; 0,2-0,5: geringer Effekt; 0,5-0,8: moderater Effekt; ≥0,8: starker Effekt); Signifikanzwerte der pre-post-Differenz wurden per Wilcoxon Test berechnet; Signifikanzwerte der Geschlechterunterschiede wurden per Mann-Whitney-U-Test berechnet

#### 4.8.10 Posturales Tachykardiesyndrom

Insgesamt zeigten drei Patienten während der Standphase im Schellong-Test ein posturales Tachykardiesyndrom (POTS). Dieses trat ausschließ bei Männern auf. POTS ist als internistische Begleiterkrankung bei PD bekannt [86], findet sich aber ansonsten vorrangig bei prämenopausalen Frauen (ohne PD) [11]. Das in der vorliegenden Studie ausschließliche Auftreten bei Männern mag eine zufällige Häufig in einer kleinen Proband:innengruppe darstellen, oder aber die Frage nach einer geschlechterspezifischen Regulationsstörung bei PD aufwerfen.

#### 4.8.11 Messungen in sitzender Position

Vor und nach jedem Schellong-Test wurden während einer fünfminütigen Sitzendmessung Herzfrequenz, Blutdruck, RMSSD und meanEDA erfasst. Das Studiendesign sah vor drei Unterschiedshypothesen zu überprüfen: Veränderungen der Sitzend-Werte über den Zeitraum der PKB (vor versus nach PKB), Veränderungen durch Lagewechsel (vor versus nach Schellong-Test) und Gruppenunterschiede zwischen Männern und Frauen. In keiner der drei Analysen konnten signifikante

Unterschiede errechnet werden. Im Gegensatz zu Messungen während der Anpassung an Ruhe in Rückenlage erschienen Sitzendmessungen damit als nicht sensitiv genug für die gewählten Fragestellungen [157] [239]. Der Sitzendblutdruck wurde aber wie weitere Covariablen (z.B. Alter, BMI) in Korrelationsanalysen einbezogen und zeigte dabei keine Zusammenhänge mit den anderen Zielgrößen. Es wurde u.a. geschlussfolgert, dass die Ergebnisse aus Blutdruckmessungen im Sitzen keine Rückschlüsse auf die Prävalenz von kardiovaskulären Regulationsstörungen im Stand oder in Rückenlage zulassen. Darüber hinaus kann diskutiert werden, welche Aussagekraft eine punktuelle Blutdruckmessung im Sitzen hinsichtlich eines potenziellen Krankheitswertes aufweist.

#### **4.8.12 Reproduktive Gesundheit**

Bei Frauen korreliert das Alter bei der PD-Diagnose positiv mit der Gebärfähigkeit, dem Alter während der Menopause und der Dauer der fruchtbaren Lebensspanne [95]. Da diese Faktoren dem Östrogenspiegel unterliegen und Östrogen als neuroprotektiver Faktor bei PD diskutiert wird [82], wurden Parameter der reproduktiven Gesundheit erfragt.

Insgesamt wurden 18 Frauen für die vorliegende Studie rekrutiert. Mit einem durchschnittlichen Einsetzen der Menarche im Alter von 14,2 Jahren und der Menopause im Alter von 45,6 Jahren wiesen sie eine durchschnittliche fruchtbare (ggf. östrogenreichere) Phase von 31,1 Jahren (bei Hysterektomie: 29,7 Jahre; ohne Hysterektomie: 33,5 Jahre) auf. In dieser erlebten sie durchschnittlich 1,9 Schwangerschaften und stillten 2,2 Monate lang. Insgesamt hatten sich sieben von 18 Frauen (38,9%) einer Hysterektomie unterzogen und lagen damit über dem deutschlandweiten Durchschnitt von 16,7% [204]. Hysterektomien sind je nach Durchführungsart mit einem unterschiedlich stark erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankungen, Schlaganfälle und verschiedene neurodegenerative Erkrankungen wie PD assoziiert [190]. Der Eingriff schien in der vorliegenden Kohorte jedoch keinen Einfluss auf ein vorzeitiges Auftreten von PD gehabt zu haben. Frauen mit Hysterektomie erkrankten im Alter von 69,3 Jahren (27,3 Jahre nach der Hysterektomie); Frauen ohne Hysterektomie waren 63,2 Jahre alt (17,5 Jahre nach der Menopause). Inwiefern die Krankheit ohne vorherige Hysterektomie aber überhaupt aufgetreten wäre, lässt sich retrospektiv nicht beurteilen. Ebenso sind in diese erste deskriptive Darstellung keine Einflüsse von Hormonersatztherapien inkludiert.

#### **4.8.13 Co-Faktoren aus der Anamnese**

Die Prävalenz, Schwere und Progression von PD steht in Zusammenhang mit unzähligen Faktoren wie Genetik, Exposition zu Umweltgiften, körperlicher Aktivität und dem Geschlecht. Als ein wesentlicher Aspekt für ein erhöhtes Risiko an PD zu erkranken, gilt u.a. auch chronischer Stress [103]. Im beruflichen Kontext trägt beispielsweise hoher Anforderungsdruck (z.B. Zeitdruck, psychologische und kognitive Anforderungen) zu einem erhöhten PD-Risiko bei Männer mit hohem Ausbildungsgrad bei, während

Kontroll-Aspekte (z.B. Entscheidungsfreiheit) das Risiko für Frauen mit geringerem Bildungslevel erhöhen [231]. Die Einflussfaktoren auf PD sind vielfältig und können sich theoretisch im Therapieerfolg niederschlagen. In der Anamnese wurden deshalb Faktoren wie Berufstätigkeit, körperliche Aktivität, Therapieerfahrungen, hormonelle Einflussfaktoren, sekundäre Diagnosen, Medikamenteneinnahmen sowie die Anwendung von Entspannungsmaßnahmen erfragt (Anhang 9: Übersicht der Patient:innen-Daten). Aufgrund des hohen Umfangs und der inhaltlichen Komplexität erfolgte bisher noch keine Datenauswertung. Eine entsprechende Analyse könnte jedoch eine interessante Diskussion über Zusammenhänge mit den in dieser Studie aufgedeckten Geschlechterdifferenzen eröffnen.

#### 4.8.14 Korrelationen zwischen den Zielgrößen

Die erfassten Datensätze beinhalten Potential für die Beantwortung zahlreicher weiterer Forschungsfragen. Unter anderem zeigten sich in Korrelations- und Regressionsanalysen Zusammenhänge zwischen den Zielgrößen (die aufgrund der Vielzahl an Testungen der Bonferroni-Holm-Korrektur für multiples Testen nicht standhielten):

- (1) Bei Männern bestand ein Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Schwierigkeiten in der Verbesserung des eigenständigen Gehens (Spearman Rho:  $-.49$ ,  $p=.03^*$ ). Gegebenenfalls stellt die Behandlung von Schlafstörungen bei ihnen einen wesentlichen Anhaltspunkt in der Behandlung von Gehstörungen dar. Der Einfluss von Schlaf auf motorisches Lernen ist zwar noch nicht für PD evaluiert, Interventionen mit Schlaganfallpatient:innen zeigen jedoch einen engen Zusammenhang [17] und in gesunden Proband:innen beeinträchtigt Schlafmangel die postural Kontrolle [114].
- (2) Bei Frauen wirkt ggf. eine Verknüpfung der autonomen Symptomatik mit posturaler Stabilität [182] sowie mit Schlafstörungen [249]. In einem linearen Regressionsmodell zeigte sich, dass Frauen, die gleichzeitig Schlafstörungen (PDSS-2) plus niedrige Werte im eigenständigen Gehen (FAC) aufwiesen, ein erhöhtes Risiko für autonome Funktionsstörungen (SCOPA-AUT) zeigten (vor PKB:  $R^2=.384$ ,  $p=.043^*$ ). Jede Rangverschlechterung im FAC ging mit 2.7 Punkten mehr im SCOPA-AUT einher ( $\beta=-2.704$ ; standard error=1.8;  $p=.16$ ). Jede Punktverschlechterung im PDSS-2-Fragebogen führte zu weiteren 0.5 Punkten mehr im SCOPA-AUT ( $\beta=.465$ ; standard error=.189;  $p=.029$ ). Dies könnte Abbild einer allgemein zunehmenden Krankheitsprogression sein, die sich zeitgleich auf mehrere Körperteilsysteme auswirkt, oder aber für Zusammenhänge zwischen den Parametern sprechen, die ggf. von einer kombinierten Therapie profitieren. Nach Beendigung der PKB zeigte das Modell keine Signifikanz mehr ( $R^2=.280$ ;  $p=.119$ ).
- (3) Männer zeigten höhere SCOPA-AUT-Werte (autonome Dysfunktion), wenn ihre PDSS-2-Werte (Schlafstörungen) und ihr BMI in einem linearen Regressionsmodell kombiniert wurden (vor PKB:  $R^2=.295$ ,  $p=.025^*$ ; nach PKB:  $R^2=.426$ ,  $p=.012^*$ ). Vor der PKB erhöhte jede Vorkommastelle

im BMI den SCOPA-AUT-Score um 0.4 Punkte ( $\beta=.406$ ; standard error=.349;  $p=.257$ ) plus 0.4 weitere Punkte pro Punktanstieg auf der PDSS-2-Skala ( $\beta=.441$ ; standard error=.175;  $p=.02^*$ ). Auch hier könnten therapeutische Ansätze, welche alle drei Faktoren zeitgleich targetieren, vorteilhaft sein.

- (4) Während bei Männern eine Vorhersage ihrer Verbesserungen im SCOPA-AUT-Fragebogen (autonome Dysfunktion) basierend auf ihren Ausgangswerten möglich war ( $p<.001^{***}$ , Spearman Rho  $-.663$ ), traten die Entwicklungen von Frauen unabhängig von ihren Ausgangswerten auf ( $p=.216$ , Spearman Rho  $-.327$ ). Dieser Unterschied sollte in Zusammenhang mit den geringer ausfallenden Verbesserungen autonomer Symptome im Vergleich zu Männern diskutiert werden (Kapitel 4.4.2 Autonome Dysfunktion).
- (5) Frauen erreichten durch die PKB eine verbesserte kardiovaskuläre Anpassung an Ruhe, sowie eine Verbesserung von Schlafstörungen. Da chronische Schlafstörungen kardiovaskuläre Erkrankungen fördern [100] und Frauen mit PD ein grundsätzlich höheres Mortalitätsrisiko tragen als männliche Patienten [42], lässt sich diskutieren, ob PD-Patientinnen multifaktoriell gefährdet sind bzw. ob die PKB als Maßnahme zur Senkung des Risikos kardialer Komplikationen und des damit assoziierten Mortalitätsrisikos anzusehen ist.

## 5. Limitationen und antizipierte Probleme

### 5.1 Patient:innen mit Parkinson Syndrom

Patient:innen mit Parkinson Syndrom weisen nicht nur die zum Krankheitsbild gehörigen motorischen und nicht-motorischen Symptome auf, sondern sind häufig sowohl mit parkinsonassoziierten Comorbiditäten als auch weiteren geriatrischen Erkrankungen diagnostiziert. Kognitive Einschränkungen (z.B. Demenz), affektive Störungen (z.B. Depression) und orthopädische Beschwerden (z.B. Bandscheibenprolaps), sowie der Einfluss deren medikamentöser Behandlung umreißen ein zusätzliches Maß an Komplexität in der Versorgung der Patient:innen. In klinischen Studien bildet das Vorhandensein von Multimorbidität einerseits ein realitätsnahes Bild ab, erschwert andererseits aber auch die wissenschaftliche Prüfung von therapeutischen Maßnahmen, da getestete Parameter multifaktoriell beeinflusst sein können (z.B. potentieller Einfluss von Beckenbodenschwäche oder Prostatahypertrophie auf urogenitale Symptome im SCOPA-AUT-Fragebogen [163]). Für die Patient:innen könnte die Mehrfachbelastung zu einem geringen Interesse an einer Studienteilnahme führen, mit Scham behaftet sein und die Bindung an ein longitudinales Studiendesign erschweren.

Um diesen potentiellen Hindernissen entgegenzuwirken, wurden folgende Maßnahmen ergriffen:

- (1) Depressionen, chronische Schmerzen und medikamentöse off-Zustände könnten eine geringe Compliance bedingen. Deshalb erfolgte eine detaillierte Aufklärung zum Studiendesign, sowie die Benennung von Ansprechpersonen in den Kliniken und der Universität Paderborn, um eine enge Betreuung und informierte Entscheidungsfindung zu gewährleisten.
- (2) Durch (limitierte, datenschutzkonforme) Einsicht in die Krankenakten und die Übernahme von bereits erfolgten Untersuchungsergebnissen konnten redundante Testungen / Interviews vermieden werden. Der zeitliche und körperliche Aufwand blieb für die Proband:innen so gering wie möglich. Das Studienpersonal erhielt detaillierte Angaben zu Einflussfaktoren wie Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme.
- (3) Nach Beendigung der post-Tests erhielten die Teilnehmenden auf Wunsch eine schriftliche Dokumentation ihrer erhobenen Werte, sowie die Option über die Studienergebnisse informiert zu werden, um ein zusätzliches Maß an Transparenz zu schaffen.
- (4) Um Einflüsse von Mahlzeiten, körperlicher Aktivität, Medikamenteneinnahme, psychischer Belastung, Temperatur und Stimulanzen (z.B. Kaffee) zu standardisieren, erfolgte die Testdurchführung der Patient:innen zur jeweils selben Uhrzeit, am selben Ort und unter Dokumentation der genannten Einflussfaktoren. In der Umsetzung bedarf ein solches Vorgehen einer vorausschauenden Planung und engen Abstimmung mit klinikinternen Abläufen. Kurzfristige Termenschwierigkeiten aufgrund von nichtvorhersehbaren Erkrankungen, spontan

anberaumten Ärzt:innengesprächen oder pandemiebedingter Isolation bedurften einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit.

- (5) In Korrelations- und Regressionsanalysen wurden die Einflüsse von Alter, BMI, Krankheitsdauer, kardiovaskulärer Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme analysiert.
- (6) Das Auftreten kognitiver, emotionaler und autonomer Störungen behinderte in Einzelfällen den Testablauf. Patient:innen waren tageweise nicht fähig den Testinstruktionen zu folgen, zeigten aggressives oder anzügliches Verhalten, erlebten optische oder akustische Halluzinationen, berichteten von Suizidabsichten, weinten wegen körperlicher Schmerzen, durchlebten depressive Phasen, klagten bereits in Ruhe über Schwindel oder schiefen im Gespräch spontan ein. Eine Wirkung auf sensible Parameter des autonomen Nervensystems, sowie subjektive Symptomangaben kann nicht ausgeschlossen werden. Zur besseren Nachvollziehbarkeit solcher Einflüsse auf die Testergebnisse wurden alle Vorkommnisse dokumentiert und Befindlichkeitsskalen (Stress, Anstrengung, Schmerz) eingesetzt. Die Patient:innen mussten an jedem Testtag erneut zur Studienteilnahme einwilligen. Zudem war eine enge Kommunikation mit den Therapieleitungen der Kliniken unabdingbar, um gemeinsam das Wohlergehen der Patient:innen zu priorisieren.
- (7) Die benannten Einflüsse auf die Leistungsfähigkeit, Compliance und psychische Stabilität der Patient:innen hat die Entscheidung mitbegründet die Follow-Up-Messungen ausschließlich schriftlich / telefonisch durchzuführen, anstatt wie geplant in einem persönlichen Termin.

Die Heterogenität der Patient:innen ist neben dem Vorhandensein ihrer Comorbiditäten und der grundsätzlich komplexen Pathophysiologie bei PD zusätzlich durch die Versorgungsinfrastruktur ihrer Heimatorte gegeben. In den kooperierenden Kliniken kamen Patient:innen aus verschiedenen urbanen/ ländlichen Gegenden zusammen, was wahrscheinlich mit einem unterschiedlich guten Zugang zu medizinischen Spezialist:innen einhergeht. Das heißt, weder das Vorgehen und der Zeitpunkt bei der Diagnosestellung noch die reguläre medizinische Versorgung außerhalb der PKB, oder das Maß an therapeutischer Vorerfahrung ist als vergleichbar zwischen den Patient:innen anzunehmen. In spezialisierten Zentren, die Diagnostik und Behandlung vereinen, könnten diese Parameter standardisiert werden. Studien mit Proband:innen aus einem großen Einzugsgebiet können diese Limitation kaum umgehen.

## 5.2 Methodisches und statistisches Vorgehen

Diese Studie wurde als hypothesengeleitete Pilotstudie konzipiert und verzichtet bewusst auf eine Kontrollgruppe. Zwar schränkt das Fehlen einer nicht-interventionellen Vergleichsgruppe die Möglichkeit ein, kausale Aussagen über die Wirksamkeit der eingesetzten Therapie zu treffen – jedoch lag der Fokus der Arbeit nicht auf der Effektivitätsprüfung der Intervention selbst, sondern auf der



Analyse möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Therapieantwort unter möglichst standardisierten Bedingungen. Die Ergebnisse sind vor diesem Hintergrund als Hinweis auf differenzielle Wirkungsmuster zu verstehen und sollen zur Generierung spezifischer Hypothesen für zukünftige Studien dienen. Das Fehlen einer Kontrollgruppe (und einer Randomisierung) schränkt die Möglichkeit ein, die beobachteten Veränderungen eindeutig der Intervention zuzuschreiben, da Effekte durch den natürlichen Krankheitsverlauf, den Klinikaufenthalt oder unspezifische Behandlungsfaktoren nicht vollständig ausgeschlossen werden können. Überinterpretationen und Verallgemeinerungen sollten daher vermieden werden.

Ebenfalls ist zu beachten, dass aufgrund der relativ geringen Patient:innenzahl mit fehlender Normalverteilung der Daten keine inferenzstatistischen Verfahren wie ANOVA (z. B. Zeit × Geschlecht) eingesetzt wurden. Stattdessen kamen nicht-parametrische Methoden zur Anwendung, um trotz eingeschränkter Teststärke robuste und geschlechtersensitive Auswertungen zu ermöglichen.

Insgesamt ist diese Studie nicht explorativ im engeren Sinne, sondern verfolgt eine gezielte Fragestellung auf Basis theoretisch fundierter Annahmen. Sie soll als Sprungbrett für zukünftige, kontrollierte Studien mit größeren Stichproben dienen, die aufbauend auf den hier gewonnenen Erkenntnissen spezifischere Fragestellungen verfolgen und methodisch komplexere Designs realisieren können.

### **5.3 Hohe Varianzen in Parametern des autonomen Nervensystems**

Mit dem ANS in Verbindung stehende Parameter zeigten hohe inter- und intraindividuelle Varianzen auf, die stellenweise signifikante Gruppenunterschiede verdeckt haben könnten und grundsätzlich infrage stellen lassen, inwiefern die gewählten gruppenstatistischen Verfahren zur Beantwortung der zentralen Fragestellung der Arbeit geeignet sind. Alternative Herangehensweisen beinhalten beispielsweise die Betrachtung individueller Schwankungsbreiten und individueller Entwicklungen, sowie Regressionsanalysen um Zusammenhänge zwischen der Intervention, den Zielparametern und autonomer Kontrolle aufzudecken.

### **5.4 Definition von Ausschlusskriterien**

PD geht mit differenzierten Komorbiditäten einher. Aufgrund ihres Alters sind PD-Patient:innen zudem mit weiteren geriatrischen Krankheiten diagnostiziert (Anhang 9: Übersicht der Patient:innen-Daten), welche therapeutische Maßnahmen erfordern und damit ggf. Studienergebnisse beeinflussen. Dieser Bias lässt sich in der Erforschung von PD schwer vermeiden, so dass nur wenige zusätzliche Diagnosen in der vorliegenden Studie als Ausschlusskriterien definiert wurden. Zur besseren Standardisierung der Ergebnisse wurde auf Zusammenhänge mit anderen Faktoren (Alter, BMI, Diagnosedauer) geprüft,

sowie versucht eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Testsituationen herzustellen (Tageszeit, Mahlzeiten, Medikamenteneinnahme, Therapiezeitpunkte, Studienpersonal).

## 5.5 Sars-CoV-2-Pandemie

Die Studiendurchführung fand während der Sars-CoV-2-Pandemie 2020/2021 statt. Die Proband:innenauswahl unterlag damit wahrscheinlich einem Selektionsbias. Besonders gefährdete Patient:innen und / oder solche, die nicht auf eine zeitkritische Behandlung angewiesen waren, hatten ihren Klinikaufenthalt möglicherweise auf spätere Zeitpunkte verschoben. Erhobene Covariablen korrelierten zwar nicht mit den Zielgrößen der Studie und suggerieren damit eine Vergleichbarkeit der inkludierten Patient:innen untereinander; die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse auf andere Individuen kann durch die Auswahl der Teilnehmenden aber limitiert sein.

Das Robert Koch-Institut Berlin (Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring) berichtete im Dezember 2022 einen pandemiebedingten Rückgang körperlicher Aktivität bei circa 25% der Bevölkerung [148]. Ältere behielten ihr Bewegungslevel zwar häufiger bei als Jüngere – ein Einfluss auf die körperliche Fitness vor Beginn der PKB, sowie auf den Zeitraum bis zur Follow-Up-Erhebung ist dennoch nicht auszuschließen. Zu allen Testzeitpunkten berichteten Patient:innen von sozialer Isolation, Unerreichbarkeit von Sportstätten (keine Nutzung der öffentlichen Verkehrsmittel möglich), sowie Therapieabbrüchen und eingestellten Gruppenkursen (z.B. Aqua-Gymnastik). Eine Reduktion körperlicher Aktivität ist demnach auch bei ihnen zu vermuten.

Darüber hinaus unterlag auch die Durchführung der PKB selbst Hygieneregularien, die u.a. zu kleineren Gruppengrößen, einem angepassten Therapieplan, eingeschränkter Nutzung von Zusatzangeboten, einem späteren Therapiebeginn (nach Isolationszeit auf dem Zimmer), oder Therapieabbrüchen (aufgrund von Infektion oder Angst vor Infektion) führten. Damit sind die Reliabilität, Generalisierbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen aus anderen Studien ggf. eingeschränkt.

## 5.6 Parkinsonkomplexbehandlung

Die PKB ist eine individualisierte Behandlungsmethode, bei welcher Patient:innen einen auf ihre Bedürfnisse abgestimmten Therapieplan mit individualisierten Häufigkeiten, Dauern und Intensitäten erhalten. Unterschiede in der Wirksamkeit auf Männer und Frauen könnten durch diese Individualisierung sowohl verstärkt als auch abgemildert werden. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Zuweisung zu einzelnen Therapiekomponenten oder komorbide Begleiterkrankungen einen Einfluss auf die beobachteten Effekte hatten. Zudem ist in einem multimodalen Behandlungsdesign nicht identifizierbar, welche Komponenten welche Zielgrößen beeinflusst haben.

Da es sich bei der Parkinsonkomplexbehandlung um eine in Deutschland zertifizierte Maßnahme handelt, sind die Ergebnisse zudem nicht uneingeschränkt auf andere Gesundheitssysteme übertragbar oder international vergleichbar.

## 5.7 Sensorfunktionalität

Der eingesetzte Empatica®-E4-Sensor ist für die Nutzung auf Handgelenkshöhe konstruiert. Ruhetremor (4-6Hz) als Kardinalsymptom bei PD kann zu einer aufgezeichneten Mitbewegung des Sensors führen und gegebenenfalls Artefakte in der Blutflusswelle hervorbringen. Bewegung ist außerdem mit Wärme- und Schweißproduktion assoziiert, was als thermoregulatorisches Artefakt in der Erfassung elektrodermalen Parameter auftreten kann. Der Sensor ist mit einer bewegungserkennenden Software zur Artefaktreduktion ausgestattet, kinetische und thermoregulatorische Artefakte mindern jedoch gegebenenfalls die Datenqualität von HRV- und EDA-Parametern. Darüber hinaus stellt die Nutzung eines Wearables einen zusätzlichen Neuigkeitswert, also eine zusätzlich unbekannte Einflussgröße in der bereits komplexen Konstellation von PD-Symptomatik, Geschlechterdifferenzen, Therapieeinfluss und Variabilität von ANS-Parametern dar.

Der Sensor wurde trotz der genannten Einschränkung ausgewählt, da er eine simultane Erfassung multipler ANS-Parameter ermöglicht, für Alltags- und Feldmessungen konstruiert ist, sich in wissenschaftlichen Untersuchungen weiterer Krankheitsbilder geeignet zeigte und somit insgesamt weitestgehend robust gegenüber Störungen erscheint. Um mögliche Bewegungsartefakte durch Tremores möglichst gering zu halten, wurde zur Sensorapplikation stets der weniger / gar nicht betroffene Arm ausgewählt und zur Erfassung der Herzfrequenz zusätzlich ein Brustgurt mit unabhängigem Messsystem verwendet. In der Studiendurchführung zeigten sich letztendlich nur wenige Patient:innen von einem Ruhetremor betroffen. Ein weitaus größerer Störeinfluss durch Bewegungsartefakte wurde durch die Lagewechsel während des Schellong-Tests verursacht, so dass Sensordaten aus der Phase des aufrechten Stehens nicht ausgewertet werden konnte. Der Sensor hat sich während Kurzzeitmessungen bei PD-Patient:innen grundsätzlich als geeignet erwiesen. Die Datengüte hing jedoch stark von der Messsituation und ihrer Kontrollierbarkeit ab.

## 5.8 Einfluss des Menstruationszyklus

Ziel der vorliegenden Pilotstudie war die Darstellung von möglichen Geschlechterunterschieden in der therapeutischen Behandlung von Morbus Parkinson. Neben der teils geschlechterspezifischen Pathologie unterliegen Männer und Frauen zusätzlich krankheitsunabhängigen Geschlechterunterschieden [128] [80], die wiederum Ausdruck in den Zielgrößen finden könnten. Beispielsweise sind kognitive, psychophysiologische und behaviorale Leistungen mit dem

Menstruationszyklus assoziiert [179]. Bei individuell festgelegten Interventionsdauern ist es im Falle eines Regelzyklus (28 Tage) ggf. nicht möglich pre- und post-Testung am gleichen Zyklustag durchzuführen. Selbst wenn ein Interventionseffekt größer sein sollte als monatliche hormonelle Einflüsse, sind Abweichungen nicht auszuschließen. Zur besseren Interpretation wurde an allen Messzeitpunkten das Datum der letzten Regelblutung, sowie die Einnahme von Hormonpräparaten erfragt. Lediglich zwei der 18 rekrutierten Frauen befanden sich noch nicht im Klimakterium; ein zyklusbedingter Einfluss konnte in der Ergebnisauswertung also weitestgehend vernachlässigt werden. Die höhere anabole Wirkung von Testosteron gegenüber Östrogen mag jedoch einen Einfluss auf die Entwicklung von Kraft- und Ausdauerleistungen bei Männern [141] gehabt haben, die sich jedoch nicht als statistischer Geschlechterunterschied in den motorischen Testungen zeigte.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit stand die Frage, ob und inwiefern Männer und Frauen mit PD unterschiedlich auf eine multimodale, interdisziplinäre Therapie ansprechen. Die PKB diente dabei als methodischer Rahmen, nicht als Untersuchungsgegenstand an sich. Der übergeordnete Anspruch bestand darin, eine fundierte Grundlage für geschlechtersensible Folgestudien und therapeutische Strategien zu schaffen. Dazu wurde ein breites Spektrum an motorischen und nicht-motorischen Symptomen, mit Fokus auf autonomen Funktionsstörungen, evaluiert.

Ausgehend von einer komplexen Pathophysiologie, zahlreichen Geschlechterdifferenzen in Prävalenz und Symptomausprägung, fehlenden geschlechtersensiblen Behandlungsempfehlungen, sowie der Appelle zahlreicher Institutionen zu einer geschlechtergerechten medizinischen Forschung, wurden mehrere Bereiche von Zielgrößen systematisch aufeinander aufgebaut:

### 1. Motorische Symptome

Den Ausgangspunkt bildeten motorische Parameter, die häufig im Zentrum klinischer Studien stehen und zumindest in männlichen oder geschlechtergemischten Gruppen gut evaluiert sind [4] [247]. Die Analyse offenbarte punktuelle Unterschiede im Bereich des selbstständigen Gehens, in welchem Frauen im Vergleich zu Männern keine Fortschritte zeigten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass geschlechtsspezifische Beeinträchtigungen – hier im Bereich der posturalen Kontrolle [213] – zu unterschiedlicher therapeutischer Responsivität führen können. Gleichzeitig zeigte sich keine grundsätzlich systematische Überlegenheit männlicher Probanden in motorischen Parametern. Das vergleichsweise umfangreiche Wissen bzgl. motorischer Geschlechterdifferenzen bietet bereits jetzt eine gute Grundlage für geschlechtersensible Trainingsempfehlungen [211], die anschließend hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft werden sollten. Beispielsweise ließen sich Risikoprofile erstellen, nach welchen das weibliche Geschlecht mit posturalen Störungen und weiteren weiblichen Risikofaktoren wie Muskelabbau und orthostatischer Hypotonie assoziiert ist, woraufhin Gangtraining mit entsprechenden Kraft- und Gleichgewichtselementen empfohlen werden könnte.

### 2. Subjektive, nicht-motorische Symptome

Im nächsten Schritt wurde von motorischen zu nicht-motorischen Symptomen übergegangen - ein Bereich, der in der klinischen Forschung bislang unterrepräsentiert ist [170], obwohl er wesentliche Krankheitsdomänen umfasst, stark mit der Lebensqualität der Patient:innen korreliert [203] und eine höhere Beeinträchtigung bei Frauen zeigt [64]. Subjektiven Angaben wurde trotz des Risikos potentieller Verzerrungen ein hoher Stellenwert zugeschrieben [178] [36]. Die erfassten Differenzen in der Schlafsymptomatik lassen annehmen, dass Frauen vor der

PKB weniger gezielt behandelt wurden [25]. Ihr signifikant geringeres Ansprechen autonomer Funktionsstörungen auf die PKB könnte zusätzlich auf die mangelnde Evidenz in der Behandlung von AFS, insbesondere bei Frauen zurückzuführen sein [185]. Hier lässt sich ein Bedarf an geschlechtersensibler Diagnostik, gezielterer Zuweisung zu Spezialist:innen und notwendiger Evidenzen zur Behandlung von AFS diskutieren [262] [236].

### **3. Objektive, nicht-motorische Symptome**

Über subjektive Angaben zu nicht-motorischen Symptomen hinaus wurden nicht-motorische Symptome im nächsten Schritt mithilfe objektiver, klinisch relevanter Goldstandardparameter aus dem Bereich kardiovaskulärer Funktionsstörungen evaluiert (Blutdruck, Herzfrequenz), da diese aufgrund des assoziierten Mortalitätsrisikos zu den schwerwiegendsten Symptomkategorien bei PD zählen [185] [158] [70]. Frauen, die zu Studienbeginn stärker betroffen waren, näherten sich nach der Therapie den Ausgangswerten der Männer signifikant an. Diese Veränderungen sind bislang nicht abschließend erklärbar, deuten jedoch darauf hin, dass auch in männerzentriert evaluierten Therapien Effekte bei unterversorgten Gruppen erzielt werden können – was die Erforschung individualmedizinischer Ansätze dennoch nicht redundant werden lassen sollte. Auch hier besteht die Vermutung, dass Frauen vor der PKB weniger gezielte Behandlung erfahren haben als Männer [262] [236].

### **4. Autonome Kontrolle**

Da die evaluierten subjektiv und objektiv erfassten, nicht-motorischen Symptome Prozessen der autonomen Kontrolle unterliegen, wurden in einem letzten Schritt periphere autonome Parameter erfasst, um die beobachteten Geschlechterdifferenzen in der Therapieresponsivität zu erklären - zunächst mittels unimodaler Parameter (RMSSD, meanEDA), dann durch multimodale Interaktionsanalysen. In einer neurodegenerativen Erkrankung wie PD wäre ein therapeutischer Einfluss auf das ANS vielversprechend. Während die unimodalen Daten keine signifikanten Gruppenunterschiede und -veränderungen aufwiesen, was vermutlich auf hohe interindividuelle Varianzen zurückzuführen ist, ergaben die multimodalen Analysen einen deutlichen Anstieg der Gesamtinteraktion autonomer Signale nach der PKB. Dies weist darauf hin, dass das ANS zumindest in bestimmten Krankheitsstadien responsiv bleibt – sowohl auf akute Reize als auch auf mittelfristige therapeutische Interventionen – und somit als Erklärungsgrundlage für nicht-motorische Symptomentwicklungen dienen könnte. Subjektive Angaben zu NMS haben demnach womöglich eine physiologische Relevanz, und kardiovaskuläre Entwicklungen gehen ggf. nicht ausschließlich auf nicht-neurogene Ursachen zurück. Die autonome Kontrolle als beeinträchtigter Mechanismus neurodegenerativer Prozesse ist vermutlich an der geschlechterspezifischen Wirkung therapeutischer Maßnahmen

beteiligt – sie sollte künftig systematisch in Forschungsprojekte einbezogen werden. Die Geschlechterdifferenzierung steht hier noch aus.

Zusammengefasst, konnte in allen getesteten Zielgrößen, ausgenommen der autonomen Kontrolle, eine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit der PKB beobachtet werden (Tabelle 13). Diese stand zum Teil in Verbindung mit bereits bestehenden Geschlechterdifferenzen vor Interventionsbeginn (Herzfrequenz, Blutdruck, subjektive Schlafstörungen), die dann durch die PKB ausgeglichen werden konnten. Teils zeigte sich jedoch eine unterschiedliche Wirksamkeit für Männer und Frauen, obwohl sie mit vergleichbaren Ausgangswerten in die PKB starteten (eigenständiges Gehen, subjektive autonome Dysfunktion).

Fügt man die Ergebnisse der einzelnen Zielgrößen zu einem komplexeren Bild zusammen, dann ist in der Frage nach Geschlechterunterschieden besonders hervorzuheben:

- (1) In keinem Parameter zeigten Frauen bessere Werte als Männer.
- (2) Verbesserten Frauen ihre Symptome mehr als Männer, handelte es sich um den Ausgleich zuvor bestehender Geschlechterdifferenzen und es bleibt zu evaluieren, worauf diese basieren.
- (3) Verbesserten Männer ihre Symptome mehr als Frauen, wurden Geschlechterdifferenzen verstärkt oder kreiert, die zuvor nicht bestanden, was die Wirksamkeit bestehender Behandlungsmaßnahmen für Frauen infrage stellt.

	Keine geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit	Geschlechterdifferenzierte Wirksamkeit
<b>Kein Geschlechterunterschied vor der PKB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mobilitätsspektrum (DEMMI)</li> <li>○ Gehgeschwindigkeit (10m-Gehtest)</li> <li>○ Parasympathische kardiale Aktivität (RMSSD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Subjektive Wahrnehmung autonomer Dysfunktion (SCOPA-AUT)</li> <li>○ Eigenständiges Gehen (FAC)</li> </ul>
<b>Geschlechterunterschied vor der PKB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ (Sympathische, elektrodermale Aktivität (meanEDA))*</li> <li>○ Subjektiv wahrgenommene Schlafstörungen (PDSS-2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Herzfrequenz</li> <li>○ Blutdruck</li> </ul>

*Tabelle 13: Ergebniszusammenfassung; Übersicht zu Geschlechterunterschieden vor der PKB und zu geschlechterdifferenzierter Wirksamkeit der PKB; \* die sympathische elektrodermale Aktivität wurde ausschließlich der Vollständigkeit halber in die Tabelle aufgenommen: die beobachteten Geschlechterunterschiede in der meanEDA stellen wahrscheinlich ein thermoregulatorisches Artefakt und keine geschlechterspezifische sympathische Regulation dar; die Ergebnisse der SCOPA-AUT-Unterkategorien sind in dieser Tabelle nicht enthalten*

Die aufgedeckten Differenzen befürworten ein geschlechtersensibles Therapiemanagement mit Fokus auf wirksamen Anwendungen für Frauen. Darüber hinaus lassen sich übergeordnete Überlegungen dazu anstellen, welche Funktion dem Faktor Geschlecht aus naturwissenschaftlicher und soziologischer Sicht in der individualmedizinischen Behandlung zukommt, welchen Herausforderungen künftige Forschungsansätze gegenüberstehen und welche Ableitungen aus den bestehenden Ergebnissen für die aktuelle Behandlungspraxis zu machen sind.

## 6.1 Die Stellung des Faktors Geschlecht aus naturwissenschaftlicher Perspektive

Gendermedizin als Teildisziplin individualisierter Medizin benötigt nicht nur Angaben zu Prävalenz, Epidemiologie und Symptomausprägung von Erkrankungen, sondern auch anwendungsorientierte Daten hinsichtlich geschlechterspezifischer Effekte medizinischer Behandlungen, die systematisch analysiert und in der Therapie genutzt werden können. Dabei lässt sich diskutieren in welcher Funktion der Faktor Geschlecht fungiert.

Bereits vor Behandlungsbeginn traten Symptome teilweise geschlechterspezifisch auf. Da die zugrundeliegenden Ursachen weitestgehend unbekannt sind, also weder eine direkt nachweisbare Kausalität noch quantifizierte Vorhersagegenauigkeit bestehen, kann dem Geschlecht nach aktuellem Wissensstand keine Funktion als Risikofaktor zugesprochen werden [205] [20]. Diese ist jedoch in Diskussion [42], denn auch wenn die pathophysiologischen Mechanismen hinter Geschlechterdifferenzen noch unbekannt sind, bestehen zahlreiche messbare Unterschiede hinsichtlich Krankheitsprogression, Medikamentenverträglichkeit und Symptomschwere, die nicht als zufällig angesehen werden. Die vorliegende Studie hat ergänzend zu Unterschieden in Symptomprävalenzen eine geschlechterabhängige Wirksamkeit einer therapeutischen Intervention gezeigt. Hier ist das Geschlecht ggf. als Biomarker zu betrachten, indem es in den Prozess zwischen Therapie und Symptomverbesserung involviert ist [20].

Die beobachteten Geschlechterunterschiede sind zwar nicht auf jedes einzelne Individuum übertragbar (Generalisierbarkeit ist nicht das Ziel von Gendermedizin); eine geschlechtersensible statistische Beurteilung kann jedoch dabei unterstützen potenzielle Risiken zu erkennen, frühzeitig therapeutische Maßnahmen zu ergreifen, Vorsorgeuntersuchungen anzuregen oder die Zuweisung zu konkreten Interventionsmaßnahmen durch Erstellung von Gefährdungsprofilen zu begründen.

Der Grundgedanke einer individualisierten Therapiezuweisung wird in der PKB bereits umgesetzt, kann aber nicht erfolgreich greifen, wenn die angewandten Behandlungsmaßnahmen nicht geschlechtersensibel erforscht wurden. Mit anzunehmender Wahrscheinlichkeit unterliegt die geschlechterspezifische Wirkung der PKB u.a. dem Fakt, dass ein Großteil der angewandten Therapiemaßnahmen auf Forschungsergebnissen männlicher Kohorten basiert. Demnach ist denkbar, dass Frauen mit PD nicht aufgrund ihres Geschlechtes und den damit ggf. verknüpften pathophysiologischen Faktoren grundsätzlich schlechter von Therapiemaßnahmen profitieren, sondern die eingesetzten Anwendungen nicht auf sie (bzw. die Mitwirkung des Geschlechts) zugeschnitten sind. Von einer Geschlechtergleichstellung in der medizinischen Behandlung von PD kann demnach erst gesprochen werden, wenn beides, sowohl eine individualisierte Therapiezuweisung als auch eine individualmedizinische Evidenz der zugewiesenen Maßnahmen besteht. Über eine binäre Geschlechtereinteilung hinausgehend, sollten dabei zukünftig auch marginalisierte Geschlechtergruppen eingeschlossen werden.



## 6.2 Die Stellung des Faktors Geschlecht aus sozialwissenschaftlicher Perspektive

Neben der Erforschung physiologischer Zusammenhänge zwischen dem biologischen Geschlecht und PD-Parametern erscheint eine interdisziplinäre Herangehensweise unter Einbezug einer zusätzlichen (psycho-)soziologischen Perspektive sinnvoll [236], denn diese erlaubt ein Verständnis über die Interaktion zwischen gesellschaftlichen und biologischen Faktoren von geschlechterdifferenter Gesundheit und damit über die Stellung des Geschlechts als Biomarker und Risikofaktor.

In der gendermedizinischen Forschung finden sich zahlreiche Beispiele für solche Interaktionen: so sind bspw. ein niedriger sozioökonomischer Status oder ein geringeres Bildungslevel bei Frauen stärker als bei Männern mit Übergewicht und Adipositas, sowie verbundenen Folgeerkrankungen (z.B. depressive Verstimmungen, Angststörungen) assoziiert [128]. Adipositas steht ebenso in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte [140]. Die geltenden Troponin-Grenzwerte in deren Diagnostik sind jedoch an Männern orientiert und nicht an die Unterschiedlichkeit der Geschlechter angepasst, so dass Fehlbehandlungen bei Frauen mit Folgeschäden resultieren [193]. In Notaufnahmen erhalten Frauen seltener Schmerzmittel und warten länger auf eine Behandlung, was u.a. auf ein gesellschaftliches Vorurteil zurückgeführt wird, nach welchem Frauen in Erzählungen übertreiben und dramatisieren [93]. In der Nephrologie zeigen sich weitere Interaktionen: Obwohl Frauen häufiger Nierenspenderrinnen für Verwandte und Nicht-Verwandte sind, erhalten sie selbst seltener eine postmortale Spende – mitunter, weil sie durch vorhergegangene Schwangerschaften ein erhöhtes Risiko für chronische Nierenerkrankungen tragen [107] [67]. Und auch das Geschlecht von medizinischem Personal zeigt eine Wechselwirkung mit Gesundheitsparametern: Eine Studie mit über einer Million Patient:innen in Kanada zeigt signifikant geringere postoperative Komplikationen nach Eingriffen, die von Chirurginnen durchgeführt wurden. Dies scheint nicht auf körperliche Unterschiede zwischen den Ärzt:innen zurückzugehen, sondern Verhaltensunterschiede wie bspw. patient:innenorientiertere Entscheidungsfällungen, sowie eine längere Operationszeit im Vergleich zu männlichen Kollegen [257] [29].

Auch bei PD finden sich Wechselwirkungen zwischen biologischen und soziologischen Faktoren, die mit dem Geschlecht in Verbindung stehen. So sind bspw. geschlechterspezifische Unterschiede im Lebensstil (bspw. Alkohol, Nikotin, Umweltgifte, Stress) mit Auswirkungen auf die Krankheitsprävalenz, die verzögerten Überweisung von Frauen an Fach\*ärztinnen oder die Orientierung von Therapiemaßnahmen an kaukasischen Männern bekannt. Inzwischen besteht aber auch bei PD die Forderung nach einem geschlechtersensiblen Therapiemanagement, welches psychosoziale Faktoren einbezieht [236].

Soziologische Faktoren wie Unterschiede im Lebensstil gelten krankheitsübergreifend als wesentliche Einflussfaktoren auf pathophysiologische Prozesse. So bewirken kulturhistorisch gewachsene, weiblich

und männlich tradierte Rollenbilder gesundheitsrelevante Unterschiede, die sich auch in modernen Zeiten beispielsweise in der Auswahl konsumierter Lebensmittel, Wahrnehmung von Vorsorgeangeboten, oder Einhaltung häuslicher Hygiene mit Folgen für die individuelle Leistungsfähigkeit, Lebenserwartung, sowie die Teilhabe am gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Leben zeigen [80]. Soziologische Theorien wie das *Konzept der Hegemonialen Männlichkeit* oder die großen Themenkomplexe *Gender Pay-* und *Care Gap* stellen demnach ebenso vielversprechende Ergänzungen zu medizinischen Forschungsprojekten dar wie zusätzliche biologische Faktoren.

### 6.3 Herausforderungen zukünftiger Forschungsansätze

Ziel des vorliegenden Promotionsprojektes war u.a., eine Grundlage für nachfolgende Studien zur geschlechtersensiblen Therapieentwicklung bei PD bereitzustellen. Es wurde gezeigt, dass Männer und Frauen zu Teilen mit unterschiedlich ausgeprägten Symptomen in die PKB starten und diese mitunter geschlechterspezifisch wirkt (Tabelle 13). Wie man den in der Arbeit thematisierten Zielgrößen in künftigen Studien gerecht werden könnte, wurde bereits parameterspezifisch diskutiert. So bieten sich zum Beispiel zeitsensible Messverfahren für die Unterscheidung sympathischer und parasympathischer Einflüsse auf die Herzfrequenz an; oder die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen den Zielgrößen (*Kapitel 4.8: Nicht publizierte Ergebnisse*).

Neben diesen spezifischen Empfehlungen konnten jedoch auch gröbere Forschungsbedarfe herausgearbeitet werden, um die geschlechterspezifische Wirksamkeit von therapeutischen Maßnahmen ferner zu evaluieren:

- (1) Die Zielgrößen der vorliegenden Arbeit wurden gewählt, um der Komplexität von PD gerecht zu werden. Es handelt sich um ein Pilotprojekt, welches aufgrund nur geringer Vorkenntnisse hinsichtlich geschlechterdifferenzierter Interventionseffekte eine systematisch aufgebaute, möglichst breite Variation motorischer und nicht-motorischer Symptome untersuchte. Nichtsdestotrotz handelt es sich dabei um eine Auswahl, die nicht das Gesamtbild der Erkrankung abbildet. Eine Wiederholung des Studiendesigns mit erweiterter Parameterauswahl könnte (a) die gefundenen Ergebnisse vertiefen (z.B. in einer größeren Kohorte), (b) zusätzliche PD-relevante Zielgrößen inkludieren (z.B. psychologische Störungen, Fatigue [64]), (c) Zielgrößen, die nicht vollständig evaluiert werden konnten, erneut aufgreifen (z.B. Nachtmessungen, BMI), und (d) komplexere Zusammenhänge zwischen Zielgrößen (z.B. Schlaf, autonome Dysfunktion, eigenständiges Gehen) evaluieren.
- (2) Um das Geschlecht als relevanten Biomarker einordnen zu können, sind Erkenntnisse über zugrundeliegende Wirkmechanismen therapeutischer Maßnahmen auf ausgewählte Zielgrößen nötig. Die konkreten Wirkmechanismen körperlicher Aktivität und anderer Therapiebestandteile sind jedoch an vielen Stellen noch nicht verstanden und können aus

einem Studiendesign mit multimodaler Intervention auch nur bedingt geschlussfolgert werden. Zukünftige Projekte könnten symptomgeleitet vorgehen, indem sie einzelne Krankheitsparameter in den Mittelpunkt stellen und mehrere potenzielle Einflussfaktoren evaluieren.

- (3) Die beobachteten Geschlechterdifferenzen vor und nach der PKB befürworten eine grundsätzlich geschlechtersensible Analyse von Krankheitsparametern bei PD. Neben der Frage nach geschlechterspezifischen Wirkmechanismen der Intervention könnten zukünftige Projekte ebenso evaluieren, welche Umstände zu den Unterschieden vor Behandlungsbeginn führten und wie diesen präventiv begegnet werden kann. Ursachen für Geschlechterdifferenzen könnten bspw. in der schnelleren Krankheitsprogression von Frauen zu finden sein [42]; daraus resultieren, dass ein Großteil therapeutischer Interventionen (die vor der PKB in Anspruch genommen wurden) an Männern evaluiert wurde [236]; oder in Zusammenhang mit Geschlechterunterschieden in der Prävention von PD [270] stehen.
- (4) In Folgestudien könnten weiterhin für PD typische multimodale Interventionen evaluiert werden. Da Interventionseffekte bei PD aber hohen Anforderungen an passend gewählte Intensität, Spezifität und Komplexität der Interventionsmaßnahmen unterliegen [4], ist ebenso eine geschlechtersensible Überprüfung von Einzelinterventionen denkbar. Dabei sollte unterschieden werden, ob Interventionen grundsätzlich für die Geschlechtergruppen unterschiedlich effektiv sind oder stattdessen ein geschlechterabhängiges Dosis-Wirkungs-Prinzip vorliegt, dem bspw. durch eine Anpassung von Trainingssteuerungsmodalitäten (Dauer, Intensität, Häufigkeit) begegnet werden kann. Da ein Großteil der Erkenntnisse aus Interventionsstudien in PD auf Daten von Männern basiert, sollte diesem Forschungsaspekt zukünftig eine zentrale Bedeutung zukommen.
- (5) In Bezug auf PD mangelt es an Evidenz zu Langzeiteffekten therapeutischer Interventionen, denn Follow-Up-Untersuchungen sind sehr selten [4]. Auch in der vorliegenden Studie konnten keine validen Follow-Up-Ergebnisse erarbeitet werden. Die sehr kleine Stichprobe mit Follow-Up-Daten deutete jedoch weitere Geschlechterdifferenzen an. Insbesondere bei Parametern, in denen zuvor bestehende Geschlechterdifferenzen durch die PKB ausgeglichen werden konnten (z.B. Schlafstörungen) stellt sich die Frage wie langfristig die Effekte anhalten und wie häufig die Intervention appliziert werden sollte, um die erreichte Gleichstellung aufrecht zu erhalten.
- (6) Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war u.a. durch den Einbezug von Parametern der autonomen Kontrolle die Funktionalität des autonomen Nervensystems abzubilden. Beide unimodal analysiertem Parameter (RMSSD, meanEDA) zeigten sich mit großer intra- und/ oder interindividueller Varianz, sowie Herausforderungen in der technischen und statistischen

Umsetzung. Der Grundgedanke autonome Prozesse abzubilden, behält vor dem Hintergrund gestörter autonomer Kontrolle bei PD jedoch weiterhin Bedeutsamkeit. Ein eingegrenztes Studiendesign, welches nur einzelne Organsysteme fokussiert, mag insbesondere bei Vorhandensein zusätzlicher Variablen (Intervention, Geschlecht, Komorbidität) vielschichtige Zusammenhänge entzerrter darstellen. Kardiale Parameter erscheinen bereits differenzierter erforscht als bspw. elektrodermale und wären damit einfacher für verschiedene Kontexte (Schellong-Test, Training, Schlaf) zu interpretieren. Grundsätzlich fehlt es jedoch für alle Organsysteme an Kontroll- und Vergleichsdaten, sowie an Kenntnissen über deren Zusammenwirken. Erweiterte multimodale Analysen, welche mehrere Subsysteme und deren Interaktionen fokussieren, könnte therapeutische Effekte ggf. besser erfassen als unimodale Analysen. Hier steht eine geschlechterdifferenzierte Analyse unter PD-Patientinnen noch aus.

- (7) Geschlechterdifferenzen in der medizinischen Behandlung sind kulturhistorisch gewachsen. Um medizinische Gleichstellung zu fördern, ist es erforderlich, bestehende Wissensbestände kritisch zu reflektieren und künftige Erkenntnisse möglichst frei von geschlechterspezifischen Verzerrungen zu generieren. Zukünftig werden wahrscheinlich neue therapeutische Ansätze unter Nutzung von motor imagery, virtual reality oder robotic rehabilitation vielversprechende, aber ebenso noch zu evaluierende Ergänzungen darstellen [4]. Artificial intelligence nutzende Technologien zur mobilen Diagnose, Verlaufsbeurteilung und Therapie von PD befinden sich bereits in der Entwicklung [133]. Da Frauen digitale Gesundheitsdienste (insbesondere in Mittel- und Niedrigeinkommensländern) signifikant seltener nutzen als Männer [108], und viele KI-Tools aufgrund eines Gender Data Gaps geschlechterspezifischen Verzerrungen unterliegen [52] [273], sollten neue technologische Ansätze ebenso geschlechtersensibel erforscht werden wie etablierte Therapiemaßnahmen. Insbesondere bei subjektiven Angaben zu Gesundheit spielen Faktoren wie das Geschlecht der Befragten eine wesentliche Rolle [144]. Der Einbezug soziologischer Faktoren in medizinische Forschung kann weitere gendermedizinisch relevante Zusammenhänge mit biologischen Zielgrößen beleuchten (siehe *Kapitel 6.2 Die Stellung des Faktors Geschlecht aus sozialwissenschaftlicher Perspektive*) und damit Teile des bestehenden Gender Data Gaps verkleinern. Dazu bestehen Forderungen aus verschiedenen UN-Initiativen [244].

Mit dem vorliegenden Promotionsprojekt wurde ein Pilot-Schritt in Richtung eines besseren Verständnisses hinsichtlich der Notwendigkeit einer geschlechtersensiblen Behandlung von Menschen mit PD unternommen. Die aufgezeigten Geschlechterdifferenzen beinhalten offene Fragen für Folgeprojekte - mit einem vielfältigen Anspruch an Grundsatzfragen und Spezifität sowie an Ergebnisse, die eine Umsetzung in die Praxis ermöglichen.

## 6.4 Ableitungen für die therapeutische Praxis

Trotz noch bestehendem Forschungsbedarf ließen sich aus den Ergebnissen dieses Projektes mehrere Handlungsempfehlungen für die aktuelle therapeutische Praxis ableiten. Die Untersuchung von Blutdruck und Herzfrequenz unter verschiedenen Anforderungsbedingungen ergab interindividuelle Varianzen, eine ausbleibende subjektive Symptomwahrnehmung, sowie geschlechterspezifische Effekte der PKB. Darauf aufbauend wurden, für die bewegungstherapeutische Praxis relevante, Überlegungen publiziert (Abbildung 18) [230].

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Hämodynamische Regulationsstörungen treten häufig, jedoch intra- und interindividuell unregelmäßig auf.
- Hämodynamische Regulationsstörungen sind für PD Pat. nicht subjektiv spürbar.
- Der Sitzendblutdruck lässt keine Vorhersage über Blutdruckwerte im Stand oder in Rückenlage zu.
- Regelmäßige, tagesaktuelle Kontrollen hämodynamischer Parameter sind für PD Pat. jeglichen Alters und Geschlechts angezeigt.
- Bei plötzlichen Lagewechseln im Rahmen therapeutischer Maßnahmen ist eine enge klinisch-hämodynamische Überwachung notwendig.
- Die Mechanismen hämodynamischer Anpassung durch PKB sind noch nicht gut verstanden; ein Training zur Sturzprävention erscheint jedoch sinnvoll.
- Frauen mit PD scheinen erhöhte Blutdruckwerte in Rückenlage zu zeigen, wenn zuvor Arbeit im Stehen stattfand; Übungen in Rückenlage sollten gut kontrolliert werden.
- Die Beeinflussung hämodynamischer Regulationsstörungen in Rückenlage kann bei Frauen mit PD ein realistisches Therapieziel sein.

*Abbildung 18: Informationen für die therapeutische Praxis; abgeleitet aus den Ergebnissen kardiovaskulärer Funktionsstörungen; publiziert in [230]*

Die PKB findet in stationärem Umfeld statt. Patient:innen verbringen mehrere Wochen in einer Klinik und folgen einem aktiven Tagesplan, der ein hohes Maß an eigenständiger Mobilität mit unterschiedlichsten Lagewechseln erfordert. Selbständige Körperhygiene, Transfer aus dem / ins Bett oder Wege zu Therapieräumen gehören zum Klinikalltag und bergen bei Vorliegen hämodynamischer Störungen das Risiko für unbemerkte Blutdruckabfälle beim Wechsel in den Stand oder für unbemerkte Hypertonie in Rückenlage. Da kardiovaskuläre Störungen häufig nicht isoliert vorkommen (orthostatische Hypotonie ist bspw. mit fehlender nokturnaler Blutdrucksenkung assoziiert [232]), können komplexe Alltagstätigkeiten wie nächtliche Toilettengänge große Herausforderungen und Gefährdungssituationen für die Patient:innen darstellen. Präventive Maßnahmen wie Notruf-

Technologien (z.B. WC-Notruf), barrierefreie Infrastrukturen (z.B. höhenverstellbare Betten) und personelle Unterstützung (z.B. Hol-/Bringdienste) werden bereits in Kliniken eingesetzt.

Aufgrund der ausbleibenden Korrelationen hämodynamischer Störungen mit dem Sitzendblutdruck, sowie geringer subjektiver Symptomwahrnehmung besteht ggf. kein entsprechendes Risikobewusstsein bei den Patient:innen. Die fehlende Systematik von bspw. orthostatischer Dysregulationen führt in solchen Fällen zu einer erschwerten Einschätzung der eigenen, situationsabhängigen Belastbarkeit beim Lagewechsel in den Stand. Patient:innen benötigen daher Aufklärung über hämodynamische Phänomene, ernährungsbedingte Einflüsse (z.B. Flüssigkeitszufuhr, Salzaufnahme, postprandiale Hypotension), vasodilatative Effekte im Alltag (z.B. Alkohol, Wärme), sowie über die gegenseitige Beeinflussung von orthostatischen Symptomen und körperlicher Aktivität [185].

Nicht nur in der eigenständigen Bewältigung des Klinikaufenthaltes, sondern auch während der Durchführung von therapeutischen Maßnahmen kann hinsichtlich der gestörten hämodynamischen Kontrolle besondere Vorsicht bei Lagewechseln geboten sein. Es empfiehlt sich Vorkehrungen zur Sturzvermeidung zu treffen (bspw. Hilfestellung bei Lagewechsel). Zwar bestehen keine Guidelines für die Behandlung von orthostatischer Dysregulation [184], die Implementierung von Sturzprophylaxemaßnahmen erscheint jedoch empfehlenswert. Aufgrund des trainingswissenschaftlichen Prinzips der Spezifität [63] sind dynamische Interventionen mit wechselnden Körperhaltungen statischen Sitzendinterventionen wie Hockergymnastik gegebenenfalls vorzuziehen, um spezifische hämodynamische Anpassungsvorgänge zu erzielen. Anwendungen im Wasser ermöglichen zudem dynamische Übungen in aufrechter Position unabhängig von der Fähigkeit zum eigenständigen Gehen – durch den hydrostatischen Druck sinkt das Risiko einer hypotonen Reaktion mit Perfusionsstörungen während des Trainings [185].

Bei Frauen ist eine Reduktion von Blutdruck und Herzfrequenz während der Anpassung an Rückenlagen als realistisches Therapieziel anzusehen. Der Einbezug von damit in Verbindung stehenden Zielparametern wie bspw. die Reduktion von Körpergewicht und Stress könnten hier ergänzend wirken [212]. Ein verstärkter Fokus auf aerobe Fitness zur Steigerung des Herzminutenvolumens, ein gezieltes Fertigkeitstraining der Alltagsmobilität zur effizienteren Bewältigung von Lagewechseln, Muskelaufbau zur Unterstützung des venösen Rückstroms und kompensatorisches Gleichgewichtstraining zur Sturzprophylaxe sind denkbar. Diese konditionellen Faktoren könnten zeitgleich die bei Frauen aufgetretenen Schwierigkeiten im eigenständigen Gehen targetieren, wenngleich unklar blieb, ob die Störungen des dynamischen Gleichgewichts vorwiegend auf atrophierter Muskelmasse oder eine Störung der sensomotorischen Regelprozesse (z.B. bei Polyneuropathie, Muskelinnervation) zurückzuführen sind. Intervallmethoden und deren Assessments (6-Minuten-Gehtest, Sit-to-Stand-Test) können bei PD hinsichtlich bestehender Leistungseinschränkungen in der Alltagsmobilität geeigneter

sein als Dauermethoden [76]. Moderate bis maximale Trainingsintensitäten zeigen bei PD zusätzlich signifikante Verbesserungen von Schlafstörungen [53]. Auch, wenn diese Empfehlungen nicht explizit für Frauen mit PD ausgesprochen sind, decken sich mit den Trainingsempfehlungen für postmenopausale Frauen ohne PD, bei denen ein Rückgang anabol wirkender Hormone und eine Abnahme der Knochendichte auftreten - dies spricht vermehrt für intensives Krafttraining und High Impact Sportarten [261].

Die *European Physiotherapy Guidelines for Parkinson's Disease* benennen fünf motorische Kernpunkte in der Behandlung: physical capacity, transfers, manual activities, balance und gait, die in die komplementäre Behandlung von PD einfließen sollten. Diese Ziele sind personenspezifisch unterschiedlich, abhängig von der Erkrankungsphase und können wahrscheinlich unterschiedlich gut von den verschiedenen Phänotyp-Gruppen bei PD erreicht werden. Durch Erlernen spezifischer alltagsrelevanter Fertigkeiten kann jedoch eine Verbesserung in den Aktivitäten des täglichen Lebens erreicht werden, auch wenn es wiederum an Geschlechterdifferenzierung und an Evidenz zu den optimalen Trainingsmodalitäten (Art, Frequenz, Intensität) fehlt [4]. Bei deren Auswahl sollten wiederum kardiovaskulär relevante Sicherheitsmaßnahmen wie die Vermeidung von Pressatmung mitgedacht werden, um bspw. eine starke Verminderung des venösen Rückstroms und hohe Blutdruckspitzen präventiv zu umgehen [77]. Da Bluthochdruck in der Regel nicht subjektiv spürbar ist und demnach auch trainingsassoziierte Verbesserungen unbemerkt bleiben, benötigen Patient:innen ggf. eine enge Begleitung und intensive Motivation zur Übungsdurchführung [91].

Laut den Erkenntnissen dieser Arbeit kann insbesondere bei Frauen von unbekanntem und spontan auftretenden kardiovaskulären Störungen ausgegangen werden. Rückenlagen sollten (z.B. bei Entspannungsinterventionen) durch Blutdruckmessungen kontrolliert und Lagewechsel in liegende Positionen eng begleitet werden – insbesondere, wenn zuvor Aktivitäten in aufrechter Haltung stattfanden. Schnelle Wechsel wie etwa eine vermeintlich sichere Rückenlage nach orthostatischer Beanspruchung bergen besondere Risiken für hypertone Reaktionen. Neurogene Liegendhypertonie kann in hypertensiven Krisen mit Myokardinfarkten, Schlaganfällen, Lungenödemem oder intrazerebralen Blutungen resultieren [198]. Wenn möglich, sollte die flache Rückenlage als Schutz vor Organschädigungen gemieden werden; das Erlernen blutdruckregulierender Countermaneuver [185] sowie ein grundsätzlich erhöhtes Wissen über die eigene kardiovaskuläre Erkrankung wird hingegen empfohlen [120]. Welche Patient:innen hier besonderen Bedarf haben, könnte durch Herzfrequenz- und Blutdruckmessungen ermittelt werden, die der parkinsonspezifischen Lageabhängigkeit kardiovaskulärer Parameter gerecht werden. So können bspw. in Liegendmessungen Gefährdungen abgebildet werden, die in Sitzendmessungen ggf. unbemerkt blieben. Ein gendermedizinisches Verständnis für potentielle Gefährdungen und wirksame Therapieformen kann die Zuordnung von Patient:innen zu spezifischen Interventionen in Zukunft hoffentlich erleichtern.

## 6.5 Abschluss

Das vorliegende Promotionsprojekt ist der Aufforderung verschiedenster Organisationen nach einem geschlechtersensiblen Verständnis von Morbus Parkinson nachgekommen. Basierend auf zahlreichen Geschlechterunterschieden in Prävalenz, Krankheitsprogression und Symptomverteilung besteht die Forderung nach einem geschlechtersensiblen Therapiemanagement, welches diese Unterschiede berücksichtigt. Um zu erfassen, welche Symptome und Geschlechterdifferenzen dabei Beachtung finden sollten bzw. an welchen Stellen therapeutische Maßnahmen nicht für beide Geschlechter gleichermaßen wirksam sind, hat das vorliegende Forschungsprojekt die geschlechterdifferente Wirkung einer Parkinsonkomplexbehandlung aus unterschiedlichen krankheitsrelevanten Perspektiven untersucht.

Dabei konnten Geschlechterdifferenzen in motorischen und nicht-motorischen Krankheitsparametern aufgezeigt werden. Während teils stärkere Beeinträchtigungen bei Frauen ausgeglichen werden konnten, wurden in anderen Parametern Geschlechterdifferenzen zugunsten von Männern produziert. In keiner Zielgröße zeigten Frauen bessere Werte als Männer. Die unimodale Analyse von Parametern der autonomen Kontrolle gab dabei keine Hinweise auf eine verbesserte autonome Regulation, die den beobachteten Therapieeffekten zugrunde liegen könnte. Eine retrospektive, multimodale Analyse lässt jedoch darauf schließen, dass das ANS bei PD-Patient:innen reaktiv bleibt und auf akute Stressoren, sowie mehrwöchige therapeutische Interventionen anspricht. Inwiefern diese Ergebnisse belastbar sind, und geschlechterspezifische Differenzen zeigen, sollte in Folgestudien erforscht werden.

Es besteht weiterhin Forschungsbedarf hinsichtlich der zugrundeliegenden Wirkmechanismen therapeutischer Maßnahmen auf die vielfältigen Symptome der Krankheit sowie dabei wirkende Interaktionen mit dem Faktor Geschlecht. Dabei bleibt besonders relevant, (1) inwiefern bestehende männerzentrierte Evidenzen valide in der Behandlung von Frauen mit PD sind, um Geschlechterunterschieden im Sinne einer gleichgestellten medizinischen Versorgung begegnen zu können und (2) welche vorangehenden Einflussfaktoren langfristig zu Geschlechterdifferenzen führen und den weiteren Therapierverlauf mitbeeinflussen.

Das vorliegende Promotionsprojekt hat vorbereitend dazu die Notwendigkeit eines geschlechtersensiblen Therapiemanagements bestätigt und konkrete Anstöße für Folgeprojekte gegeben.



## References

- [1] 2013. 1.4 Assessment der Motorik. In *Praktische Geriatrie. Klinik; Diagnostik; Interdisziplinäre Therapie*, M. Willkomm and J. Brunk, Eds. Georg Thieme Verlag KG, s.l. DOI=10.1055/b-0034-57682.
- [2] 2005. 24 Synkopen. In *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie*, J. Noth and H. Buchner, Eds. Referenz-Reihe Neurologie. Thieme, s.l. DOI=10.1055/b-0034-25669.
- [3] Abbott, S. M. and Videnovic, A. 2016. Chronic sleep disturbance and neural injury: links to neurodegenerative disease. *Nature and science of sleep* 8, 55–61.
- [4] Abbruzzese, G., Marchese, R., Avanzino, L., and Pelosin, E. 2016. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism & related disorders* 22, S60-S64.
- [5] Abhishekh, H. A., Nisarga, P., Kisan, R., Meghana, A., Chandran, S., Trichur, R., and Sathyaprabha, T. N. 2013. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *Journal of clinical monitoring and computing* 27, 3, 259–264.
- [6] Ahlskog, J. E. 2018. Aerobic Exercise: Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clinic proceedings* 93, 3, 360–372.
- [7] Aksu, F., Steinmetz, H., Steinmetz, M. S. H., and Sitzer, M., Eds. 2011. *Lehrbuch neurologie*. Urban & Fischer, Munich, Germany.
- [8] Ali, M. K., Liu, L., Hussain, A., Zheng, D., Alam, M., Chen, J.-H., and Huizinga, J. D. 2023. Root mean square of successive differences is not a valid measure of parasympathetic reactivity during slow deep breathing. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 324, 4, R446-R456.
- [9] Alonso, A., Huang, X., Mosley, T. H., Heiss, G., and Chen, H. 2015. Heart rate variability and the risk of Parkinson disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Annals of neurology* 77, 5, 877–883.
- [10] Amara, A. W. and Memon, A. A. 2018. Effects of Exercise on Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Clinical therapeutics* 40, 1, 8–15.
- [11] American College of Cardiology. 2023. *Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome - American College of Cardiology*. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2019/03/12/14/51/postural-orthostatic-tachycardia-syndrome>. Accessed 29 August 2023.
- [12] Annells, M. and Koch, T. 2003. Constipation and the preached trio: diet, fluid intake, exercise. *International Journal of Nursing Studies* 40, 8, 843–852.
- [13] Armstrong, M., Walters, K., Davies, N., Nimmons, D., Pigott, J., Read, J., and Schrag, A. 2024. Intervention components in the self-management of Parkinson's: a mixed-methods synthesis of qualitative and quantitative evidence. *BMC Health Serv Res* 24, 1, 92.

- [14] Arnao, V., Cinturino, A., Mastrilli, S., Buttà, C., Maida, C., Tuttolomondo, A., Aridon, P., and D'Amelio, M. 2020. Impaired circadian heart rate variability in Parkinson's disease: a time-domain analysis in ambulatory setting. *BMC neurology* 20, 1, 152.
- [15] Asahina, M., Mathias, C. J., Katagiri, A., Low, D. A., Vichayanrat, E., Fujinuma, Y., Yamanaka, Y., and Kuwabara, S. 2014. Sandomotor and cardiovascular dysfunction in patients with early untreated Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease* 4, 3, 385–393.
- [16] Baba, Y., Putzke, J. D., Whaley, N. R., Wszolek, Z. K., and Uitti, R. J. 2005. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *Journal of neurology* 252, 10, 1201–1205.
- [17] Backhaus, W., Kempe, S., and Hummel, F. C. 2016. The effect of sleep on motor learning in the aging and stroke population - a systematic review. *Restorative neurology and neuroscience* 34, 1, 153–164.
- [18] Bäckström, D., Granåsen, G., Domellöf, M. E., Linder, J., Jakobson Mo, S., Riklund, K., Zetterberg, H., Blennow, K., and Forsgren, L. 2018. Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease: A population-based study. *Neurology* 91, 22, e2045-e2056.
- [19] Bae, H.-J., Cheon, S.-M., and Kim, J. W. 2011. Orthostatic hypotension in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Journal of movement disorders* 4, 1, 33–37.
- [20] Balagopal, P. B., Ferranti, S. D. de, Cook, S., Daniels, S. R., Gidding, S. S., Hayman, L. L., McCrindle, B. W., Mietus-Snyder, M. L., and Steinberger, J. 2011. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123, 23, 2749–2769.
- [21] Bansal, N. R., Paul, B. S., Paul, G., and Singh, G. 2022. Gender Differences and Impact of Autonomic Disturbance on Fatigue and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Neurology India* 70, 1, 203–208.
- [22] 2024. *Bedienungsanleitung Polar Team Pro (Deutsch - 55 Seiten)*. <https://www.bedienungsanleitung.polar/team-pro/anleitung?p=10>. Accessed 7 May 2024.
- [23] Beers, L., Bouvain, J., Reinsberger, C., Jakobsmeier, R., Sarkis, R., and Lee, J. 2024. Cardiac Troponin and Electrodermal Activity in Critically Ill Patients with Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity (P5-3.016). *Neurology* 102, 17\_supplement\_1.
- [24] Beissner, F., Meissner, K., Bär, K.-J., and Napadow, V. 2013. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33, 25, 10503–10511.
- [25] Beydoun, H. A., Hossain, S., Huang, S., Beydoun, M. A., Alemu, B. T., Eid, S. M., and Zonderman, A. B. 2021. Sex Differences in Patterns of Sleep Disorders Among Hospitalizations With Parkinson's Disease: 2004-2014 Nationwide Inpatient Sample. *Psychosomatic medicine* 83, 5, 477–484.
- [26] Bhalsing, K. S., Abbas, M. M., and Tan, L. C. S. 2018. Role of Physical Activity in Parkinson's Disease. *Annals of Indian Academy of Neurology* 21, 4, 242–249.

- [27] Bhidayasiri, R. and Tarsy, D. 2012. Parkinson's Disease: Hoehn and Yahr Scale. *Movement Disorders: A Video Atlas*, 4–5.
- [28] Bianco, A., Antonacci, Y., and Liguori, M. 2023. Sex and Gender Differences in Neurodegenerative Diseases: Challenges for Therapeutic Opportunities. *International journal of molecular sciences* 24, 7.
- [29] Blohm, M., Sandblom, G., Enochsson, L., and Österberg, J. 2023. Differences in Cholecystectomy Outcomes and Operating Time Between Male and Female Surgeons in Sweden. *JAMA surgery* 158, 11, 1168–1175.
- [30] Bondio, M. G. 2014. Mann und Frau, ganz individuell Entwicklungen eines neuen medizinischen Denkens. In ›Gender-Medizin‹. *Krankheit und Geschlecht in Zeiten der individualisierten Medizin*, M. Gadebusch Bondio and E. Katsari, Eds. Gender Studies. transcript Verlag, Bielefeld, 9–16. DOI=10.14361/transcript.9783839421314.9.
- [31] Boucsein, W. 2012. *Electrodermal activity*. Springer, New York, NY.
- [32] Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., Roth, W. T., Dawson, M. E., and Filion, D. L. 2012. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology* 49, 8, 1017–1034.
- [33] Bovenzi, R., Conti, M., Franco, V. de, Pierantozzi, M., Schirinzi, T., Cerroni, R., Stefani, A., Mercuri, N. B., and Liguori, C. 2024. Sex differences in Parkinson's disease-related non motor symptoms: a focus on sleep problems. *Acta neurologica Belgica* 124, 5, 1525–1534.
- [34] Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., Vos, R. A. I. de, Jansen Steur, E. N. H., and Braak, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 24, 2, 197–211.
- [35] Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P., and Del Tredici, K. 2003. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 110, 5, 517–536.
- [36] Brähler, E. and Scheer, J. W. 1984. Subjektive Beschwerden und objektiver Befund. In *Ärztliche Maßnahmen aus psychologischer Sicht - Beiträge zur medizinischen Psychologie*, J. W. Scheer and E. Brähler, Eds. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 189–199. DOI=10.1007/978-3-642-69588-9\_20.
- [37] Braune, S. and Lücking, C. H. 1997. Orthostatische Hypotonie: Pathophysiologie, Differentialdiagnose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 94 (50), A-3413 / B-2877 / C-2673.
- [38] Brüggemann, K., Laschke, S., Pape, A., Scheidtman, K., Störmer, S., Wittmann, C., and Wulf, D. 2010. *Physiotherapie in der Neurologie*. physiolehrbuch Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- [39] Campos, B. H. de, Jager, L. de, Reginato, G. S., Pereira, R. S., Crestani, C. C., Pinge-Filho, P., and Martins-Pinge, M. C. 2020. Cardiovascular evaluation of female rats with 6-OHDA-induced

- parkinsonism: Possible protection by ovarian hormones and participation of nitric oxide. *Life sciences* 259, 118259.
- [40] Cantuti-Castelvetri, I., Keller-McGandy, C., Bouzou, B., Asteris, G., Clark, T. W., Frosch, M. P., and Standaert, D. G. 2007. Effects of gender on nigral gene expression and parkinson disease. *Neurobiology of disease* 26, 3, 606–614.
- [41] Ceballos-Baumann, A. O. and Ebersbach, G., Eds. 2022. *Aktivierende Therapien bei Parkinson-Syndromen*. Thieme, Stuttgart.
- [42] Cerri, S., Mus, L., and Blandini, F. 2019. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's disease* 9, 3, 501–515.
- [43] Cersosimo, M. G. and Benarroch, E. E. 2013. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handbook of clinical neurology* 117, 45–57.
- [44] Cersosimo, M. G., Raina, G. B., Pellene, L. A., Micheli, F. E., Calandra, C. R., and Maiola, R. 2018. Weight Loss in Parkinson's Disease: The Relationship with Motor Symptoms and Disease Progression. *BioMed Research International* 2018, 9642524.
- [45] Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Schapira, A. H. V., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., Brown, R. G., Koller, W., Barone, P., MacPhee, G., Kelly, L., Rabey, M., MacMahon, D., Thomas, S., Ondo, W., Rye, D., Forbes, A., Tluk, S., Dhawan, V., Bowron, A., Williams, A. J., and Olanow, C. W. 2006. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21, 7, 916–923.
- [46] Chen, Z., Li, G., and Liu, J. 2020. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of disease* 134, 104700.
- [47] Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., and Roccella, E. J. 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 42, 6, 1206–1252.
- [48] Claus, I. and Warnecke, T. 2021. Fortgeschrittener Morbus Parkinson: Therapieentscheidung auf einheitlicher Bewertungsbasis. *Deutsches Ärzteblatt Online*.
- [49] Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Raz, N., Webb, A. G., Cohen, N. J., McAuley, E., and Kramer, A. F. 2003. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 58, 2, 176–180.
- [50] Colombo, D., Abbruzzese, G., Antonini, A., Barone, P., Bellia, G., Franconi, F., Simoni, L., Attar, M., Zagni, E., Haggiag, S., and Stocchi, F. 2015. The "gender factor" in wearing-off among patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of DEEP study. *TheScientificWorldJournal* 2015, 787451.

- [51] Coon, E. A. and Low, P. A. 2018. Thermoregulation in Parkinson disease. *Handbook of clinical neurology* 157, 715–725.
- [52] Criado-Perez, C. 2020. *Unsichtbare Frauen. Wie eine von Daten beherrschte Welt die Hälfte der Bevölkerung ignoriert*. btb, München.
- [53] Cristini, J., Weiss, M., Las Heras, B. de, Medina-Rincón, A., Dagher, A., Postuma, R. B., Huber, R., Doyon, J., Rosa-Neto, P., Carrier, J., Amara, A. W., and Roig, M. 2021. The effects of exercise on sleep quality in persons with Parkinson's disease: A systematic review with meta-analysis. *Sleep medicine reviews* 55, 101384.
- [54] Cugusi, L., Solla, P., Serpe, R., Carzedda, T., Piras, L., Oggianu, M., Gabba, S., Di Blasio, A., Bergamin, M., Cannas, A., Marrosu, F., and Mercurio, G. 2015. Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 37, 2, 245–254.
- [55] Cullity, E. R., Madsen, H. B., Perry, C. J., and Kim, J. H. 2019. Postnatal developmental trajectory of dopamine receptor 1 and 2 expression in cortical and striatal brain regions. *The Journal of comparative neurology* 527, 6, 1039–1055.
- [56] Dahodwala, N., Shah, K., He, Y., Wu, S. S., Schmidt, P., Cubillos, F., and Willis, A. W. 2018. Sex disparities in access to caregiving in Parkinson disease. *Neurology* 90, 1, e48-e54.
- [57] Damian, A., Adler, C. H., Hentz, J. G., Shill, H. A., Caviness, J. N., Sabbagh, M. N., Evidente, V. G. H., Beach, T. G., and Driver-Dunckley, E. 2012. Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 18, 10, 1089–1093.
- [58] Deuschl, G. and Berg, D. 2019. Parkinson-Krankheit: Wie man die motorischen Symptome kontrolliert. *Deutsches Ärzteblatt Online*.
- [59] Devos, D., Kroumova, M., Bordet, R., Vodougnon, H., Guieu, J. D., Libersa, C., and Destee, A. 2003. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 110, 9, 997–1011.
- [60] 2019. *DIMDI - OPS Version 2017*. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2017/block-8-97...8-98.htm>. Accessed 18 August 2023.
- [61] Dobbs, W. C., Fedewa, M. V., MacDonald, H. V., Holmes, C. J., Cicone, Z. S., Plews, D. J., and Esco, M. R. 2019. The Accuracy of Acquiring Heart Rate Variability from Portable Devices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 49, 3, 417–435.
- [62] Doberenz, S., Roth, W. T., Wollburg, E., Maslowski, N. I., and Kim, S. 2011. Methodological considerations in ambulatory skin conductance monitoring. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 80, 2, 87–95.

- [63] Donath, L. and Faude, O. 2022. Trainingsprinzipien. *MSK – Muskuloskelettale Physiotherapie* 26, 02, 81–85.
- [64] Donzuso, G., Cicero, C. E., Vinciguerra, E., Sergi, R., Luca, A., Mostile, G., Terravecchia, C., Zappia, M., and Nicoletti, A. 2023. Gender differences in non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 130, 10, 1249–1257.
- [65] Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J.-Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S.-M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., Hankey, G. J., Hay, S. I., Hegazy, M. I., Hibstu, D. T., Kasaeian, A., Khader, Y., Khalil, I., Khang, Y.-H., Kim, Y. J., Kokubo, Y., Logroscino, G., Massano, J., Mohamed Ibrahim, N., Mohammed, M. A., Mohammadi, A., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Nguyen, B. T., Nirayo, Y. L., Ogbo, F. A., Owolabi, M. O., Pereira, D. M., Postma, M. J., Qorbani, M., Rahman, M. A., Roba, K. T., Safari, H., Safiri, S., Satpathy, M., Sawhney, M., Shafieesabet, A., Shiferaw, M. S., Smith, M., Szoeki, C. E. I., Tabarés-Seisdedos, R., Truong, N. T., Ukwaja, K. N., Venketasubramanian, N., Villafaina, S., Weldegewergs, K. G., Westerman, R., Wijeratne, T., Winkler, A. S., Xuan, B. T., Yonemoto, N., Feigin, V. L., Vos, T., and Murray, C. J. L. 2018. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 17, 11, 939–953.
- [66] Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., and Bloem, B. R. 2018. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's disease* 8, s1, S3-S8.
- [67] Eller, K., Böhmig, G. A., Banas, M. C., and Viklicky, O. 2022. Editorial: Advances in the diagnosis and treatment in kidney transplantation. *Frontiers in medicine* 9, 967749.
- [68] empatica. 2018. *E4 wristband. user's manual*, 1–30.
- [69] Emrich, I., Kulenthiran, S., and Mahfoud, F. 2022. Kardiovaskulärer Risikofaktor Hypertonie. In *Klinische Kardiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1–11. DOI=10.1007/978-3-662-62939-0\_8-1.
- [70] Espay, A. J., LeWitt, P. A., Hauser, R. A., Merola, A., Masellis, M., and Lang, A. E. 2016. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *The Lancet Neurology* 15, 9, 954–966.
- [71] Evatt, M. L., Chaudhuri, K. R., Chou, K. L., Cubo, E., Hinson, V., Kompoliti, K., Yang, C., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., and Goetz, C. G. 2009. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 24, 5, 635–646.
- [72] Fanciulli, A., Campese, N., and Wenning, G. K. 2019. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries. *Clin Auton Res* 29, 4, 363–366.

- [73] Fanciulli, A., Göbel, G., Ndayisaba, J. P., Granata, R., Duerr, S., Strano, S., Colosimo, C., Poewe, W., Pontieri, F. E., and Wenning, G. K. 2016. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 26, 2, 97–105.
- [74] Fanciulli, A., Jordan, J., Biaggioni, I., Calandra-Buonaura, G., Cheshire, W. P., Cortelli, P., Eschlboeck, S., Grassi, G., Hilz, M. J., Kaufmann, H., Lahrmann, H., Mancina, G., Mayer, G., Norcliffe-Kaufmann, L., Pavy-Le Traon, A., Raj, S. R., Robertson, D., Rocha, I., Struhal, W., Thijs, R., Tsioufis, K. P., van Dijk, J. G., and Wenning, G. K. 2018. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) : Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 28, 4, 355–362.
- [75] Fayyaz, M., Jaffery, S. S., Anwer, F., Zil-E-Ali, A., and Anjum, I. 2018. The Effect of Physical Activity in Parkinson's Disease: A Mini-Review. *Cureus* 10, 7, e2995.
- [76] Fernandes, B., Barbieri, F. A., Arthuso, F. Z., Silva, F. A., Moretto, G. F., Imaizumi, L. F. I., Ngomane, A. Y., Guimarães, G. V., and Ciolac, E. G. 2020. High-Intensity Interval Versus Moderate-Intensity Continuous Training in Individuals With Parkinson's Disease: Hemodynamic and Functional Adaptation. *Journal of physical activity & health* 17, 1, 85–91.
- [77] Figueroa, J. J., Basford, J. R., and Low, P. A. 2010. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleveland Clinic journal of medicine* 77, 5, 298–306.
- [78] Franke-gricksch, N. 2017. Berechnung des HRV-Werts RMSSD. *Nicole Franke-Gricksch* (Oct. 2017).
- [79] Frazzitta, G., Maestri, R., Ferrazzoli, D., Riboldazzi, G., Bera, R., Fontanesi, C., Rossi, R. P., Pezzoli, G., and Ghilardi, M. F. 2015. Multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improves sleep quality in Parkinson's disease. *Journal of clinical movement disorders* 2, 11.
- [80] Gadebusch Bondio, M. and Katsari, E., Eds. 2014. ›Gender-Medizin‹. *Krankheit und Geschlecht in Zeiten der individualisierten Medizin*. Gender Studies. transcript Verlag, Bielefeld.
- [81] Ganesan, M., Pal, P. K., Gupta, A., and Sathyaprabha, T. N. 2014. Treadmill gait training improves baroreflex sensitivity in Parkinson's disease. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 24, 3, 111–118.
- [82] Gatto, N. M., Deapen, D., Stoyanoff, S., Pinder, R., Narayan, S., Bordelon, Y., and Ritz, B. 2014. Lifetime exposure to estrogens and Parkinson's disease in California teachers. *Parkinsonism & related disorders* 20, 11, 1149–1156.
- [83] Georgiev, D., Hamberg, K., Hariz, M., Forsgren, L., and Hariz, G.-M. 2017. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta neurologica Scandinavica* 136, 6, 570–584.

- [84] Geovanini, G. R., Vasques, E. R., Oliveira Alvim, R. de, Mill, J. G., Andreão, R. V., Vasques, B. K., Pereira, A. C., and Krieger, J. E. 2020. Age and Sex Differences in Heart Rate Variability and Vagal Specific Patterns - Baependi Heart Study. *Global heart* 15, 1, 71.
- [85] Geritz, J., Welzel, J., Hansen, C., Maetzler, C., Hobert, M. A., Elshehabi, M., Knacke, H., Aleknyonýté-Resch, M., Kudelka, J., Bunzeck, N., and Maetzler, W. 2022. Cognitive parameters can predict change of walking performance in advanced Parkinson's disease - Chances and limits of early rehabilitation. *Front. Aging Neurosci.* 14, 1070093.
- [86] Glehr, R., Schöberl, T., and Seel, W. 2021. Das Parkinson-Syndrom in der allgemeinmedizinischen Praxis. *Allgemeinmedizin up2date* 2, 01, 39–56.
- [87] Goldstein, D. S. 2014. Dysautonomia in Parkinson disease. *Comprehensive Physiology* 4, 2, 805–826.
- [88] Goldstein, D. S., Eldadah, B. A., Holmes, C., Pechnik, S., Moak, J., Saleem, A., and Sharabi, Y. 2005. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: independence from levodopa treatment. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 46, 6, 1333–1339.
- [89] Goldstein, D. S., Pechnik, S., Holmes, C., Eldadah, B., and Sharabi, Y. 2003. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 42, 2, 136–142.
- [90] Gonzalez, U. H. 2024. *Parkinson-Krankheit (PK) - Störungen der Hirn-, Rückenmarks- und Nervenfunktion - MSD Manual Ausgabe für Patienten*. <https://www.msdmanuals.com/de-de/heim/st%C3%B6rungen-der-hirn-,r%C3%BCckenmarks-und-nervenfunktion/bewegungsst%C3%B6rungen/parkinson-krankheit-pk>. Accessed 30 May 2024.
- [91] Goodhart, A. K. 2016. Hypertension from the patient's perspective. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 66, 652, 570.
- [92] Guevara, R., Gianotti, M., Oliver, J., and Roca, P. 2011. Age and sex-related changes in rat brain mitochondrial oxidative status. *Experimental gerontology* 46, 11, 923–928.
- [93] Guzikovits, M., Gordon-Hecker, T., Rehtman, D., Salameh, S., Israel, S., Shayo, M., Gozal, D., Perry, A., Gileles-Hillel, A., and Choshen-Hillel, S. 2024. Sex bias in pain management decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 121, 33, e2401331121.
- [94] Haapaniemi, T. H., Korpelainen, J. T., Tolonen, U., Suominen, K., Sotaniemi, K. A., and Myllylä, V. V. 2000. Suppressed sympathetic skin response in Parkinson disease. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 10, 6, 337–342.
- [95] Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J. G., Leenders, K. L., Eshuis, S., Booij, J., Dluzen, D. E., and Horstink, M. W. I. M. 2007. Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78, 8, 819–824.



- [96] Haba-Rubio, J., Frauscher, B., Marques-Vidal, P., Toriel, J., Tobback, N., Andries, D., Preisig, M., Vollenweider, P., Postuma, R., and Heinzer, R. 2018. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep* 41, 2.
- [97] Hanamsagar, R., Alter, M. D., Block, C. S., Sullivan, H., Bolton, J. L., and Bilbo, S. D. 2017. Generation of a microglial developmental index in mice and in humans reveals a sex difference in maturation and immune reactivity. *Glia* 65, 9, 1504–1520.
- [98] Harish, G., Venkateshappa, C., Mahadevan, A., Pruthi, N., Bharath, M. M. S., and Shankar, S. K. 2013. Mitochondrial function in human brains is affected by pre- and post mortem factors. *Neuropathology and applied neurobiology* 39, 3, 298–315.
- [99] Harvey, M., Weston, K. L., Gray, W. K., O'Callaghan, A., Oates, L. L., Davidson, R., and Walker, R. W. 2019. High-intensity interval training in people with Parkinson's disease: a randomized, controlled feasibility trial. *Clinical rehabilitation* 33, 3, 428–438.
- [100] Harvey R Colten, Bruce M Altevogt, and Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. 2006. Extent and Health Consequences of Chronic Sleep Loss and Sleep Disorders. In *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*, H. R. Colten, B. M. Altevogt and Research, Institute of Medicine Committee on Sleep Medicine and, Eds. National Academies Press (US).
- [101] Heimrich, K. G., Lehmann, T., Schlattmann, P., and Prell, T. 2021. Heart Rate Variability Analyses in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain sciences* 11, 8.
- [102] Heinimann, N. B. and Kressig, R. W. 2014. Stürze im Alter. *Praxis* 103, 13, 767–773.
- [103] Hemmerle, A. M., Herman, J. P., and Seroogy, K. B. 2012. Stress, depression and Parkinson's disease. *Experimental neurology* 233, 1, 79–86.
- [104] Henke, C., Singer, O. C., Bauer, J., Erceg, J., Hoffmann, R., Humpich, M., and Tichy, J., Eds. 2018. *Erfahrungsschatz Neurologie. Wissenswertes zum Weiterflüstern*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- [105] Hildreth, V., Anderson, R. H., and Henderson, D. J. 2009. Autonomic innervation of the developing heart: origins and function. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)* 22, 1, 36–46.
- [106] Hill, L. K. and Siebenbrock, A. 2009. Are all measures created equal? Heart rate variability and respiration - biomed 2009. *Biomedical sciences instrumentation* 45, 71–76.
- [107] Hödlmoser, S., Gehrig, T., Antlanger, M., Kurnikowski, A., Lewandowski, M., Krenn, S., Zee, J., Pecoits-Filho, R., Kramar, R., Carrero, J. J., Jager, K. J., Tong, A., Port, F. K., Posch, M., Winkelmayr, W. C., Schernhammer, E., Hecking, M., and Ristl, R. 2021. Sex Differences in Kidney Transplantation: Austria and the United States, 1978-2018. *Frontiers in medicine* 8, 800933.
- [108] Hoque, M. R. 2016. An empirical study of mHealth adoption in a developing country: the moderating effect of gender concern. *BMC medical informatics and decision making* 16, 51.
- [109] Hotelling H. 1936. RELATIONS BETWEEN TWO SETS OF VARIATES. *Biometrika* 28, 3-4, 321–377.

- [110] Hung, A. Y. and Schwarzschild, M. A. 2014. Treatment of Parkinson's disease: what's in the non-dopaminergic pipeline? *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 11, 1, 34–46.
- [111] Ingo Fietze. 2019. Elektrodermale Aktivität. *Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature* (Dec. 2019).
- [112] Iniguez, M., Jimenez-Marin, A., Erramuzpe, A., Acera, M., Tijero, B., Murueta-Goyena, A., Del Pino, R., Fernandez, T., Carmona-Abellan, M., Cabrera-Zubizarreta, A., Gómez-Esteban, J. C., Cortes, J. M., and Gabilondo, I. 2022. Heart-brain synchronization breakdown in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease* 8, 1, 64.
- [113] International Parkinson and Movement Disorder Society®. 2025. A “Call to Action” for Women Living with Parkinson’s Disease. [https://www.movementdisorders.org/MDS/Moving-Along/women-unmet-needs-PD.htm?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.movementdisorders.org/MDS/Moving-Along/women-unmet-needs-PD.htm?utm_source=chatgpt.com). Accessed 24 June 2025.
- [114] Izadi, M., Thomas, E., Thomas, A. C., and Bellafiore, M. 2022. The effect of time-of-day and sleep deprivation on postural control: A systematic review. *Gait & posture* 97, 94–103.
- [115] Jackson, A. S., Stanforth, P. R., Gagnon, J., Rankinen, T., Leon, A. S., Rao, D. C., Skinner, J. S., Boucard, C., and Wilmore, J. H. 2002. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 26, 6, 789–796.
- [116] Jain, S. and Goldstein, D. S. 2012. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiology of disease* 46, 3, 572–580.
- [117] Jänig, W. 2006. *The integrative action of the autonomic nervous system. Neurobiology of homeostasis*. Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- [118] Jänig, W. and Häbler, H. J. 2000. Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural regulation of homeostatic and protective body functions. *Progress in brain research* 122, 351–367.
- [119] Johnston, B. W., Barrett-Jolley, R., Krige, A., and Welters, I. D. 2020. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *Journal of the Intensive Care Society* 21, 2, 148–157.
- [120] Jolles, E. P., Padwal, R. S., Clark, A. M., and Braam, B. 2013. A Qualitative Study of Patient Perspectives about Hypertension. *ISRN Hypertension* 2013, 1–10.
- [121] Jost, W. 2012. Kardiovaskuläre Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Nervenheilkunde* 31, 12, 884–888.
- [122] Jost, W. H. 1995. Autonome Regulationsstörungen beim Parkinson-Syndrom. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 63, 5, 194–205.

- [123] Joyner, M. J., Wallin, B. G., and Charkoudian, N. 2016. Sex differences and blood pressure regulation in humans. *Experimental physiology* 101, 3, 349–355.
- [124] Jurado-Coronel, J. C., Cabezas, R., Ávila Rodríguez, M. F., Echeverria, V., García-Segura, L. M., and Barreto, G. E. 2018. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Frontiers in neuroendocrinology* 50, 18–30.
- [125] Kanegusuku, Silva-Batista, Peçanha, Nieuwboerh, Silva, Costa, de Mello, Piemonte, Ugrinowitsch, Forjaz. 2017. Effects of Progressive Resistance Training on Cardiovascular Autonomic Regulation in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Volume 98, Issue 11, 2134–2141.
- [126] Katsi, V., Papakonstantinou, I., Solomou, E., Antonopoulos, A. S., Vlachopoulos, C., and Tsioufis, K. 2021. Management of Hypertension and Blood Pressure Dysregulation in Patients with Parkinson's Disease-a Systematic Review. *Current hypertension reports* 23, 5, 26.
- [127] Kaufmann, H., Norcliffe-Kaufmann, L., Palma, J.-A., Biaggioni, I., Low, P. A., Singer, W., Goldstein, D. S., Peltier, A. C., Shibao, C. A., Gibbons, C. H., Freeman, R., and Robertson, D. 2017. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Annals of neurology* 81, 2, 287–297.
- [128] Kautzky-Willer, A. 2012. *Gendermedizin*. utb GmbH, Stuttgart, Deutschland.
- [129] Kelly, N. A., Wood, K. H., Allendorfer, J. B., Ford, M. P., Bickel, C. S., Marstrander, J., Amara, A. W., Anthony, T., Bamman, M. M., and Skidmore, F. M. 2017. High-Intensity Exercise Acutely Increases Substantia Nigra and Prefrontal Brain Activity in Parkinson's Disease. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 23, 6064–6071.
- [130] Kim, H. J., Magranè, J., Starkov, A. A., and Manfredi, G. 2012. The mitochondrial calcium regulator cyclophilin D is an essential component of oestrogen-mediated neuroprotection in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 135, Pt 9, 2865–2874.
- [131] Kim, R., Lee, J., Kim, Y., Kim, A., Jang, M., Kim, H.-J., Jeon, B., Kang, U. J., and Fahn, S. 2018. Presynaptic striatal dopaminergic depletion predicts the later development of freezing of gait in de novo Parkinson's disease: An analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism & related disorders* 51, 49–54.
- [132] King, T. L., Kavanagh, A., Scovelle, A. J., and Milner, A. 2020. Associations between gender equality and health: a systematic review. *Health promotion international* 35, 1, 27–41.
- [133] Kleinholdermann, U., Melsbach, J., and Pedrosa, D. J. 2019. Remote-Messung bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. *Nervenarzt* 90, 12, 1232–1238.
- [134] Koepchen, H. P. Zentralnervöse und reflektorische Steuerung der Herzfrequenz. In , 66–86. DOI=10.1007/978-3-662-11217-5\_7.

- [135] Kovács, M., Makkos, A., Aschermann, Z., Janszky, J., Komoly, S., Weintraut, R., Karádi, K., and Kovács, N. 2016. Impact of Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Parkinson's disease* 2016, 7951840.
- [136] Krämer, H. H., Lautenschläger, G., Azevedo, M. de, Doppler, K., Schänzer, A., Best, C., Oertel, W. H., Reuter, I., Sommer, C., and Birklein, F. 2019. Reduced central sympathetic activity in Parkinson's disease. *Brain and behavior* 9, 12, e01463.
- [137] Kring, A. M. and Gordon, A. H. 1998. Sex differences in emotion: Expression, experience, and physiology. *Journal of Personality and Social Psychology* 74, 3, 686–703.
- [138] Lagopoulos, J., Gordon, E., Barhamali, H., Lim, C. L., Li, W. M., Clouston, P., and Morris, J. G. 1998. Dysfunctions of automatic (P300a) and controlled (P300b) processing in Parkinson's disease. *Neurological research* 20, 1, 5–10.
- [139] Larsen, R., Fink, T., and Müller-Wolff, T., Eds. 2016. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [140] Lavie, C. J., Schutter, A. de, Parto, P., Jahangir, E., Kokkinos, P., Ortega, F. B., Arena, R., and Milani, R. V. 2016. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated. *Progress in Cardiovascular Diseases* 58, 5, 537–547.
- [141] Ledl-Kurkowski, E., Hörtnagl, H., Förster, H., Wonisch, M., Hofmann, P., and Pokan, R., Eds. 2017. *Kompodium der Sportmedizin. Physiologie, innere Medizin und Pädiatrie*. Springer, Wien.
- [142] Lee, P. H., Macfarlane, D. J., Lam, T. H., and Stewart, S. M. 2011. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity* 8, 115.
- [143] Li, Y., Wang, J., Li, X., Jing, W., Omorodion, I., and Liu, L. 2021. Association Between Heart Rate Variability and Parkinson's Disease: A Meta-analysis. *Current pharmaceutical design* 27, 17, 2056–2067.
- [144] Lindeboom, M. and van Doorslaer, E. 2004. Cut-point shift and index shift in self-reported health. *Journal of health economics* 23, 6, 1083–1099.
- [145] Lipp, A., Sandroni, P., Ahlskog, J. E., Fealey, R. D., Kimpinski, K., Iodice, V., Gehrking, T. L., Weigand, S. D., Sletten, D. M., Gehrking, J. A., Nickander, K. K., Singer, W., Maraganore, D. M., Gilman, S., Wenning, G. K., Shults, C. M., and Low, P. A. 2009. Prospective Differentiation of Multiple System Atrophy from Parkinson's Disease, with and without Autonomic Failure. *Archives of neurology* 66, 6, 742–750.
- [146] Mahalakshmi, B., Maurya, N., Lee, S.-D., and Bharath Kumar, V. 2020. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *International journal of molecular sciences* 21, 16.

- [147] Mantri, S., Fullard, M. E., Duda, J. E., and Morley, J. F. 2018. Physical Activity in Early Parkinson Disease. *Journal of Parkinson's disease* 8, 1, 107–111.
- [148] Manz, K. and Krug, S. 2022. Veränderung des Sporttreibens und der aktiven Wegstrecken seit der COVID-19-Pandemie – Ergebnisse der Studie GEDA 2021.
- [149] Mariani, S., Ventriglia, M., Simonelli, I., Bucossi, S., Siotto, M., Donno, S., Vernieri, F., and Squitti, R. 2016. Association between sex, systemic iron variation and probability of Parkinson's disease. *The International journal of neuroscience* 126, 4, 354–360.
- [150] Marks, D. 2014. Functional Ambulation Categories (FAC) – Die Gehfähigkeit beurteilen. *ergopraxis* 7, 05, 34–35.
- [151] Marks, D. 2016. Aufstehen – Gehen – Umdrehen – Gehen – Hinsetzen – Timed-up-and-go-Test. *physiopraxis* 14, 07/08, 56–57.
- [152] Markworth, P. 2012. *Sportmedizin. Physiologische Grundlagen*. Nikol Verlag, Hamburg.
- [153] Marras, C., Austin, P. C., Bronskill, S. E., Diong, C., and Rochon, P. A. 2018. Antipsychotic Drug Dispensing in Older Adults With Parkinsonism. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 26, 12, 1244–1257.
- [154] Marras, C., Fereshtehnejad, S.-M., Berg, D., Bohnen, N. I., Dujardin, K., Erro, R., Espay, A. J., Halliday, G., van Hilten, J. J., Hu, M. T., Jeon, B., Klein, C., Leentjens, A. F. G., Mollenhauer, B., Postuma, R. B., Rodríguez-Violante, M., Simuni, T., Weintraub, D., Lawton, M., and Mestre, T. A. 2024. Transitioning from Subtyping to Precision Medicine in Parkinson's Disease: A Purpose-Driven Approach. *Movement Disorders* 39, 3, 462–471.
- [155] Martinez-Martin, P., Falup Pecurariu, C., Odin, P., van Hilten, J. J., Antonini, A., Rojo-Abuin, J. M., Borges, V., Trenkwalder, C., Aarsland, D., Brooks, D. J., and Ray Chaudhuri, K. 2012. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 259, 8, 1639–1647.
- [156] Martinez-Martin, P., Rizos, A. M., Wetmore, J. B., Antonini, A., Odin, P., Pal, S., Sophia, R., Carroll, C., Martino, D., Falup-Pecurariu, C., Kessel, B., Andrews, T., Paviour, D., Trenkwalder, C., and Chaudhuri, K. R. 2019. Relationship of Nocturnal Sleep Dysfunction and Pain Subtypes in Parkinson's Disease. *Movement disorders clinical practice* 6, 1, 57–64.
- [157] McCrory, C., Berkman, L. F., Nolan, H., O'Leary, N., Foley, M., and Kenny, R. A. 2016. Speed of Heart Rate Recovery in Response to Orthostatic Challenge. *Circulation research* 119, 5, 666–675.
- [158] Mensink, G. B. and Hoffmeister, H. 1997. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *European heart journal* 18, 9, 1404–1410.
- [159] Merola, A., Romagnolo, A., Rosso, M., Lopez-Castellanos, J. R., Wissel, B. D., Larkin, S., Bernardini, A., Zibetti, M., Maule, S., Lopiano, L., and Espay, A. J. 2016. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Does it matter if asymptomatic? *Parkinsonism & related disorders* 33, 65–71.

- [160] Meshkinpour, H., Selod, S., Movahedi, H., Nami, N., James, N., and Wilson, A. 1998. Effects of regular exercise in management of chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 43, 11, 2379–2383.
- [161] Mestre, T. A., Fereshtehnejad, S.-M., Berg, D., Bohnen, N. I., Dujardin, K., Erro, R., Espay, A. J., Halliday, G., van Hilten, J. J., Hu, M. T., Jeon, B., Klein, C., Leentjens, A. F. G., Marinus, J., Mollenhauer, B., Postuma, R., Rajalingam, R., Rodríguez-Violante, M., Simuni, T., Surmeier, D. J., Weintraub, D., McDermott, M. P., Lawton, M., and Marras, C. 2021. Parkinson's Disease Subtypes: Critical Appraisal and Recommendations. *Journal of Parkinson's disease* 11, 2, 395–404.
- [162] Micieli, G., Tosi, P., Marcheselli, S., and Cavallini, A. 2003. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 24 Suppl 1, S32-4.
- [163] Miller-Patterson, C., Edwards, K. A., and Chahine, L. M. 2020. Sex Disparities in Autonomic Symptom Treatment in Parkinson's Disease. *Movement disorders clinical practice* 7, 6, 718–719.
- [164] Milstein, N. and Gordon, I. 2020. Validating Measures of Electrodermal Activity and Heart Rate Variability Derived From the Empatica E4 Utilized in Research Settings That Involve Interactive Dyadic States. *Frontiers in behavioral neuroscience* 14, 148.
- [165] Möller, J. C., Menig, A., and Oechsner, M. 2016. Neurorehabilitation bei der Parkinson-Krankheit. *Praxis* 105, 7, 377–382.
- [166] Monteiro-Junior, R. S., Cevada, T., Oliveira, B. R. R., Lattari, E., Portugal, E. M. M., Carvalho, A., and Deslandes, A. C. 2015. We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. *Medical hypotheses* 85, 5, 537–541.
- [167] Moors, T. E., Maat, C. A., Niedieker, D., Mona, D., Petersen, D., Timmermans-Huisman, E., Kole, J., El-Mashtoly, S. F., Spycher, L., Zago, W., Barbour, R., Mundigl, O., Kaluza, K., Huber, S., Hug, M. N., Kremer, T., Ritter, M., Dziadek, S., Geurts, J. J. G., Gerwert, K., Britschgi, M., and van de Berg, W. D. J. 2021. The subcellular arrangement of alpha-synuclein proteoforms in the Parkinson's disease brain as revealed by multicolor STED microscopy. *Acta neuropathologica* 142, 3, 423–448.
- [168] 2024. *Motorisches Lernen als Therapie beim Idiopathischen Parkinson Syndrom*. <https://www.germanjournalsportsmedicine.com/archive/archive-2010/heft-2/motorisches-lernen-als-therapie-beim-idiopathischen-parkinson-syndrom/>. Accessed 1 May 2024.
- [169] Muhlack, S., Welnic, J., Woitalla, D., and Müller, T. 2007. Exercise improves efficacy of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22, 3, 427–430.
- [170] Müller, T., Öhm, G., Eilert, K., Möhr, K., Rotter, S., Haas, T., Küchler, M., Lütge, S., Marg, M., and Rothe, H. 2017. Benefit on motor and non-motor behavior in a specialized unit for Parkinson's disease. *J Neural Transm* 124, 6, 715–720.

- [171] Muntean, M.-L., Benes, H., Sixel-Döring, F., Chaudhuri, K. R., Suzuki, K., Hirata, K., Zimmermann, J., and Trenkwalder, C. 2016. Clinically relevant cut-off values for the Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2): a validation study. *Sleep medicine* 24, 87–92.
- [172] Nascimento, C. M. C., Ayan, C., Cancela, J. M., Gobbi, L. T. B., Gobbi, S., and Stella, F. 2014. Effect of a multimodal exercise program on sleep disturbances and instrumental activities of daily living performance on Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Geriatrics & gerontology international* 14, 2, 259–266.
- [173] NCD Risk Factor Collaboration. 2021. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet (London, England)* 398, 10304, 957–980.
- [174] Nebel, A., Deuschl, G., and Ackermann, H., Eds. 2017. *Dysarthrie und Dysphagie bei Morbus Parkinson*. Forum Logopädie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- [175] Neurological Disorders Collaborator Group. 2017. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Neurology* 16, 11, 877–897.
- [176] Nielsen, J. B., Willerslev-Olsen, M., Christiansen, L., Lundbye-Jensen, J., and Lorentzen, J. 2015. Science-based neurorehabilitation: recommendations for neurorehabilitation from basic science. *Journal of motor behavior* 47, 1, 7–17.
- [177] Niwa, F., Kuriyama, N., Nakagawa, M., and Imanishi, J. 2011. Circadian rhythm of rest activity and autonomic nervous system activity at different stages in Parkinson's disease. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 165, 2, 195–200.
- [178] Nübling, R., Henn, J., Kaiser, U., Schmidt, J., and Bassler, M. 2020. Zur Validität subjektiver Patientenangaben: Anmerkungen zur Beschwerdenuvalidierung. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 68, 2, 81–95.
- [179] Ofner, U. 2009. *Menstruationszyklus und Gehirn: behaviorale und psychophysiologische Studien zur Wirkung von Steroidhormonen auf zerebrale Aktivierungsmuster und interhemisphärische Transmission / vorgelegt von Ulrike Ofner*.
- [180] Olshansky, B., Ricci, F., and Fedorowski, A. 2023. Importance of resting heart rate. *Trends in Cardiovascular Medicine* 33, 8, 502–515.
- [181] Ou, R., Liu, H., Hou, Y., Song, W., Cao, B., Wei, Q., Yuan, X., Chen, Y., Zhao, B., and Shang, H. 2018. Predictors of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A prospective study from southwest China. *Parkinsonism & related disorders* 52, 69–75.
- [182] Pablo-Fernandez, E. de, Tur, C., Revesz, T., Lees, A. J., Holton, J. L., and Warner, T. T. 2017. Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease. *JAMA neurology* 74, 8, 970–976.

- [183] Palatini, P. 2001. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? *Annals of medicine* 33, 4, 213–221.
- [184] Palma, J.-A., Gomez-Esteban, J. C., Norcliffe-Kaufmann, L., Martinez, J., Tijero, B., Berganzo, K., and Kaufmann, H. 2015. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? *Movement Disorders* 30, 5, 639–645.
- [185] Palma, J.-A. and Kaufmann, H. 2018. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Movement Disorders* 33, 3, 372–390.
- [186] Palma, J.-A., Urrestarazu, E., Alegre, M., Pastor, M. A., Valencia, M., Artieda, J., and Iriarte, J. 2013. Cardiac autonomic impairment during sleep is linked with disease severity in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 124, 6, 1163–1168.
- [187] Parashos, S. A., Bloem, B. R., Browner, N. M., Giladi, N., Gurevich, T., Hausdorff, J. M., He, Y., Lyons, K. E., Mari, Z., Morgan, J. C., Post, B., Schmidt, P. N., and Wielinski, C. L. 2018. What predicts falls in Parkinson disease?: Observations from the Parkinson's Foundation registry. *Neurology. Clinical practice* 8, 3, 214–222.
- [188] Park, A. and Stacy, M. 2009. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 256 Suppl 3, 293–298.
- [189] Park, K., Oeda, T., Kohsaka, M., Tomita, S., Umemura, A., and Sawada, H. 2018. Low body mass index and life prognosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 55, 81–85.
- [190] Parker, W. H., Jacoby, V., Shoupe, D., and Rocca, W. 2009. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Women's health (London, England)* 5, 5, 565–576.
- [191] Parkinson's Foundation. 2024. *Women and Parkinson's Research and Care Agenda*. <https://www.parkinson.org/library/books/women-research-care-agenda>. Accessed 21 August 2024.
- [192] Paschoal, M. A. 2021. Heart rate and longevity. *Cardiorespir Physiother Crit Care Rehabil* 1, e42591.
- [193] Peacock, W. F., Baumann, B. M., Rivers, E. J., Davis, T. E., Handy, B., Jones, C. W., Hollander, J. E., Limkakeng, A. T., Mehrotra, A., Than, M., Cullen, L., Ziegler, A., and Dinkel-Keuthage, C. 2021. Using Sex-specific Cutoffs for High-sensitivity Cardiac Troponin T to Diagnose Acute Myocardial Infarction. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 28, 4, 463–466.
- [194] Peçanha, T., Silva-Júnior, N. D., and Forjaz, C. L. d. M. 2014. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clinical physiology and functional imaging* 34, 5, 327–339.
- [195] Picillo, M., Nicoletti, A., Fetoni, V., Garavaglia, B., Barone, P., and Pellicchia, M. T. 2017. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *Journal of neurology* 264, 8, 1583–1607.



- [196] Picillo, M., Palladino, R., Moccia, M., Erro, R., Amboni, M., Vitale, C., Barone, P., and Pellecchia, M. T. 2016. Gender and non motor fluctuations in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism & related disorders* 27, 89–92.
- [197] Pilleri, M., Facchini, S., Gasparoli, E., Biundo, R., Bernardi, L., Marchetti, M., Formento, P., and Antonini, A. 2013. Cognitive and MRI correlates of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol* 260, 1, 253–259.
- [198] Pinna, G., Pascale, C., Fornengo, P., Arras, S., Piras, C., Panzarasa, P., Carmosino, G., Franza, O., Semeraro, V., Lenti, S., Pietrelli, S., Panzone, S., Bracco, C., Fiorini, R., Rastelli, G., Bergandi, D., Zampaglione, B., Musso, R., Marengo, C., Santoro, G., Zamboni, S., Traversa, B., Barattini, M., and Bruno, G. 2014. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PloS one* 9, 4, e93542.
- [199] Poewe, W. 2008. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European journal of neurology* 15 Suppl 1, 14–20.
- [200] Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., and Lang, A. E. 2017. Parkinson disease. *Nature reviews. Disease primers* 3, 17013.
- [201] Porta, M., Pilloni, G., Arippa, F., Casula, C., Cossu, G., and Pau, M. 2019. Similarities and Differences of Gait Patterns in Women and Men With Parkinson Disease With Mild Disability. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 100, 11, 2039–2045.
- [202] Posada-Quintero, H. F. and Chon, K. H. 2020. Innovations in Electrodermal Activity Data Collection and Signal Processing: A Systematic Review. *Sensors (Basel, Switzerland)* 20, 2.
- [203] Prakash, K. M., Nadkarni, N. V., Lye, W.-K., Yong, M.-H., and Tan, E.-K. 2016. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *European journal of neurology* 23, 5, 854–860.
- [204] Prütz, F., Knopf, H., Lippe, E. von der, Scheidt-Nave, C., Starker, A., and Fuchs, J. 2013. Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56, 5-6, 716–722.
- [205] 2024. *Pschyrembel Online | Biomarker*. <https://www.pschyrembel.de/Biomarker/H0H6S>. Accessed 24 May 2024.
- [206] Qiu, C., Hu, G., Kivipelto, M., Laatikainen, T., Antikainen, R., Fratiglioni, L., Jousilahti, P., and Tuomilehto, J. 2011. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 57, 6, 1094–1100.
- [207] Radder, D. L. M., Lígia Silva de Lima, A., Domingos, J., Keus, S. H. J., van Nimwegen, M., Bloem, B. R., and Vries, N. M. de. 2020. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabilitation and neural repair* 34, 10, 871–880.

- [208] Rafferty, M. R., Schmidt, P. N., Luo, S. T., Li, K., Marras, C., Davis, T. L., Guttman, M., Cubillos, F., and Simuni, T. 2017. Regular Exercise, Quality of Life, and Mobility in Parkinson's Disease: A Longitudinal Analysis of National Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative Data. *Journal of Parkinson's disease* 7, 1, 193–202.
- [209] Richter, D., Bartig, D., Muhlack, S., Hartelt, E., Scherbaum, R., Katsanos, A. H., Müller, T., Jost, W., Ebersbach, G., Gold, R., Krogias, C., and Tönges, L. 2019. Dynamics of Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment in Germany from 2010–2016: Patient Characteristics, Access to Treatment, and Formation of Regional Centers. *Cells* 8, 2.
- [210] Rickert, A. Deutsche Hirnstiftung: Patientenleitlinie Parkinson.
- [211] Rigby, B. R. and Davis, R. W. 2018. Should Exercise Be Prescribed Differently Between Women and Men? An Emphasis on Women Diagnosed With Parkinson's Disease. *Frontiers in physiology* 9, 1040.
- [212] 2023. RKI - Themenschwerpunkt Hypertonie (Bluthochdruck). [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische\\_Erkrankungen/Hypertonie/Hypertonie\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Hypertonie/Hypertonie_node.html). Accessed 9 January 2023.
- [213] Roland, K. P., Jakobi, J. M., Powell, C., and Jones, G. R. 2011. Factors related to functional independence in females with Parkinson's disease: a systematic review. *Maturitas* 69, 4, 304–311.
- [214] Römer, C. and Wolfarth, B. 2022. Heart Rate Recovery (HRR) Is Not a Singular Predictor for Physical Fitness. *International journal of environmental research and public health* 20, 1.
- [215] Rosenthal, T. and Oparil, S. 2000. Hypertension in women. *J Hum Hypertens* 14, 10-11, 691–704.
- [216] Sabino-Carvalho, J. L., Fisher, J. P., and Vianna, L. C. 2021. Autonomic Function in Patients With Parkinson's Disease: From Rest to Exercise. *Frontiers in physiology* 12, 626640.
- [217] Sacha, J. 2014. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 19, 3, 207–216.
- [218] Santos-Galindo, M., Acaz-Fonseca, E., Bellini, M. J., and Garcia-Segura, L. M. 2011. Sex differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide. *Biology of sex differences* 2, 7.
- [219] Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Ahlskog, J. E., and Rocca, W. A. 2016. Time Trends in the Incidence of Parkinson's Disease: a 30-year Study. *JAMA neurology* 73, 8, 981–989.
- [220] Scherbaum, R. and Tönges, L. 2024. Multidisziplinäre Komplextherapie der Parkinson-Krankheit : Eckpfeiler einer individualisierten Behandlung. *Nervenarzt* 95, 8, 704–713.
- [221] Schreier, P. J. and Scharf, L. L. 2010. *Statistical Signal Processing of Complex-Valued Data. The Theory of Improper and Noncircular Signals*. Cambridge University Press, Cambridge.

- [222] Schrempf, W. and Reichmann, H. 2017. Schlafstörungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *InFo Neurologie & Psychiatrie* 19, 2, 38–49.
- [223] Serrao, M., Chini, G., Caramanico, G., Bartolo, M., Castiglia, S. F., Ranavolo, A., Conte, C., Venditto, T., Coppola, G., Di Lorenzo, C., Cardinali, P., and Pierelli, F. 2019. Prediction of Responsiveness of Gait Variables to Rehabilitation Training in Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology* 10, 826.
- [224] Sharabi, Y., Vatine, G. D., and Ashkenazi, A. 2021. Parkinson's disease outside the brain: targeting the autonomic nervous system. *The Lancet. Neurology* 20, 10, 868–876.
- [225] Shibao, C. A. and Kaufmann, H. 2017. Pharmacotherapy of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Parkinson Disease. *CNS drugs* 31, 11, 975–989.
- [226] Shibata, M., Morita, Y., Shimizu, T., Takahashi, K., and Suzuki, N. 2009. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 276, 1-2, 79–83.
- [227] Shu, H.-F., Yang, T., Yu, S.-X., Huang, H.-D., Jiang, L.-L., Gu, J.-W., and Kuang, Y.-Q. 2014. Aerobic exercise for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one* 9, 7, e100503.
- [228] Shufelt, C. L., Pacheco, C., Tweet, M. S., and Miller, V. M. 2018. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. *Advances in experimental medicine and biology* 1065, 433–454.
- [229] Siani, F., Greco, R., Levandis, G., Ghezzi, C., Daviddi, F., Demartini, C., Vegeto, E., Fuzzati-Armentero, M.-T., and Blandini, F. 2017. Influence of Estrogen Modulation on Glia Activation in a Murine Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in neuroscience* 11, 306.
- [230] Siche-Pantel, F., Jakobsmeier, R., Buschfort, R., Mühlenberg, M., Michels, H., Oesterschlink, J., and Reinsberger, C. 2023. Geschlechterspezifische Effekte in der bewegungstherapeutischen Behandlung von hämodynamischen Regulationsstörungen bei Morbus Parkinson. *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 39, 02, 69–77.
- [231] Sieurin, J., Andel, R., Tillander, A., Valdes, E. G., Pedersen, N. L., and Wirdefeldt, K. 2018. Occupational stress and risk for Parkinson's disease: A nationwide cohort study. *Movement Disorders* 33, 9, 1456–1464.
- [232] Sommer, S., Aral-Becher, B., and Jost, W. 2011. Nondipping in Parkinson's disease. *Parkinson's disease* 2011, 897586.
- [233] Song, R., Grabowska, W., Park, M., Osypiuk, K., Vergara-Diaz, G. P., Bonato, P., Hausdorff, J. M., Fox, M., Sudarsky, L. R., Macklin, E., and Wayne, P. M. 2017. The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders* 41, 3–13.
- [234] Song, Y., Schreier, P. J., Ramírez, D., and Hasija, T. 2016. Canonical correlation analysis of high-dimensional data with very small sample support. *Signal Processing* 128, 449–458.

- [235] Springer Medizin. 2019. Anzahl der Parkinson-Patienten hat sich verdoppelt. *InFo Neurologie & Psychiatrie* 21, 4, 17.
- [236] Subramanian, I., Mathur, S., Oosterbaan, A., Flanagan, R., Keener, A. M., and Moro, E. 2022. Unmet Needs of Women Living with Parkinson's Disease: Gaps and Controversies. *Movement Disorders* 37, 3, 444–455.
- [237] Tegegne, B. S., Man, T., van Roon, A. M., Snieder, H., and Riese, H. 2020. Reference values of heart rate variability from 10-second resting electrocardiograms: the Lifelines Cohort Study. *European journal of preventive cardiology* 27, 19, 2191–2194.
- [238] The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2024. *An Essay on the Shaking Palsy*. <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.14.2.223>. Accessed 27 May 2024.
- [239] Tiedt, N. 1985. Das Orthostasesyndrom - pathologische, funktionsdiagnostische und physiotherapeutische Aspekte. *Phys Rehab Kur Med* 37, 03, 145–166.
- [240] Tomic, S., Rajkovic, I., Pekic, V., Salha, T., and Misevic, S. 2017. Impact of autonomic dysfunctions on the quality of life in Parkinson's disease patients. *Acta neurologica Belgica* 117, 1, 207–211.
- [241] Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., Shah, L., Sackley, C. M., Deane, K. H. O., Wheatley, K., and Ives, N. 2013. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013, 9, CD002817.
- [242] Trenkwalder, C., Kohonen, R., Högl, B., Metta, V., Sixel-Döring, F., Frauscher, B., Hülsmann, J., Martinez-Martin, P., and Chaudhuri, K. R. 2011. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26, 4, 644–652.
- [243] Tulbă, D., Cozma, L., Bălănescu, P., Buzea, A., Băicuș, C., and Popescu, B. O. 2021. Blood Pressure Patterns in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of personalized medicine* 11, 2.
- [244] UN Women – Headquarters. 2025. *Making women and girls visible: Gender data gaps and why they matter*. <https://www.unwomen.org/en/digital-library/publications/2018/12/issue-brief-making-women-and-girls-visible>. Accessed 17 June 2025.
- [245] Urell, C., Zetterberg, L., Hellström, K., and Anens, E. 2019. Factors explaining physical activity level in Parkinson's disease: A gender focus. *Physiotherapy theory and practice*, 1–10.
- [246] Uurtio, V., Monteiro, J. M., Kandola, J., Shawe-Taylor, J., Fernandez-Reyes, D., and Rousu, J. 2018. A Tutorial on Canonical Correlation Methods. *ACM Comput. Surv.* 50, 6, 1–33.
- [247] van der Kolk, N. M. and King, L. A. 2013. Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 28, 11, 1587–1596.
- [248] van Wamelen, D. J., Leta, V., Podlewska, A. M., Wan, Y.-M., Krbot, K., Jaakkola, E., Martinez-Martin, P., Rizos, A., Parry, M., Metta, V., and Ray Chaudhuri, K. 2019. Exploring hyperhidrosis and

- related thermoregulatory symptoms as a possible clinical identifier for the dysautonomic subtype of Parkinson's disease. *J Neurol* 266, 7, 1736–1742.
- [249] Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., and van Hilten, J. J. 2007. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 69, 4, 333–341.
- [250] Videnovic, A., Noble, C., Reid, K. J., Peng, J., Turek, F. W., Marconi, A., Rademaker, A. W., Simuni, T., Zadikoff, C., and Zee, P. C. 2014. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *JAMA neurology* 71, 4, 463–469.
- [251] Vieluf, S., Hasija, T., Jakobsmeier, R., Schreier, P. J., and Reinsberger, C. 2019. Exercise-Induced Changes of Multimodal Interactions Within the Autonomic Nervous Network. *Frontiers in physiology* 10, 240.
- [252] Vieluf, S., Hasija, T., Schreier, P. J., El Atrache, R., Hammond, S., Mohammadpour Touserani, F., Sarkis, R. A., Loddenkemper, T., and Reinsberger, C. 2021. Generalized tonic-clonic seizures are accompanied by changes of interrelations within the autonomic nervous system. *Epilepsy Behav* 124, 108321.
- [253] Vieluf, S., Scheer, V., Hasija, T., Schreier, P. J., and Reinsberger, C. 2020. Multimodal approach towards understanding the changes in the autonomic nervous system induced by an ultramarathon. *Research in sports medicine (Print)* 28, 2, 231–240.
- [254] Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., and van Hilten, J. J. 2004. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19, 11, 1306–1312.
- [255] Visser, Marinus, Stiggelbout, Van Hilten. 2014. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT 19, 11, 1306–1312.
- [256] Wake, E. and Brack, K. 2016. Characterization of the intrinsic cardiac nervous system. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 199, 3–16.
- [257] Wallis, C. J. D., Jerath, A., Aminoltejari, K., Kaneshwaran, K., Salles, A., Coburn, N., Wright, F. C., Gotlib Conn, L., Klaassen, Z., Luckenbaugh, A. N., Ranganathan, S., Riveros, C., McCartney, C., Armstrong, K., Bass, B., Detsky, A. S., and Satkunasivam, R. 2023. Surgeon Sex and Long-Term Postoperative Outcomes Among Patients Undergoing Common Surgeries. *JAMA surgery* 158, 11, 1185–1194.
- [258] Wang, L.-F., Yokoyama, K. K., Chen, T.-Y., Hsiao, H.-W., Chiang, P.-C., Hsieh, Y.-C., Lo, S., and Hsu, C. 2015. Male-Specific Alleviation of Iron-Induced Striatal Injury by Inhibition of Autophagy. *PLoS one* 10, 7, e0131224.
- [259] Wanner, P., Klamroth, S., and Steib, S. 2022. Neue Ansätze in der Bewegungstherapie bei Morbus Parkinson. *Z Gerontol Geriat* 55, 8, 644–649.

- [260] Weber, C., Thayer, J. F., Rudat, M., Perschel, F. H., and Deter, H. C. 2008. Herzratenvariabilität und Erholung nach Stress. *Psychother Psych Med* 58, 02.
- [261] Weber, F. E. 2024. *Eine Frage der Phase. Warum Frauen anders Sport treiben sollten als Männer : dein Guide für Training und Ernährung im Einklang mit deinem Zyklus*. KompletMedia, München.
- [262] Willis, A. W., Schootman, M., Evanoff, B. A., Perlmutter, J. S., and Racette, B. A. 2011. Neurologist care in Parkinson disease: a utilization, outcomes, and survival study. *Neurology* 77, 9, 851–857.
- [263] Winter, A. C., Rist, P. M., Buring, J. E., and Kurth, T. 2016. Prospective comorbidity-matched study of Parkinson's disease and risk of mortality among women. *BMJ open* 6, 9, e011888.
- [264] Wöhrle, J. C. and Hennerici, M. G. 2004. Morbus Parkinson — Pathophysiologie, Diagnose und medikamentöse Therapie. In *Tiefe Hirnstimulation*. Steinkopff, Heidelberg, 206–228. DOI=10.1007/978-3-7985-1956-5\_10.
- [265] Wolfgang von Scheidt. 2021. Orthostatische Hypotonie. *Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature* (Nov. 2021).
- [266] World Health Organization. 2004. *Priority medicines for Europe and the world*.
- [267] Wu, P.-L., Lee, M., and Huang, T.-T. 2017. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review. *PloS one* 12, 7, e0181515.
- [268] Wulf, G. and Lewthwaite, R. 2016. Optimizing performance through intrinsic motivation and attention for learning: The OPTIMAL theory of motor learning. *Psychon Bull Rev* 23, 5, 1382–1414.
- [269] Xie, D., Shen, Q., Zhou, J., and Xu, Y. 2021. Non-motor symptoms are associated with REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 42, 1, 47–60.
- [270] Yang, F., Trolle Lagerros, Y., Bellocco, R., Adami, H.-O., Fang, F., Pedersen, N. L., and Wirdefeldt, K. 2015. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain : a journal of neurology* 138, Pt 2, 269–275.
- [271] Zhang, D., Shen, X., and Qi, X. 2016. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 188, 3, E53-E63.
- [272] Zhou, J., Zhang, J., Li, Y., Du, L., Li, Z., Lei, F., Wing, Y.-K., Kushida, C. A., Zhou, D., and Tang, X. 2015. Gender differences in REM sleep behavior disorder: a clinical and polysomnographic study in China. *Sleep medicine* 16, 3, 414–418.
- [273] Zhou, M., Abhishek, V., Derdenger, T., Kim, J., and Srinivasan, K. 2024. *Bias in Generative AI*.

# Anhang

Im Anhang befinden sich folgende Dokumentationsbögen, Informationsschreiben und Erklärungen:

**Anhang 1:** Übersicht aller verwendeten Protokolle und Unterlagen

**Anhang 2:** Schellong-Test: Dokumentationsbogen für Herzfrequenz- und Blutdruckwerte

**Anhang 3:** Fragebogen zu Schlafstörungen (PDSS-2)

**Anhang 4:** Fragebogen zur Erfassung autonomer Symptome (SCOPA-AUT-GER)

**Anhang 5:** Fragebogen zur Bewertung des Therapieerfolges

**Anhang 6:** DEMMI: DeMorton Mobility Index

**Anhang 7:** FAC: Functional Ambulation Categories

**Anhang 8:** 10m-Geh-Test

**Anhang 9:** Volltexte der zur kumulativen Dissertation gehörigen Publikationen

## Anhang 1: Übersicht aller verwendeten Protokolle und Unterlagen

### Organisatorische Unterlagen:

- Template Probandenaufklärung mit Datenschutz
- Einwilligung zur Kontaktaufnahme (Testtag I)
- Einwilligung zur Teilnahme
- Einwilligung zur Kontaktaufnahme (Follow-Up)
- Aufklärungsbogen zum Inhalt und Zweck der Studie
- Informationsmaterial zum Ablauf der Studie für Fachpersonal

### Anleitungen und Protokolle:

- Ablaufplan der Studientermine zum Abkreuzen
- Messprotokoll zur Erfassung von Störgrößen (Uhrzeit, Mahlzeiten, Aktivität, Temperatur, u.ä.)
- Anleitung zur Nachtmessung (Instruktionen zur Bedienung der Messtechnologie)

### Assessments:

- Anamnesebögen für vier Untersuchungstermine:
  - Untersuchungstermin I (vor Beginn der Behandlung)
  - Untersuchungstermin II (nach zwei Wochen Behandlung)
  - Untersuchungstermin III (nach Beendigung der Behandlung)
  - Follow-Up (3-6 Monate nach der Behandlung)
- Schellong-Test: Dokumentationsbogen für Herzfrequenz- und Blutdruckwerte
- Schlafprotokoll zur retrospektiven Bewertung der Nachtmessungen
- Fragebogen zu Schlafstörungen (PDSS-2)
- Fragebogen zur Erfassung autonomer Symptome (SCOPA-AUT-GER)
- Fragebogen zur Bewertung des Therapieerfolges
- Testbögen für motorische Testungen:
  - DEMMI: DeMorton Mobility Index
  - FAC: Functional Ambulation Categories
  - 10m-Geh-Test
- Fragebogen zu körperlicher Aktivität: IPAQ
- Befindensskalen für Schmerz, Stress, Beanspruchung



## Anhang 2: Schellong-Test: Dokumentationsbogen für Herzfrequenz- und Blutdruckwerte

Datum:	Termin-Nr.	Proband/in:
Uhrzeit:		

	Blutdruck	Herzfrequenz	Symptome
<b>Liegen</b>			
2 min			
4 min			
6 min			
8 min			
10 min			
<b>Aufstehen</b>			
<b>Stehen</b>			
1 min			
2 min			
3 min			
4 min			
5 min			
<b>Hinlegen</b>			
<b>Liegen</b>			
1 min			
2 min			
3 min			
4 min			
5 min			

Beispiele für mögliche Symptome:

Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Zittern der Hände, Herzklopfen, starkes Schwitzen, verschwommenes Sehen, Beklemmungsgefühl im Brustkorb, Benommenheit, Konzentrationsschwierigkeiten

## Anhang 3: Fragebogen zu Schlafstörungen (PDSS-2)



### Parkinson Disease Sleep Scale-2 / Fragebogen zum Schlaf bei Parkinson

Bitte beurteilen Sie den Schweregrad der folgenden Beschwerden, so wie Sie sie in der vergangenen Woche (die letzten 7 Tage) erlebt haben.

Machen Sie bitte ein Kreuz in das zutreffende Antwortfeld.

sehr oft	das bedeutet 6-7 Tage die Woche
oft	das bedeutet 4-5 Tage die Woche
manchmal	das bedeutet 2-3 Tage die Woche
selten	das bedeutet 1 Tag die Woche
niemals	

	sehr oft	oft	manchmal	selten	niemals
1. Haben Sie während der letzten Woche insgesamt gut geschlafen?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
2. Fiel es Ihnen schwer, nachts einzuschlafen?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
3. Fiel es Ihnen schwer, durchzuschlafen?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
4. Sind Sie wegen Unruhe in Beinen und Armen nachts aufgewacht?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
5. War ihr Schlaf gestört durch einen Drang, Ihre Beine oder Arme bewegen zu müssen?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
6. Haben Sie nachts unter quälenden Träumen gelitten?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
7. Haben Sie nachts unter quälenden Sinnestäuschungen gelitten (Sie haben Dinge gesehen oder gehört, von denen Ihnen gesagt wurde, dass es sie nicht gibt)?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
8. Sind Sie nachts aufgestanden, weil sie zur Toilette mussten?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
9. Haben Sie sich in der Nacht unwohl gefühlt, weil sie unbeweglich waren und sich deshalb nicht im Bett umdrehen oder bewegen konnten?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
10. Haben Sie Schmerzen in Ihren Armen oder Beinen gespürt, von denen Sie nachts aufgewacht sind?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
11. Hatten Sie nachts Muskelkrämpfe im Schlaf in Ihren Armen oder Beinen, von denen Sie aufgewacht sind?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
12. Sind Sie früh am Morgen aufgewacht, weil die Körperlage Ihrer Arme und Beine Schmerzen verursacht hat?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
13. Hatten Sie Zittern (Tremor) beim Aufwachen?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
14. Fühlten Sie sich müde und schläfrig nach dem Aufwachen am Morgen?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
15. Sind Sie nachts aufgewacht, weil Sie geschnarcht haben oder Probleme beim Atmen hatten?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. C. Trenkwalder  
Die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) Ein Instrument zur Quantifizierung von Schlafstörungen und zur Therapiekontrolle  
Nervenheilkunde 2004 (Vol. 23): Heft 9 2004 (498-550)

© Neurologienetz GmbH 2017

## Anhang 4: Fragebogen zur Erfassung autonomer Symptome (SCOPA-AUT-GER)



### SCOPA-AUT-GER

Mittels dieses Fragebogens möchten wir erfassen, in welchem Ausmaß Sie im vergangenen Monat Probleme mit verschiedenen Körperfunktionen hatten, beispielsweise Schwierigkeiten Wasser zu lassen oder verstärktes Schwitzen. Beantworten Sie die Fragen durch Ankreuzen des Kästchens, welches Ihrer Situation am ehesten entspricht. Falls Sie eine Antwort ändern möchten, füllen Sie das «falsche» Kästchen vollständig aus und markieren Sie das richtige mit einem Kreuz. Falls Sie im letzten Monat in Zusammenhang mit einem oder mehreren der geschilderten Probleme Medikamente eingenommen haben, dann beziehen sich diese Fragen auf Ihren Zustand unter Medikamenteneinnahme. Sie können die Einnahme von Medikamenten auf der letzten Seite notieren.

1. Hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten beim Schlucken oder mussten Sie würgen?  

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft
  
2. Haben Sie im vergangenen Monat unwillkürlichen Speichelfluss bemerkt?  

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft
  
3. Blieb Ihnen im vergangenen Monat Essen im Halse stecken?  

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft
  
4. Hatten sie im vergangenen Monat während einer Mahlzeit das Gefühl, sehr schnell gesättigt zu sein?  

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft
  
5. *Verstopfung beschreibt eine verlangsamte Darmbewegung. Bei dieser Störung kommt es nur zweimal oder weniger pro Woche zum Stuhlgang.*  
Hatten Sie im vergangenen Monat Probleme mit Verstopfung?  

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft
  
6. Mussten Sie im vergangenen Monat stark pressen, um Stuhlgang zu haben?  

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nie	manchmal	regelmäßig	oft

7. Hatten Sie im vergangenen Monat ungewollten Stuhlabgang?

- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft

Die Fragen 8 bis 13 beziehen sich auf Schwierigkeiten mit dem Wasserlassen. Falls Sie einen Katheter nutzen, so können Sie dies kennzeichnen, indem Sie ein Kreuz im Kästchen «Nutze Katheter» setzen.

8. Hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten, Ihren Urin zu halten?

- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       *Nutze Katheter*

9. Hatten Sie im vergangenen Monat ungewollten Urinabgang?

- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       *Nutze Katheter*

10. Hatten Sie im vergangenen Monat nach dem Wasserlassen das Gefühl, dass Ihre Blase nicht vollständig entleert wurde?

- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       *Nutze Katheter*

11. Hatten Sie im vergangenen Monat einen schwachen Urinstrahl?

- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       *Nutze Katheter*

12. Mussten Sie im vergangenen Monat nach dem Wasserlassen innerhalb von 2 Stunden erneut Wasser lassen?

- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       *Nutze Katheter*

13. Mussten Sie im vergangenen Monat nachts Wasser lassen?

- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       *Nutze Katheter*

14. Hatten Sie im vergangenen Monat beim Aufstehen das Gefühl, dass Ihnen schwindlig wird, oder Sie nicht mehr scharf sehen können, oder Sie nicht mehr klar denken können?

- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft

15. Wurde Ihnen im vergangenen Monat schwindlig, nachdem sie einige Zeit standen?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft
16. Sind Sie während der vergangenen 6 Monate ohnmächtig geworden?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft
17. Haben Sie im vergangenen Monat tagsüber übermäßig geschwitzt?
- nie                       Manchmal                       regelmäßig                       oft
18. Haben Sie im vergangenen Monat nachts übermäßig geschwitzt?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft
19. Waren Ihre Augen im vergangenen Monat übermäßig empfindlich gegenüber hellem Licht?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft
20. Wie oft hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten, Kälte zu ertragen?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft
21. Wie oft hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten, Hitze zu ertragen?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft

---

Die folgenden Fragen beziehen sich auf das Thema Sexualität. Obwohl uns bewusst ist, dass Sexualität ein sehr intimes Thema ist, möchten wir Sie bitten, diese Fragen zu beantworten. Für die Fragen zur sexuellen Aktivität berücksichtigen Sie jede Form des sexuellen Kontakts mit einem Partner oder Masturbation (Selbstbefriedigung). Es wurde diesen Fragen eine zusätzliche Antwortmöglichkeit hinzugefügt. Hier können Sie ankreuzen, dass die beschriebene Situation für Sie im vergangenen Monat nicht zutreffend war, weil Sie zum Beispiel nicht sexuell aktiv waren. Die Fragen 22 und 23 richten sich speziell an **Männer**, die Fragen 24 und 25 an **Frauen**.

---

---

**Die folgenden drei Fragen richten sich ausschließlich an Männer**

22. Waren Sie im vergangenen Monat impotent (nicht in der Lage, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten)?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       nicht zutreffend
23. Wie oft waren Sie im vergangenen Monat nicht in der Lage, einen Samenerguss zu bekommen?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       nicht zutreffend
- 23a. Haben Sie im vergangenen Monat Medikamente zur Behandlung von Erektionsstörungen eingenommen? (Wenn ja, welche Medikamente?)
- nein     ja: \_\_\_\_\_

**Fahren Sie fort mit Frage 26**

---

**Die folgenden 2 Fragen richten sich ausschließlich an Frauen**

24. Hatten Sie im vergangenen Monat das Gefühl, dass ihre Vagina während sexueller Aktivität zu trocken war?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       nicht zutreffend
25. Hatten Sie im vergangenen Monat Schwierigkeiten, einen Orgasmus zu erreichen?
- nie                       manchmal                       regelmäßig                       oft                       nicht zutreffend

### Die folgenden Fragen richten sich an alle

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Einnahme von Medikamenten, wobei sowohl freiverkäufliche als auch rezeptpflichtige gemeint sind. Wenn Sie ein Medikament einnehmen, geben Sie bitte auch den Namen des Medikaments an.

26. Haben Sie im vergangenen Monat Medikamente eingenommen zur Behandlung von:

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a. Verstopfung?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | nein                     | ja: _____                |
| b. Harnproblemen?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | nein                     | ja: _____                |
| c. Blutdruck?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | nein                     | ja: _____                |
| d. andere Symptome? ( <i>keine Symptome, die in Zusammenhang mit der Parkinson-Erkrankung stehen</i> ) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | nein                     | ja: _____                |

© This questionnaire is made available free of charge, with the permission of the authors, to all those undertaking non-profit and profit making research. Future users may be requested to share data for psychometric purposes. Use of this questionnaire in studies should be communicated to the developers. No changes may be made to the questionnaire without written permission. Please use the following reference in publications:

Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19:1306-12.

For further information, please contact Dr. J. Marinus, Leiden University Medical Center, Department of Neurology (K5Q), P.O. Box 9600, NL-2300 RC Leiden (email: [scopa@lumc.nl](mailto:scopa@lumc.nl)).

## Anhang 5: Fragebogen zur Bewertung des Therapieerfolges

Datum:	Termin-Nr.	Biologisches Geschlecht:
Proband/in:		
Aufenthalt von – bis:	Verlängerung geplant bis:	

Ihre Meinung zu den Therapieinhalten der stationären Rehabilitation			
	JA	Manchmal	NEIN
Haben Ihnen die absolvierten Therapien Spaß gemacht?			
Waren Sie motiviert an den Therapien teilzunehmen?			
Haben Sie regelmäßig teilgenommen?			
War Ihnen stets der Sinn für die jeweiligen Therapien bewusst?			
Haben die Therapien bei Ihnen zu spürbaren Verbesserungen geführt?			



# Anhang 6: DEMMI: DeMorton Mobility Index

## physiotherapie

44

### De Morton Mobility Index (DEMMI)

	0	1	2
<b>Bett</b>			
1. Brücke	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> möglich	
2. Auf die Seite rollen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> möglich	
3. Vom Liegen zum Sitzen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> geringe Unterstützung <input type="checkbox"/> Supervision	<input type="checkbox"/> selbstständig
<b>Stuhl</b>			
4. Sitzen im Stuhl ohne Unterstützung	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> 10 Sek.	
5. Aus dem Stuhl aufstehen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> geringe Unterstützung <input type="checkbox"/> Supervision	<input type="checkbox"/> selbstständig
6. Aus dem Stuhl aufstehen, ohne die Arme zu Hilfe zu nehmen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> möglich	
<b>Statisches Gleichgewicht (ohne Gehhilfe)</b>			
7. Ohne Unterstützung stehen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> 10 Sek.	
8. Stehen mit geschlossenen Füßen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> 10 Sek.	
9. Auf den Fußspitzen stehen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> 10 Sek.	
10. Im Tandemstand mit geschlossenen Augen stehen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> 10 Sek.	
<b>Gehen</b>			
11. Wegstrecke +/- Gehhilfe Gehhilfe (kennzeichnen): keine/ Gehbock/ Stock/ Rollator/ andere	<input type="checkbox"/> nicht möglich <input type="checkbox"/> 5 m	<input type="checkbox"/> 10 m <input type="checkbox"/> 20 m	<input type="checkbox"/> 50 m
12. Selbstständiges Gehen	<input type="checkbox"/> nicht möglich <input type="checkbox"/> geringe Unterstützung <input type="checkbox"/> Supervision	<input type="checkbox"/> selbstständig mit Gehhilfe	<input type="checkbox"/> selbstständig ohne Gehhilfe
<b>Dynamisches Gleichgewicht (ohne Gehhilfe)</b>			
13. Stift vom Boden aufheben	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> möglich	
14. Vier Schritte rückwärts gehen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> möglich	
15. Springen	<input type="checkbox"/> nicht möglich	<input type="checkbox"/> möglich	
<b>ERGEBNISSE DER SPALTEN</b>			
		<b>ROHWERT</b> (Summe der Spaltenergebnisse)	/19
		<b>DEMMI-SCORE</b> (MDC <sub>90</sub> = 9 Punkte; MCID = 10 Punkte)*	/100

#### DEMMI-Rohwert Umrechnungstabelle

Rohwert	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
DEMMI-Score	0	8	15	20	24	27	30	33	36	39	41	44	48	53	57	62	67	74	85	100

Name Patient: \_\_\_\_\_ Kommentare: \_\_\_\_\_  
 Datum: \_\_\_\_\_  
 Name Tester: \_\_\_\_\_  
 Unterschrift: \_\_\_\_\_

**leicht**

Sitzen ohne Unterstützung

Brücke

Ohne Unterstützung stehen

Aus dem Stuhl aufstehen

Auf die Seite rollen

Vom Liegen zum Sitzen

Stehen mit geschlossenen Füßen

Stift vom Boden aufheben

Rückwärts gehen

Wegstrecke

Aus dem Stuhl aufstehen ohne Arme

Selbstständiges Gehen

Springen

Zehenstand

Tandemstand geschlossene Augen

**schwer**

Abb.: Copyright Originalversion: de Morton, Davidson & Keating 2007; Copyright deutsche Version: Hochschule für Gesundheit, Bochum, 2013  
 Heruntergeladen von: Thieme Verlagsgruppe. Urheberrechtlich geschützt.

\* MDC = Minimal Detectable Change (Eine Veränderung von bis zu 9 Punkten zwischen zwei Messzeitpunkten kann messfehlerbasiert sein und ist daher nicht klinisch relevant.)  
 MCID = Minimal Clinically Important Difference (Erst bei einer Veränderung von mindestens 10 Punkten ist die Mobilitätsverbesserung des Patienten klinisch als relevant einzustufen.)

## Anhang 7: FAC: Functional Ambulation Categories



### Functional Ambulation Categories

Nr	Kategorie	Beschreibung
0	Nicht funktionell (nicht möglich)	Patient kann nicht gehen, oder benötigt die Hilfe von zwei oder mehr Personen.
1	Abhängig - Stufe 2	Patient benötigt sichere, ständige Unterstützung von einer Person, die hilft das Gewicht zu übernehmen und das Gleichgewicht zu halten.
2	Abhängig - Stufe 1	Patient benötigt ständige oder intermittierende Unterstützung einer Person für Gleichgewicht oder Koordination.
3	Abhängig – Aufsicht	Patient benötigt verbale Anleitung oder stand-by Hilfe einer Person ohne physischen Kontakt.
4	Unabhängig - auf ebenen Boden	Patient kann unabhängig auf ebenen Boden gehen, benötigt aber Hilfe bei Treppen, Hängen oder unebenen Oberflächen.
5	Unabhängig	Patient kann überall selbständig gehen.

Anmerkung: Diese Klassifikation berücksichtigt keine Hilfsmittel.

*References Holden et al. (1984); Holden et al. (1986); Collen et al. (1990).*

#### **Kommentar:**

Diese Einteilung beschreibt das Ausmaß an Hilfe, welche Patienten beim Gehen in der Physiotherapie benötigen. Daher ist diese Skala besser in der Rehabilitation einsetzbar und weniger als Messinstrument der Behinderung. Validität und Reliabilität sind belegt, die Skala ist einfach anzuwenden und zeigt Veränderungen im Übergang von Immobilität bis zum Gehen auf.

*From Wade DT (1995): Measurement in neurological rehabilitation. Oxford medical publications*

*Kommentar übersetzt von A. Tautscher-Basnett, Galltal-Klinik.  
Hinweise/Korrekturvorschläge/Kommentare bitte direkt an [gusti.tautscherbasnett@kabeg.at](mailto:gusti.tautscherbasnett@kabeg.at)*

## Anhang 8: 10m-Geh-Test

Datum:	Patient*in:
Durchführende Person:	

### Zielstellung:

Aufgabe ist es, eine markierte 10-Meter-Gehstrecke in maximalem Tempo abzulaufen (nicht joggen). Dabei werden die benötigte Zeit, sowie die gemachten Schritte dokumentiert.

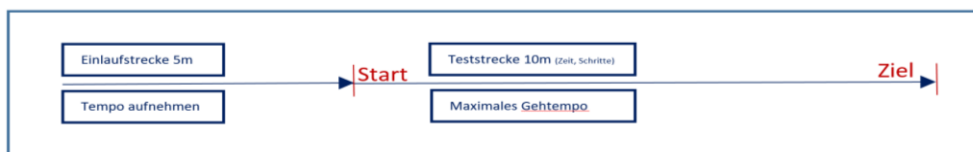
Wenn möglich, sollen keine Hilfsmittel (Rollatoren, UAGs, u.ä.) verwendet werden. Ist die Testperson auf ein Hilfsmittel angewiesen, muss sie es bei jeder Testdurchführung benutzen.

### Testablauf:

Eine Stunde vor dem Test sollte keine schwere körperliche Belastung stattgefunden haben.

Über eine Einlaufstrecke von 5 Metern nimmt die Testperson ihre individuelle Geschwindigkeit auf. Mit Überschreiten der Startmarkierung beginnt die Messung und endet mit Überschreiten der Zielmarkierung. Dokumentiert werden benötigte Zeit und Schritte zwischen den Markierungen.

Bei vorzeitigem Testabbruch darf ein zweiter Versuch gewährt werden.



Dokumentation	
Verwendete Hilfsmittel	
Benötigte Zeit	
Benötigte Schritte	

Bei vorzeitigem Testabbruch	
Grund des Abbruchs	
Bis zum Abbruch absolvierte Strecke	
Bis zum Abbruch benötigte Zeit	
Bis zum Abbruch absolvierte Schritte	

## Anhang 9: Übersicht der Patient:innen-Daten

Patient number	Sex	Age	Duration of Parkinson Disease	BMI
	(1=male; 2=female)	[years]	[years]	[kg/m <sup>2</sup> ]
1	2	72	2	32,72
2	1	78	27	33,80
3	2	63	2	26,93
4	1	72	6	42,69
5	2	58		27,68
6	1	72	3	24,57
7	1	69	0	30,77
8	1	60	1	27,76
9	2	47	5	23,71
10	2	82	20	24,46
11	2	67	5	28,72
12	1	64	5	28,18
13	2	82	7	16,46
14	2	75	10	33,96
15	1	72	12	30,48
16	1	73		21,60
17	2	72	2	33,13
18	1	87	7	23,24
19	1	76	3	25,61
20	1	76	15	25,83
21	1	74	2	31,10
22	1	63	4	40,10
23	2	80	0	23,71
24	1	62	6	22,35
25	1	81	20	28,27
26	1	74	1	32,41
27	2	67	14	22,76
28	2	77	2	26,99
29	2	79	5	21,26
30	2	78	3	18,00
31	1	76	1	26,04
32	1	66	4	32,03
33	1	61	3	21,05
34	2	69	5	26,30
35	1	53	4	20,06
36	1	83		27,68
37	1	48	1	25,59
38	2	76	0	20,82
39	2	53	1	29,14
40	2	76	20	29,75
41	1	78	2	25,99
42	1	60	2	24,38
	<b>Sex</b>	<b>Age</b>	<b>Duration of Parkinson Disease</b>	<b>BMI</b>
		[years]	[years]	[kg/m <sup>2</sup> ]
all patients [n]	42			
all patients [mean]		70,26	6	27,10
males [n]	24			
males [mean]		70,72	6	27,98
females [n]	18			
females [mean]		69,92	6	25,92

Patient number	Sex (1=male; 2=female)	Medication intake					
		laxatives	urinary / renal medication	hypotensive agents	analgesics	sleep aids	antidepressants
1	2	1	1	1			
2	1			1			
3	2	1	1	1		1	
4	1	1	1	1		1	
5	2						
6	1		1	1			
7	1			1	1		
8	1	1			1		
9	2	1				1	1
10	2			1			1
11	2						
12	1			1	1		
13	2	1		1	1	1	
14	2				1		1
15	1			1	1		
16	1	1	1	1			1
17	2			1			
18	1	1		1	1	1	
19	1	1					1
20	1		1		1		
21	1			1			
22	1	1		1		1	1
23	2	1		1			
24	1						
25	1	1	1	1	1	1	
26	1	1			1		
27	2					1	
28	2						
29	2				1		
30	2						
31	1						
32	1			1		1	
33	1		1	1		1	1
34	2						
35	1					1	1
36	1			1	1		
37	1						
38	2			1			
39	2						
40	2			1		1	1
41	1		1	1	1		
42	1						
	Sex	Medication intake					
		laxatives	urinary / renal medication	hypotensive agents	analgesics	sleep aids	antidepressants
<b>all patients [n]</b>	42	13	9	23	13	12	9
<b>all patients [%]</b>		31%	21%	55%	31%	29%	21%
<b>males [n]</b>	24	8	7	15	10	7	5
<b>males [%]</b>		33%	29%	63%	42%	29%	21%
<b>females [n]</b>	18	5	2	8	3	5	4
<b>females [%]</b>		28%	11%	44%	17%	28%	22%

Patient number	Sex	Therapy prior to study participation			Informal activities prior to study participation	
		physio / ergo / rehabilitative exercise	speech therapy	in-patient care	regular physical activity	use of relaxation techniques
1	2	1				
2	1	1				
3	2	1			1	
4	1	1				
5	2	1	1			
6	1	1			1	
7	1	1				
8	1	1			1	
9	2	1		1		1
10	2			1	1	
11	2	1				1
12	1	1		1	1	
13	2	1		1		
14	2	1		1		
15	1	1	1			
16	1					
17	2			1	1	
18	1	1		1	1	1
19	1	1				1
20	1	1				
21	1	1		1		
22	1	1		1	1	
23	2	1			1	
24	1	1		1	1	
25	1	1				1
26	1	1				
27	2			1	1	
28	2	1				1
29	2	1				
30	2					
31	1					1
32	1	1		1		
33	1	1			1	
34	2	1		1	1	1
35	1	1		1	1	
36	1					
37	1		1		1	
38	2					
39	2	1			1	
40	2	1			1	
41	1	1				
42	1	1			1	

	Sex	Therapy prior to study participation			Informal activities prior to study participation	
		physio / ergo / rehabilitative exercise	speech therapy	prior in-patient care	regular physical activity	use of relaxation techniques
<b>all patients [n]</b>	42	33	3	14	18	8
<b>all patients [%]</b>		79%	7%	33%	43%	19%
<b>males [n]</b>	24	20	2	7	10	4
<b>males [%]</b>		83%	8%	29%	42%	17%
<b>females [n]</b>	18	13	1	7	8	4
<b>females [%]</b>		72%	6%	39%	44%	22%

Patient number	Sex	Comorbidities																	
		neurological	cardiological	arterial hypotension	arterial hypertension	metabolic	psychological	depression	orthopedic	dermatological	sleep disturbances	respiratory	visual	cancerous	rheumatic	gastrointestinal	chronic pain	urinary / renal	impaired mobility
1	2							1						1					
2	1		1		1			1									1		
3	2							1											
4	1		1		1				1	1									
5	2	1				1	1	1	1			1							
6	1				1									1					
7	1	1	1		1	1			1										
8	1																		
9	2						1	1											
10	2		1			1									1		1		
11	2	1							1					1					
12	1				1				1										
13	2				1									1	1				
14	2	1				1		1	1						1	1			1
15	1	1										1							
16	1	1							1			1					1		
17	2																		1
18	1	1	1			1			1							1	1		
19	1	1							1										1
20	1											1							1
21	1	1	1		1	1			1								1		
22	1	1					1	1			1	1				1			
23	2	1							1				1					1	1
24	1																		
25	1	1	1		1							1							1
26	1	1															1		
27	2											1		1					
28	2	1	1		1													1	1
29	2	1	1			1			1				1						
30	2	1																1	1
31	1	1							1			1							1
32	1					1	1								1				1
33	1	1			1				1					1					
34	2					1			1										1
35	1						1	1										1	
36	1	1			1							1							
37	1	1					1												
38	2	1			1		1	1											
39	2								1										
40	2				1	1												1	1
41	1	1	1		1	1							1	1					
42	1																		



	Sex	Comorbidities																		
		neurological	cardiological	arterial hypotension	arterial hypertension	metabolic	psychological	depression	orthopedic	dermatological	sleep disturbances	respiratory	visual	cancerous	rheumatic	gastrointestinal	chronic pain	urinary / renal	impaired mobility	hysterectomy
<b>all patients [n]</b>	42	22	10	0	14	11	7	6	18	2	2	7	4	5	2	4	3	6	10	7
<b>all patients [%]</b>		52 %	24 %	0%	33 %	26 %	17 %	14 %	43 %	5%	5%	17 %	10 %	12 %	5%	10 %	7%	14 %	24 %	17 %
<b>males [n]</b>	24	14	7	0	10	5	4	2	9	2	2	6	1	3	0	1	2	5	6	0
<b>males [%]</b>		58 %	29 %	0%	42 %	21 %	17 %	8%	38 %	8%	8%	25 %	4%	13 %	0%	4%	8%	21 %	25 %	0%
<b>females [n]</b>	18	8	3	0	4	6	3	4	9	0	0	1	3	2	2	3	1	1	4	7
<b>females [%]</b>		44 %	17 %	0%	22 %	33 %	17 %	22 %	50 %	0%	0%	6%	17 %	11 %	11 %	17 %	6%	6%	22 %	39 %

## Anhang 9: Volltexte der zur kumulativen Dissertation gehörigen Publikationen

- I. *Siche-Pantel, Franziska; Jakobsmeier, J.; Buschfort, R.; Mühlenberg, M.; Michels, H.; Oesterschlink, J.; Reinsberger, C. (2023): Geschlechterspezifische Effekte in der bewegungstherapeutischen Behandlung von hämodynamischen Regulationsstörungen bei Morbus Parkinson. Thieme: Bewegungstherapie und Gesundheitssport 2023; 39: 1–9; DOI: 10.1055/a-2023-9443; ISSN 1613-0863*  
Status: publiziert  
Die Wiedergabe dieses Artikels in der vorliegenden Dissertationsschrift erfolgt mit ausdrücklicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags (09/2025). Jegliche weitere Nutzung, Vervielfältigung oder Verbreitung bedarf der Zustimmung des Verlags. Es wurden keine Änderungen gegenüber der Originalversion vorgenommen.
- II. *Siche-Pantel, F., Buschfort, R., Mühlenberg, M., Michels, H., Jakobsmeier, R., and Reinsberger, C. 2025. Sex differences in motor and non-motor symptoms in the multimodal treatment of Parkinson's Disease.*  
Status: Eingereicht bei BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation  
Dieses Manuskript befindet sich derzeit in der redaktionellen Prüfung vor dem Begutachtungsverfahren. Es handelt sich um die eingereichte Autor:innenfassung (Preprint, 2025). Diese Fassung darf ausschließlich zu wissenschaftlichen und nicht-kommerziellen Zwecken genutzt werden.
- III. *Siche-Pantel, F., Mühlenberg, M., Buschfort, R., Michels, H., Jakobsmeier, R., Oesterschlink, J., and Reinsberger, C. 2025. Sex-specific cardiovascular dysregulation in the multimodal treatment of Parkinson's Disease. DOI: 10.1186/s12883-025-04281-7*  
Status: publiziert  
Dieser Artikel ist unter der Lizenz Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/0>) veröffentlicht. Die Nutzung, Vervielfältigung und Weitergabe sind unter Angabe der Originalautorinnen und der Quelle gestattet. Es wurden keine Änderungen gegenüber der veröffentlichten Version vorgenommen.
- IV. *Siche-Pantel, F., Hasija, T.; Kuschel, M.; Jakobsmeier, R., Mühlenberg, M., Buschfort, R., Michels, H., and Reinsberger, C. 2025. Exploring Multimodal Interrelations Within the Autonomic Nervous System.*  
Status: Eingereicht bei Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical  
Dieses Manuskript befindet sich derzeit im Peer-Review-Prozess. Es handelt sich um die eingereichte Autor:innenfassung (Preprint, 2025). Diese Fassung darf ausschließlich zu wissenschaftlichen und nicht-kommerziellen Zwecken genutzt werden.

# Persönliche PDF-Datei für Siche-Pantel F.

Mit den besten Grüßen von Thieme

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

**Geschlechterspezifische  
Effekte in der bewegungs-  
therapeutischen Behandlung  
von hämodynamischen  
Regulationsstörungen bei  
Morbus Parkinson**

**B&G Bewegungstherapie  
und Gesundheitssport**

2023

69–77

10.1055/a-2023-9443

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

## **Copyright & Ownership**

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,  
Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany  
ISSN 1613-0863

# Geschlechterspezifische Effekte in der bewegungstherapeutischen Behandlung von hämodynamischen Regulationsstörungen bei Morbus Parkinson

## Gender-Specific Effects in the Exercise Therapy of Hemodynamic Regulation Disorders in Parkinson's Disease

### Autorinnen/Autoren

Franziska Siche-Pantel<sup>1</sup>, Rasmus Jakobsmeier<sup>1</sup>, Rüdiger Buschfort<sup>2</sup>, Manfred Mühlenberg<sup>3</sup>, Heinke Michels<sup>3</sup>, Julian Oesterschink<sup>1</sup>, Claus Reinsberger<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Department Sport und Gesundheit, Sportmedizinisches Institut der Universität Paderborn, Deutschland
- 2 Aatalklinik Wünnenberg GmbH, Abteilung Neurologie, Bad Wünnenberg, Deutschland
- 3 Gräfliche Kliniken GmbH und Co. KG, Standort Marcus Klinik, Abteilung Neurologie, Bad Driburg, Deutschland

### Stichworte

Morbus Parkinson, Geschlechterunterschiede, autonomes Nervensystem, hämodynamische Regulationsstörung.

### Key words

Parkinson's disease, gender differences, autonomic nervous system, hemodynamic regulation disorder.

Eingegangen 12.01.2023

Angenommen durch Review 01.02.2023

### Bibliografie

Bewegungstherapie und Gesundheitssport 2023; 39: 69–77

DOI 10.1055/a-2023-9443

ISSN 1613-0863

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung** Motorische Symptome bei Morbus Parkinson lassen sich durch körperliche Aktivität modifizieren. Inwiefern dies auch für nicht-motorische, autonome Symptome gilt, ist weitestgehend unbekannt. Die Erkrankung weist zudem eine Vielzahl an geschlechterspezifischen Unterschieden auf. Epidemiologische Untersuchungen deuten zum Beispiel auf einen besseren primärpräventiven Effekt durch körperliche Aktivität bei Männern als bei Frauen hin. Daten zu geschlechterspezifischen Effekten auf das autonome Nervensystem sind jedoch limitiert. Im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie sollen mögliche geschlechterspezifische Effekte einer Bewegungsintervention auf Störungen der hämodynamischen Regulation als Manifestation

nicht-motorischer Symptome untersucht werden. Diese sind aufgrund ihrer oft gegensätzlichen hypo- und hypertonen Ausprägung schwierig medikamentös zu behandeln, lassen sich aber gegebenenfalls durch Bewegungsinterventionen modifizieren.

**Methodik** Bei 42 Patienten und Patientinnen (Alter: 70,3 Jahre; 24 Männer; 18 Frauen) wurden vor und nach einer mehrwöchigen, stationären Parkinsonkomplexbehandlung hämodynamische Parameter in einem Schellongtest untersucht. Mittels anschließender Regressionsanalyse erfolgte eine Quantifizierung der Abhängigkeit von den Faktoren Alter, Body Mass Index, Krankheitsdauer, Vorerkrankungen, Sitzendblutdruck und hypotensiv wirkender Medikamente.

**Ergebnis** Bei 44 % der Männer und 46 % der Frauen traten hämodynamische Regulationsstörungen im Stand und in Rückenlage mindestens einmal auf. Eine vor Therapiebeginn präsentierte Regulationsstörung im Stand zeigte sich in keiner Geschlechtergruppe durch die Parkinsonkomplexbehandlung verändert. Frauen zeigten zu Therapieende jedoch einen signifikant niedrigeren Blutdruck im Liegen ( $p = 0,022^*$ ). Unabhängig von der Komplextherapie fiel der Blutdruck in Rückenlage bei Frauen nach Orthostasbelastung höher aus als davor (vor Therapie:  $p = 0,015^*$ ; nach Therapie:  $p = 0,021^*$ ). Jedes Lebensjahr erhöhte das Risiko für eine hämodynamische Regulationsstörung in Rückenlage in der Gesamtgruppe um 12,4% (Regressionskoeffizient  $B = 0,117$ ;  $p = 0,014^*$ ;  $\text{Exp}(B) = 1,124$ ).

**Schlussfolgerung** Systematische Effekte auf Blutdruckwerte im Rahmen von Orthostasereaktionen durch eine Parkinsonkomplexbehandlung konnten nicht nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich bei Frauen nach Parkinsonkomplexbehandlung eine Senkung der Blutdruckwerte in Rückenlage. Das scheinbar unsystematische, teils geschlechterspezifische Auftreten hämodynamischer Regulationsstörungen fordert ein individualmedizinisch angelegtes Vorgehen im therapeutischen Alltag.

### SUMMARY

**Introduction** There is great potential for motor symptoms in Parkinson's disease to be modified by physical activity. However, not enough research has been carried out regarding the extent

to which this also applies to non-motor, autonomic symptoms. Parkinson's disease also exhibits a large number of gender-specific differences. Epidemiological studies indicate, for example, that physical activity has a better primary preventive effect in men than in women. Moreover, data on gender-specific effects on the autonomic nervous system are limited. The objective of this present pilot study is to examine possible gender-specific effects of exercise intervention on disorders of hemodynamic regulation as a manifestation of non-motor symptoms. Due to their often contrasting hypotonic and hypertonic characteristics, these are difficult to treat with medication, but can be modified by physical activity interventions if necessary.

**Methods** In 42 patients (age: 70.3 years; 24 men; 18 women), hemodynamic parameters were examined in the Schellong test before and after several weeks of inpatient Parkinson's complex treatment. By means of subsequent regression analysis, the dependence on the factors age, body mass index, disease duration, pre-existing conditions, sedentary blood pressure and hypotensive drugs was quantified.

**Result** In 44% of the men and 46% of the women, hemodynamic regulation disorders occurred at least once in the standing and

supine position. A regulatory disorder while standing before the start of therapy was not observed in any gender group by the Parkinson's complex treatment. At the end of therapy, however, women showed significantly lower blood pressure when lying down ( $p=0.022^*$ ). Regardless of the complex therapy, blood pressure in the supine position in women after orthostatic load was higher than before (before therapy:  $p=0.015^*$ ; after therapy:  $p=0.021^*$ ). Each year of life increased the risk of hemodynamic regulation disorder in the supine position by 12,4% in the overall group (regression coefficient  $B = 0.117$ ;  $p = 0.014^*$ ;  $\text{Exp}(B) = 1,124$ ).

**Conclusion** It was not possible to demonstrate systematic effects on blood pressure values in the context of orthostatic reactions caused by a Parkinson's complex treatment. However, after Parkinson's complex treatment, women showed a reduction in blood pressure values in the supine position. The seemingly unsystematic, partly gender-specific occurrence of haemodynamic regulation disorders require an individualized medical approach in everyday therapy.

#### Was ist zu diesem Thema bereits bekannt?

- Klinische Präsentationen bei PD weisen zahlreiche Geschlechterspezifika auf.
- Motorische Symptome lassen sich durch körperliche Aktivität bessern.
- Die Wirkung von körperlicher Aktivität auf nicht-motorische Symptome wie hämodynamische Regulationsstörungen ist ebenso wie deren Geschlechterdifferenzierung noch unklar.

#### Welche neuen Erkenntnisse bringt der Artikel?

- Hämodynamische Regulationsstörungen bei PD sind häufig, aber in ihrer Ausprägung heterogen.
- Durch Parkinsonkomplexbehandlung sinken Blutdruckwerte von Frauen in Rückenlage.
- Blutdruckwerte in Rückenlage steigen nach orthostatischer Beanspruchung bei Frauen mit PD, jedoch nicht bei Männern.
- Hämodynamische Regulationsstörungen sollten auch bei klinisch unauffälligen Patienten und Patientinnen mit PD evaluiert werden.

## Einleitung

Morbus Parkinson (PD) gilt als die häufigste und am schnellsten zunehmende Erkrankung aus dem Formenkreis der neurologischen Bewegungsstörungen [1]. Insbesondere in der Verteilung und Schwere der autonomen Symptomatik [2], aber auch in der Primär-

prävention der Erkrankung durch körperliche Aktivität [3] treten Geschlechterunterschiede in Erscheinung. Forschungsergebnisse aus eingeschlechtlichen (zumeist männlichen) Kohorten bilden naturgemäß solche Unterschiede nicht ab und können daher nicht uneingeschränkt auf das jeweils andere Geschlecht übertragen werden, während Untersuchungen in gemischten Gruppen gegebenenfalls Effekte in Subgruppen übersehen.

Während die bewegungstherapeutische Wirksamkeit auf motorische Symptome (MS) gut belegt ist [4], ist die Wirkung auf autonome, nicht-motorische Symptome (NMS) sowie eine Differenzierung derer hinsichtlich des Faktors Geschlecht nur sehr wenig untersucht.

Als häufige Manifestation von NMS bei PD gelten neurogene, hämodynamische Regulationsstörungen (HäR). Symptomatisch bilden sich unter anderem orthostatische Hypotonie und Liegendhypertonie aus, deren medikamentöse Behandlung auf entgegengerichtete Effekte abzielt und daher klinisch oft schwierig umsetzbar ist [5]. Insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von hämodynamischen Regulationsstörungen im aufrechten Stand und in Rückenlage sind nicht-medikamentöse Therapieverfahren von großer klinischer Bedeutung.

Wirkmechanismen und geschlechtsspezifische Effekte von Bewegungstherapien auf HäR zentralnervösen Ursprungs sind weitestgehend unbekannt. Im Rahmen dieser Pilotstudie sollen diese nun in Abhängigkeit einer multimodalen Parkinson-spezifischen Therapieintervention (Parkinson-Komplexbehandlung, PKB) erstmals beschrieben werden. Die Kenntnis solcher Ergebnisse könnte aufgrund der zum Teil schwerwiegenden Auswirkungen von HäR eine wirksame therapeutische Herangehensweise [6] mit der grundsätzlichen Frage nach geschlechterdifferenzierten Anforderungen an rehabilitative Set-Ups erfordern.

## Methodik

### Stichprobe

Einwilligungsfähige Patienten und Patientinnen (Pat.) mit PD, die in einer von zwei teilnehmenden neurologischen Rehabilitationskliniken für eine mehrwöchige, stationäre Parkinsonkomplexbehandlung aufgenommen wurden, sind für die Studie rekrutiert worden. Die medizinische Vorgeschichte (insbesondere bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen) wurde jeweils der Krankenakte entnommen. Wenn das angegebene biologische Geschlecht mit der Geschlechtsidentität übereinstimmte und keine chromosomalen Abweichungen bekannt waren, erfolgte die Zuordnung zu einer von zwei Geschlechtergruppen. Diese wiesen vergleichbare demografische Daten auf (► **Tab. 1. 1**).

Die Studie wurde durch die Ethikkommission Westfalen-Lippe und Westfälische Wilhelms-Universität bewertet (Zeichen: 2020–123-f-5) und in Anlehnung an die ethischen Standards der Deklaration von Helsinki sowie den aktuell gültigen Hygienerichtlinien durchgeführt. Die Studie kann im Deutschen Studienregister unter der Fallnummer DRKS00022773 eingesehen werden. Der vorliegende Artikel beinhaltet nur einen Teil der Studienergebnisse.

### Studiendesign

Die Rekrutierung erfolgte von 08/2020 bis 07/2021. Von 44 kontaktierten Pat. wurden 42 eingeschlossen. Ein Pat. erklärte sich nicht bereit, an der Studie teilzunehmen; ein weiterer konnte aufgrund einer psychologischen Kontraindikation nicht eingeschlossen werden. Vor Therapiebeginn und kurz vor Entlassung erfolgten syste-

matische Herzfrequenz- und Blutdruckmessungen vor und nach orthostatischer Belastung, um jeweils das Vorliegen von Här im Stand und von Här in Rückenlage zu bestimmen. Beide Untersuchungstermine fanden zur selben Uhrzeit unter vergleichbaren Rahmenbedingungen statt (Abstand zu Anwendungen, Mahlzeiten, Kaffeekonsum, Medikamenteneinnahme). Dabei wurden die Herzfrequenz per Brustgurt (POLAR TEAM PRO®) und der Blutdruck per Auskultation mit Stethoskop nach Riva-Rocci erfasst. Mittels Fragebogen beurteilten die Pat. zu Therapieende retrospektiv ihre Motivation, die empfundene Sinnhaftigkeit der Behandlung und die Teilnahmehäufigkeit an den therapeutischen Anwendungen (Antwortoptionen: immer/manchmal/nie). Per offener Fragestellung wurden zusätzlich subjektiv empfundene Verbesserungen, Stagnationen und Verschlechterungen von Symptomen erfragt. Alle Untersuchungen wurden von derselben Untersucherin (FSP) durchgeführt.

### Datenverarbeitung

Die Durchführung eines Schellongtests nach [7] erfolgte, um das mögliche Auftreten von Här im aufrechten Stand sowie von Här in Rückenlage sowohl vor als auch nach orthostatischer Beanspruchung zu untersuchen (zehn Minuten Rückenlage, fünf Minuten Stehen, fünf Minuten Rückenlage). Zur Evaluation der Här im Stand wurde der niedrigste Blutdruck mit der gleichzeitig auftretenden Herzfrequenz innerhalb der ersten drei Minuten des aufrechten Stehens erfasst. Gemessen wurde minütlich. Die Herzfrequenz diente ausschließlich zur Klassifizierung der Orthostasereaktion (► **Tab. 1. 2**). Für die Evaluation der Här in Rückenlage wurden die systolischen Werte gemittelt: in der Liegephase vor dem Stand von

► **Tab. 1.1** Demografische Daten der getesteten Gruppen. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Vorerkrankungen wurde der klinikinternen Anamnese entnommen und beinhaltet unter anderem Arteriosklerosen, Herzinsuffizienzen, tiefe Venenthrombosen und zurückliegende Myokardinfarkte. 33,3% aller Pat. wiesen laut Krankenakte eine arterielle Hypertonie auf (23,8% Männer; 9,5% Frauen); Hypotone, vaskuläre Störungen waren bei keiner teilnehmenden Person bekannt.

#### Demografische Daten der getesteten Gruppen

	n	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (Jahre)	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen gesamt/arterielle Hypertonie (n)
Gesamt	42	70,26 ± 9,7	5,9 ± 6,45	27,01 ± 5,31	26/14
Männer	24	69,9 ± 9,53	5,9 ± 6,82	27,85 ± 5,48	18/10
Frauen	18	70,7 ± 10,0	6,0 ± 6,37	25,91 ± 4,99	8/4

► **Tab. 1.2** Klassifizierung von hämodynamischen Regulationsstörungen; Einteilung der Här in Rückenlage [8]; Einteilung der Här im aufrechten Stand [9, 10].

#### Klassifizierung der hämodynamischen Regulationsstörungen

Hämodynamische Dysregulation im aufrechten Stand Blutdruckabfall [mmHg], Herzfrequenz [bpm]	Hämodynamische Dysregulation in Rückenlage Blutdruck [mmHg]
Keine (<20/10)	Keine (<140/90)
Sympathikotone orthostatische Hypotonie (>20/10, mit Herzfrequenzanstieg)	Milde Hypertonie (<160/100)
Asympathikotone orthostatische Hypotonie (>20/10, ohne Herzfrequenzanstieg)	Moderate Hypertonie (<180/110)
Posturales Tachykardiesyndrom (<20/10, Herzfrequenz steigt >30 bpm)	Schwere Hypertonie (≥180/110)
Neurokardiogene Synkope (>20/10, Herzfrequenz fällt)	



Minute zwei und zehn; in der Liegephase nach dem Stand von Minute eins bis fünf.

Zeitgleich zu jeder einzelnen Blutdruckmessung erfolgte eine standardisierte Abfrage zu mit Här assoziierten Symptomen, bei der die Pat. mündlich angeben sollten, ob sie Schwindel, Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen oder andere, frei nennbare Symptome wahrnahmen.

## Statistik

Die Datenanalyse mit SPSS® v.28 (IBM® Corporation, Armonk, New York, USA) beinhaltete in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Normalverteilung die Unterschiedsprüfung zwischen Gruppenmittelwerten aus beiden Messterminen sowie eine Prüfung auf Geschlechterunterschiede mit t-Test, Wilcoxon-Test und Mann-Whitney-U-Test. Als Maß der Effektstärke wurde Cohen's d gewählt. Bei Erfüllung von Normalverteilung, Homoskedastizität, keiner Autokorrelation und keiner Multikollinearität erfolgte per Regressionsanalyse eine Zusammenhangsprüfung der hämodynamischen Daten mit den Kovariablen Alter, Krankheitsdauer, Body Mass Index, Sitzendblutdruck, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme. Der Sitzendblutdruck wurde tagesaktuell vor Durchführung des Schellongtests ermittelt. Alter und Krankheitsdauer beruhten auf Patientenangaben. Die Daten wurden per Bonferroni-Holm-Korrektur für multiples Testen korrigiert. Bedingt durch kaum verfügbare Vergleichsdaten wurde mit zweiseitiger Signifikanz getestet. Aufgrund von pandemiebedingt unvollständigen Datensätzen wurde ein Test-für-Test-Ausschluss (intention-to-treat-Ansatz) gewählt.

## Intervention

Die Parkinson-Komplexbehandlung (PKB) ist eine etablierte multimodale Therapie, die sich aus vielfältigen evaluierten Anwendungen aus Physio-, Ergo-, Sport- und Logopädie zusammensetzt und um neuropsychologische Anwendungen ergänzt wird. Die Zuteilung zu spezifischen Anwendungen erfolgte individualisiert, aber unabhängig von der Studienteilnahme, durch die behandelnden Ärzte und Ärztinnen. Dauer und Intensität der Anwendungen unterlagen dem therapeutischen Personal. Schwimmbad und Krafttrainingsraum stand den Pat. darüber hinaus zur freien Verfügung. Eine Anpassung in der medikamentösen Behandlung wäre möglich, fand laut Patientenaussagen aber nicht statt.

## Ergebnisse

### Eigenanamnese

72% der Pat. gaben bei Entlassung eine Linderung von MS und NMS an. 40% berichteten von gleichbleibender Symptomatik, 9% nannten Verschlechterungen. Während sich Gehgeschwindigkeit, Ausdauer und Allgemeinbefinden als verbessert präsentierten, wurden Gelenk- und Muskelschmerzen als unverändert wahrgenommen. Verbesserte NMS wurden in sieben Fällen genannt (Männer: Urininkontinenz, sexuelle Dysfunktion, Fatigue; Frauen: Konstipation; beide: depressive Verstimmungen). Mit Här assoziierte Symptome fanden keine Nennung.

83% berichteten retrospektiv von Spaß an der Intervention, 74% nahmen vollständig daran teil, 86% waren durchweg motiviert und 76% war die Sinnhaftigkeit jeder Anwendung stets bewusst.

### Hämodynamische Regulationsstörung im aufrechten Stand

Bei 68,8% aller Pat. trat eine Störung der hämodynamischen Regulation im Stand vor oder nach PKB mindestens einmal auf, wobei die asympathikotone orthostatische Hypotonie als Blutdruckabfall ohne kompensatorische Steigerung der Herzfrequenz die häufigste Präsentation darstellte (► Tab. 1. 3). Im Maximum traten systolische Abfälle bis zu -69mmHg auf. Die höchste Differenz zwischen den Messterminen betrug 64 mmHg innerhalb einer Person. Über den Behandlungsverlauf blieben Symptomschwere und Auftretenswahrscheinlichkeit unverändert. Es wurde kein Geschlechterunterschied und keine Korrelationen mit den Faktoren Alter, BMI, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, antihypertensiv wirkende Medikamente, Sitzendblutdruck und Krankheitsdauer gefunden.

Bei standardisierter Abfrage wurde von den Pat. keine mit Här assoziierte Symptomatik genannt. Keine Person, die in der Studie Här im Stand zeigte, war laut Krankenakte mit einer solchen diagnostiziert. Bei 23% von ihnen lag laut Akte eine arterielle Hypertonie vor.

### Hämodynamische Regulationsstörung in Rückenlage

Insgesamt 54,1% aller Pat. zeigten vor oder nach PKB mindestens einmal Här in Rückenlage (kein Geschlechterunterschied;  $p=0,817$ ), die sich am häufigsten als milde Hypertonie ( $<160/100$  mmHg) definierte (► Tab. 1. 4). Es wurde keine Korrelationen mit dem Sitzendblutdruck, Body Mass Index, kardiovaskulären Vorerkrankungen, Einnahme blutdrucksenkender Medikamente oder der Krankheitsdauer gefunden.

In der Gesamtgruppe wurde eine positive Korrelation zwischen Alter und Auftretenswahrscheinlichkeit von Här in Rückenlage errechnet (Regressionskoeffizient  $B=0,117$ ;  $p=0,014^*$ ;  $\text{Exp}(B)=1,124$ ), die sich in keiner nach Geschlecht getrennten Subgruppe reproduzieren ließ.

Bei Frauen zeigten sich signifikant höhere systolische Werte, wenn vor der Liegephase eine orthostatische Beanspruchung (= Stehen) stattfand (► Abb. 1; vor PKB:  $p=0,015^*$ ,  $d=0,4$ ; nach PKB:  $p=0,021^*$ ,  $d=0,3$ ). Der höchste gemessene Wert betrug 211 mmHg nach vierminütiger Rückenlage. Über den Interventionsverlauf trat eine signifikante Senkung der systolischen Werte bei Frauen auf ( $p=0,022^*$ ,  $d=0,5$ ). Bei Männern war keine Veränderung über die Zeit nachweisbar.

Bei standardisierter Abfrage wurde lediglich in zwei Fällen das Auftreten von Stirndruck und kurzweiligem Schwindel genannt. 30% der Untersuchten, die in der Studie Här in Rückenlage zeigten, waren laut Krankenakte mit arterieller Hypertonie diagnostiziert.

### Kombinierte hämodynamische Regulationsstörung

Insgesamt 44% der Männer und 46% der Frauen zeigten kumulativ bei den Testungen sowohl Här im Stand als auch in Rückenlage (ohne Geschlechterunterschied;  $p=0,899$ ). Der Anteil an Pat., die beide Ausprägungen innerhalb eines Schellongtests zeigten, reduzierte sich von 28% vor Therapiebeginn auf 18% nach Therapieende ( $p=0,034^*$ ;  $d=-0,366$ ).

► **Tab. 1.3** Hämodynamische Dysregulation im aufrechten Stand; Darstellung des systolischen Blutdruckabfalls [mmHg] innerhalb von drei Minuten sowie Häufigkeiten der verschiedenen Här; vor der Standphase erfolgte eine zehnmütige Rückenlage mit geschlossenen Augen; Pat. mit Här haben in der Studie mindestens einmal Här im Stand gezeigt; Differenz: Unterschied zwischen den Messpunkten pre (vor PKB) und post (nach PKB); p: Signifikanz.

Hämodynamische Dysregulation im aufrechten Stand						
			Gesamtstichprobe: n (Prozent)	Männer: n (Prozent)	Frauen: n (Prozent)	Geschlechterdifferenz
Klassifizierung	Keine	pre	15 (34,1)	8 (33,3)	7 (38,9)	–
		post	15 (34,1)	9 (37,5)	6 (33,3)	
	Sympathikotone orthostatische Hypotonie	pre	3 (6,8)	2 (8,3)	1 (5,6)	–
		post	1 (2,3)	1 (4,2)	0	
	Asympathikotone orthostatische Hypotonie	pre	17 (38,6)	9 (37,5)	8 (44,4)	–
		post	11 (25,0)	4 (16,7)	7 (38,9)	
	Neurokardiogene Synkope	pre	1 (2,3)	0	1 (5,6)	–
		post	0	0	0	
	Posturales Tachykardiesyndrom	pre	3 (6,8)	3 (12,5)	0	–
		post	3 (6,8)	3 (12,5)	0	
Gesamtanzahl Dysregulationen	pre	24 (61,5)	14 (63,6)	10 (55,6)	p=0,752	
	post	15 (50)	8 (47,1)	7 (38,9)	p=0,835	
	Differenz	p=0,763	p=1,0	p=0,705		
Fehlend	pre	5 (11,4)	2 (8,3)	1 (5,6)	–	
	post	14 (31,8)	7 (29,2)	5 (27,8)		
Systolischer Blutdruckabfall	Gesamtstichprobe n = 42	pre	-18,9 ± 19,8	-17,7 ± 15,6	-20,5 ± 24,7	p=0,670
		post	-15,7 ± 18,8	-12,4 ± 19,7	-19,9 ± 17,3	p=0,275
		Differenz	p=0,429	p=0,297	p=0,928	
	Pat. mit Här n = 22	pre	-22,1 ± 22,0	-20,2 ± 19,2	-23,7 ± 25,1	p=0,724
		post	-21,4 ± 20,4	-21,1 ± 22,7	-21,6 ± 19,1	p=0,954
Differenz	p=0,909	p=0,914	p=0,811			

Eine moderate Korrelation zwischen der Auftretenswahrscheinlichkeit von beiden Phänomenen bestand in der Gesamtgruppe ( $r=0,331$ ;  $p=0,037^*$ ), doch in keiner der Subgruppen (Männer:  $r=0,408$ ;  $p=0,104$ ; Frauen:  $r=0,225$ ;  $p=0,459$ ). Es trat keine Korrelation mit dem Alter auf ( $r=0,120$ ; Korrelation  $p=0,543$ ).

31 % der Untersuchten, die eine kombinierte Här zeigten, waren laut Krankenakte mit einer kardiovaskulären Vorerkrankung diagnostiziert. In zwei Fällen betraf dies eine vorbestehende arterielle Hypertonie; in keinem Fall eine vorbestehende hypotone, vasculäre Störung.

## Diskussion

### Eigenanamnese

Fast drei Viertel aller Pat. erlebten eine Verbesserung von MS und NMS über den Therapieverlauf. PKB erwies sich damit in der Eigenanamnese als wirksam für beide Geschlechtergruppen. Auch die Klinikintern durchgeführten motorischen Tests bei Aufnahme und kurz vor Entlassung dokumentieren Fortschritte in Gehgeschwindigkeit und eigenständiger Mobilität. Här assoziierte, sub-

jektive Symptome wurden in der offenen Fragestellung von den Pat. nicht erwähnt. Ggf. waren diese also für die Pat. kaum wahrnehmbar oder von geringer klinischer Relevanz, sodass die Gefahr besteht, Här im klinischen Alltag leicht zu übersehen.

Da keine medikamentösen Anpassungen berichtet wurden, lassen sich die erzielten Verbesserungen auf die anderen Inhalte der PKB zurückführen. Die erhöhte Wirksamkeit dopaminergere Medikamente durch körperliche Aktivität [11] und die resultierend verstärkte Aktivität im präfrontalen Cortex und der Substantia nigra [12] könnten einen neurophysiologischen Erklärungsansatz der gefundenen Effekte darstellen. Die hohe Quote von subjektiv berichtetem Spaß, Motivation, Regelmäßigkeit und Sinnhaftigkeit könnte als Grundlage für dopamingesteuerte Leistungssteigerungen interpretiert werden [13].

### Hämodynamische Regulationsstörung im aufrechten Stand

Mehr als zwei Drittel aller Pat. präsentierte eine Här beim Wechsel aus dem Liegen in den Stand. Das Auftreten asympathikotoner orthostatischer Hypotonie spricht für eine autonome Ursache [14]. Während die gemessene Inzidenz höher lag als in Vergleichsstudien



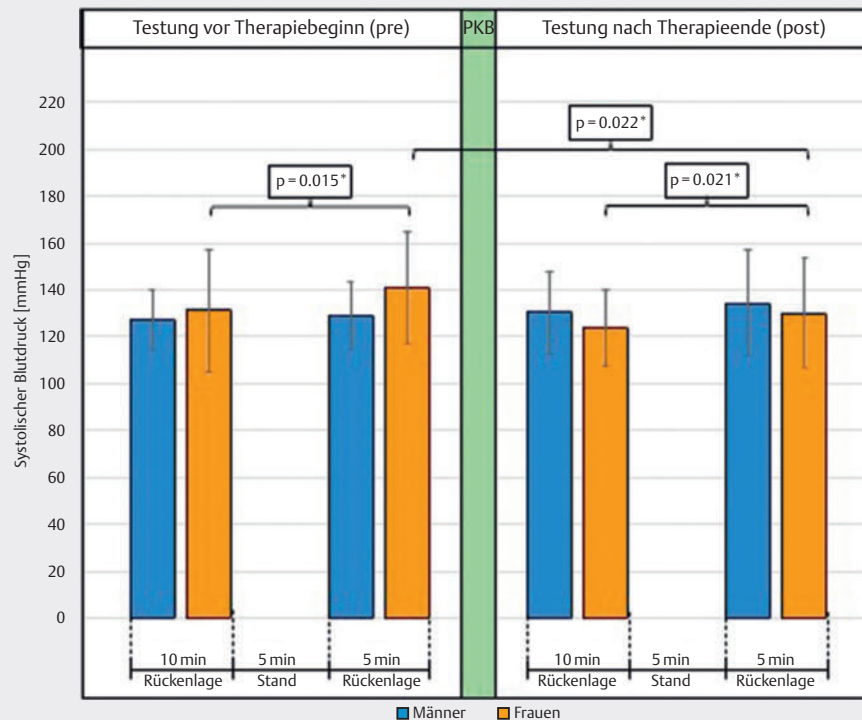
► **Tab. 1.4** Hämodynamische Dysregulation in Rückenlage (Systolischer Blutdruck [mmHg]); Pat. mit Här: haben in der Studie mindestens einmal Här in Rückenlage gezeigt; Differenz: Unterschied zwischen den Messpunkten pre (vor PKB) und post (nach PKB); p: Signifikanz; d: Effektstärke.

### Hämodynamische Dysregulation in Rückenlage

			Gesamtstichprobe: n (Prozent)	Männer: n (Prozent)	Frauen: n (Prozent)	Geschlechter- differenz
Klassifizierung (vor orthostatischer Beanspruchung)	Keine	pre	28 (63)	16 (66,7)	12 (66,7)	–
		post	20 (45,5)	12 (50)	8 (44,4)	
	Milde Hypertonie	pre	9 (20,5)	6 (25,0)	3 (16,7)	–
		post	9 (20,5)	4 (16,7)	5 (27,8)	
	Moderate Hypertonie	pre	0	0	0	–
		post	1 (2,3)	1 (4,2)	0	
	Schwere Hypertonie	pre	1 (2,3)	0	1 (5,6)	–
		post	0	0	0	
	Fehlend	pre	6 (13,6)	2 (8,3)	2 (11,1)	–
		post	14 (31,8)	7 (29,2)	5 (27,8)	
Gesamtanzahl Dysregulationen	pre	10 (26,3)	6 (27,2)	4 (25,0)	p = 0,609	
	post	10 (33,4)	5 (29,4)	5 (38,5)	p = 0,967	
	Differenz	p = 0,414	p = 0,317	p = 1,0		
Klassifizierung (nach orthostatischer Beanspruchung)	Keine	pre	22 (50)	14 (58,3)	8 (44,4)	–
		post	17 (38,6)	10 (41,7)	7 (38,9)	
	Milde Hypertonie	pre	12 (27,3)	7 (29,2)	5 (27,8)	–
		post	7 (15,9)	4 (16,7)	3 (16,7)	
	Moderate Hypertonie	pre	2 (4,5)	1 (4,2)	1 (5,6)	–
		post	2 (4,5)	1 (4,2)	1 (5,6)	
	Schwere Hypertonie	pre	1 (2,3)	0	1 (5,6)	–
		post	1 (2,3)	1 (4,2)	0	
	Fehlend	pre	7	2 (8,3)	3 (16,7)	–
		post	17 (38,6)	8 (33,3)	7 (38,9)	
	Gesamtanzahl Dysregulationen	pre	15 (40,5)	8 (36,4)	7 (46,7)	p = 0,092
		post	10 (37,0)	6 (37,5)	4 (36,4)	p = 0,753
Systolischer Blutdruck (Gesamtstichprobe) (n = 42)	Vor orthostatischer Beanspruchung	pre	128,8 ± 18,9	127,2 ± 12,9	131,1 ± 25,8	p = 0,609
		post	127,5 ± 16,8	130,3 ± 17,2	123,4 ± 16,2	p = 0,967
		Differenz	p = 0,134	p = 0,794	p = 0,650	
	Nach orthostatischer Beanspruchung	pre	133,9 ± 19,7	129,0 ± 14,8	141,1 ± 24,0	p = 0,092
		post	132,5 ± 22,6	134,2 ± 22,6	130,0 ± 23,3	p = 0,753
		Differenz	p = 0,103	p = 0,717	p = 0,022 */d = 0,5	
Systolischer Blutdruck (Pat. mit Här) (n = 20)	Vor orthostatischer Beanspruchung	Pre	139 ± 18,5	135,3 ± 12,1	145,1 ± 24,7	p = 0,766
		post	137,4 ± 16,3	137,8 ± 19,5	136,6 ± 9,7	p = 0,837
		Differenz	p = 0,438	p = 0,653	p = 0,613	
	Nach orthostatischer Beanspruchung	Pre	146,9 ± 17,2	140,0 ± 11,2	156,3 ± 10,2	p = 0,041 */d = 1,5
		post	145,9 ± 19,1	144,6 ± 21,0	148,2 ± 17,1	p = 0,606
		Differenz	p = 0,463	p = 0,736	p = 0,278	

[15], sind hohe Varianzen auch aus anderen Kohorten bekannt [16]. Die Orthostasereaktion folgte keiner erkennbaren Systematik, zeigte sich intra- und interindividuell wechselhaft, ohne Geschlechterdifferenz und wie in anderen Untersuchungen für die Pat. subjektiv asymptomatisch [14]. Die PKB hat das Auftreten von Här im Stand nicht signifikant beeinflusst.

Bisher besteht keine Evidenz für die Behandlung von Här durch PKB. Vereinzelt finden sich positive Wirkungen auf Baroreflexsensitivität und Endothelreaktivität durch hochintensive Bewegungsinterventionen [17, 18], die mögliche Anpassungsvorgänge grundsätzlich annehmen lassen.



► **Abb. 1** Systolische Blutdruckwerte [mmHg] in Rückenlage; vor und nach orthostatischer Beanspruchung per Schellong-Test; vor und nach Parkinsonkomplexbehandlung (PKB).

Für die Praxis lässt sich ableiten, dass sowohl Männer als auch Frauen durch spontan auftretende Här bei Lagewechseln potenziell gefährdet sind, da diese sich weder aus der Krankheitsvorgeschichte oder dem Sitzendblutdruck vorhersagen lassen, noch subjektiv spürbar sind. Dem resultierend erhöhten Sturzrisiko sollte durch präventive Maßnahmen vorgebeugt werden; insbesondere, da PD Pat. durch beeinträchtigte posturale Reflexe grundsätzlich sturzgefährdet sind [14].

### Hämodynamische Regulationsstörung in Rückenlage

Här in Rückenlage präsentierte sich durch hohe Intra- und Interindividualität, sporadisches Auftreten und ausbleibende Zusammenhänge mit Kovariablen als ebenso unstete Dysregulation wie Här im aufrechten Stand. Durch spezifische Provokation traten deutlich höhere Inzidenzen auf als in publizierten 24h-Blutdruck-Messungen [15].

PD Pat. erscheinen durch ein altersassoziiertes erhöhtes Risiko für arterielle Hypertonie plus PD spezifische Här doppelt gefährdet. In unserer Kohorte erhöhte jedes Lebensjahr das Risiko für Här in Rückenlage um 12,4%. Da sich keine systematischen Alterseffekte in den Geschlechtergruppen reproduzieren ließen, erscheint das Lebensalter zunächst als unspezifischer Faktor zur Risikobeurteilung, was bei zukünftigen Studien den Einbezug diverserer Kohorten und in der therapeutischen Praxis eine regelmäßige Testung auch bei Jüngeren anzeigt.

Frauen zeigten insbesondere nach orthostatischer Beanspruchung erhöhte Blutdruckwerte. Ihre vasokonstriktive Reaktion aus der dem Liegen vorausgehenden Standphase wirkte zeitlich verzögert,

sodass sich in Rückenlage hohe systolische Werte zeigten, die nur selten von den Pat. wahrgenommen wurden. Die unterschiedliche Schwere der Här in den verschiedenen Liegephasen könnte durch das statistische Vorgehen mitbegründet sein. Doch direkt vergleichbare systolische Werte nach jeweils zweiminütiger Liegezeit zeigten sich nach orthostatischer Beanspruchung ebenfalls erhöht. Plötzliche Rückenlagen nach Arbeit im Stand konnten somit als Risikofaktor für unbemerkte Här im Liegen benannt werden. Die Höhe der systolischen Absolutwerte unterstreicht ferner die therapeutische Relevanz.

Zwar blieben das Auftreten von Här und dessen Lageabhängigkeit bei Frauen bei Beendigung der PKB bestehen; die Symptomschwere ließ sich jedoch deutlich mildern. Zur spezifischen Behandlung von Här durch körperliche Aktivität fehlen in der Literatur Langzeitdaten für PD. Interventionen, die verbesserte NMS nachwiesen, zeigten ebenfalls keine gleichzeitige Verbesserung des Ruheblutdrucks [18, 19]. Der beschriebene Neuronenverlust in der Substantia nigra mit resultierend geringerer autonomer Aktivität [20] lässt eine zentrale Ursache vermuten.

Für die therapeutische Praxis lässt sich besondere Vorsicht bei Anwendungen in Rückenlage ableiten, auch wenn keine hypertone Verschädigung bekannt ist und normotone Sitzendwerte auftreten. Dies gilt besonders für Ältere und Frauen, bei denen ein reduzierter Blutdruck im Liegen als realistisches Therapieziel angestrebt werden kann, auch wenn eine Senkung bis in den Normbereich gegebenenfalls ausbleibt.

## Kombinierte hämodynamische Regulationsstörung

Die gegensätzliche Symptomatik von Här im Stand und im Liegen als Resultat autonomer Dysregulation ist ein bekanntes Phänomen bei PD [21]. Geschlechterunabhängig bestand eine hohe Wahrscheinlichkeit unter beiden Ausprägungen zu leiden, wobei diese unregelmäßig gemeinsam auftraten und damit die hohe Variabilität von Här bei PD betonten.

Unter den Pat., die zu Therapieende nur noch eine von zwei Ausprägungen zeigten, gab es keine Präferenz für eine von beiden. Eine hypothetisierte Übersetzung in eine verbesserte sympathische Regulation zur Stabilisierung des Blutdrucks im Stand scheint deshalb eben so wenig möglich wie die Annahme einer Verbesserung von sympathischer und parasympathischer Integration in Rückenlage. Die Daten ließen keine Schlüsse über durch PKB regulierte kombinierte Här oder deren zugrundeliegende autonome Aktivität zu, was den Forschungsbedarf hinsichtlich zugrundeliegender Wirkmechanismen unterstreicht.

Im therapeutischen Alltag sollten Pat. jeden Alters und Geschlechts als gleichermaßen gefährdet für Här im Stand und im Liegen betrachtet werden; insbesondere bei plötzlichen Lagewechseln, wenn sie bei Dysregulation im Stand in eine vermeintlich unproblematische, aber unbeobachtet hypertone Rückenlage transferieren. Eine enge Überwachung und tagesspezifische Beurteilung sind unabdingbar.

## Überlegungen für die bewegungstherapeutische Praxis

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen beim untersuchten Kollektiv einerseits für die Implementierung sturzprophylaktischer Maßnahmen nach Lageänderung und andererseits für regelmäßige Blutdruckkontrollen in Rückenlage, insbesondere bei Frauen. Ergänzende Maßnahmen wie die Vermeidung von Pressatmung, die mit vermindertem venösem Rückstrom und hohen Blutdruckspitzen einhergeht, dürften im Trainingsbetrieb zusätzlich präventiv wirksam sein [22]. Neben jenen Sicherheitsaspekten stellte sich aber auch die Frage nach bewegungstherapeutischen Maßnahmen, die das Auftreten und die Schwere hämodynamischer Regulationsstörungen regulieren können. Aufgrund des trainingswissenschaftlichen Prinzips der Spezifität [23] sind dynamische Interventionen mit wechselnden Körperhaltungen statischen Sitzendinterventionen wie Hockergymnastik gegebenenfalls vorzuziehen, um spezifische hämodynamische Anpassungsvorgänge zu erzielen. Bei nicht-PD-Pat. zeigten sich zusätzliche Aspekte wie die Reduktion von Körpergewicht und Stress als wirksam [24]. Wenngleich sich im Rahmen unserer Pilotstudie diskrete Här bezogene Geschlechterunterschiede zeigten, sollten sowohl sicherheitsbezogene als auch therapeutische Maßnahmen in der Praxis gleichermaßen bei beiden Geschlechtern Anwendung finden. In der Behandlung von neurogenen, hämodynamischen Regulationsstörungen bei PD bleibt jedoch zu hinterfragen, wie groß die Reichweite solcher blutdruckregulierenden Mechanismen sein kann. Ob und wie Här vor dem Hintergrund einer autonomen Regulationsstörung beeinflusst werden können, sollte in Folgestudien weiter evaluiert werden.

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Hämodynamische Regulationsstörungen treten häufig, jedoch intra- und interindividuell unregelmäßig auf.
- Hämodynamische Regulationsstörungen sind für PD Pat. nicht subjektiv spürbar.
- Der Sitzendblutdruck lässt keine Vorhersage über Blutdruckwerte im Stand oder in Rückenlage zu.
- Regelmäßige, tagesaktuelle Kontrollen hämodynamischer Parameter sind für PD Pat. jeglichen Alters und Geschlechts angezeigt.
- Bei plötzlichen Lagewechseln im Rahmen therapeutischer Maßnahmen ist eine enge klinisch-hämodynamische Überwachung notwendig.
- Die Mechanismen hämodynamischer Anpassung durch PKB sind noch nicht gut verstanden; ein Training zur Sturzprävention erscheint jedoch sinnvoll.
- Frauen mit PD scheinen erhöhte Blutdruckwerte in Rückenlage zu zeigen, wenn zuvor Arbeit im Stehen stattfand; Übungen in Rückenlage sollten gut kontrolliert werden.
- Die Beeinflussung hämodynamischer Regulationsstörungen in Rückenlage kann bei Frauen mit PD ein realistisches Therapieziel sein.

## Danksagung

Wir danken der Universität Paderborn für die finanzielle Förderung durch Vergabe eines Promotionsstipendiums im Bereich der Genderforschung an die Hauptautorin.

## Interessenkonflikt

CR erhält Fördermittel vom Bundesinstitut für Sportwissenschaften und der Heinz Nixdorf Stiftung Westfalen für Projekte, die mit dem vorgestellten Thema in Zusammenhang stehen. Er ist Hygienebeauftragter und Mitglied der Medizinischen Kommission des Deutschen Fußballbundes (DFB) und medizinischer Berater der Union of European Football Associations (UEFA).

## Korrespondenzadresse



### Franziska Siche-Pantel

Department Sport und Gesundheit  
Sportmedizinisches Institut der Universität Paderborn  
Warburger Straße 100  
33098 Paderborn  
Deutschland  
siche-pantel@sportmed.upb.de

## Literatur

- [1] Savica R, Grossardt BR, Bower JH et al. Time Trends in the Incidence of Parkinson's Disease: a 30-year Study. *JAMA Neurol* 2016; 73: 981–989. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.0947
- [2] Bansal NR, Paul BS, Paul G et al. Gender Differences and Impact of Autonomic Disturbance on Fatigue and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Neurol India* 2022; 70: 203–208. DOI:10.4103/0028-3886.336334
- [3] Yang F, Trolle Lagerros Y, Bellocco R et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain* 2015; 138: 269–275. DOI:10.1093/brain/awu323
- [4] Radder DLM, Lúcia Silva de Lima A, Domingos J et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabil Neural Repair* 2020; 34: 871–880. DOI:10.1177/1545968320952799
- [5] Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA et al. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *The Lancet Neurology* 2016; 15: 954–966. DOI:10.1016/S1474-4422(16)30079-5
- [6] Katsi V, Papakonstantinou I, Solomou E et al. Management of Hypertension and Blood Pressure Dysregulation in Patients with Parkinson's Disease—a Systematic Review. *Curr Hypertens Rep* 2021; 23: 26. DOI:10.1007/s11906-021-01146-5
- [7] Fanciulli A, Campese N, Wenning GK. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries. *Clin Auton Res* 2019; 29: 363–366. DOI:10.1007/s10286-019-00619-7
- [8] Emrich I, Kulenthiran S, Mahfoud F. Kardiovaskulärer Risikofaktor Hypertonie 1–11. DOI:10.1007/978-3-662-62939-0\_8-1
- [9] Wolfgang von Scheidt. Orthostatische Hypotonie. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature, 25.11.2021. Im Internet: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/klinische-kardiologie/orthostatische-hypotonie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-62939-0\\_27](https://www.springermedizin.de/emedpedia/klinische-kardiologie/orthostatische-hypotonie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-62939-0_27); Stand: 02.01.2023
- [10] 24 Synkopen. 10.1055/b-0034-25669
- [11] Muhlack S, Welnic J, Woitalla D et al. Exercise improves efficacy of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 427–430. DOI:10.1002/mds.21346
- [12] Kelly NA, Wood KH, Allendorfer JB et al. High-Intensity Exercise Acutely Increases Substantia Nigra and Prefrontal Brain Activity in Parkinson's Disease. *Med Sci Monit* 2017; 23: 6064–6071. DOI:10.12659/msm.906179
- [13] Wulf G, Lewthwaite R. Optimizing performance through intrinsic motivation and attention for learning: The OPTIMAL theory of motor learning. *Psychon Bull Rev* 2016; 23: 1382–1414. DOI:10.3758/s13423-015-0999-9
- [14] Shibao CA, Kaufmann H. Pharmacotherapy of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Parkinson Disease. *CNS Drugs* 2017; 31: 975–989. DOI:10.1007/s40263-017-0473-5
- [15] Tulbă D, Cozma L, Bălănescu P et al. Blood Pressure Patterns in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of personalized medicine* 2021; 11. DOI:10.3390/jpm11020129
- [16] Kanegusuku H, Silva-Batista C, Peçanha T et al. Patients with Parkinson disease present high ambulatory blood pressure variability. *Clin Physiol Funct Imaging* 2017; 37: 530–535. DOI:10.1111/cpf.12338
- [17] Ganesan M, Pal PK, Gupta A et al. Treadmill gait training improves baroreflex sensitivity in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2014; 24: 111–118. DOI:10.1007/s10286-014-0236-z
- [18] Fernandes B, Barbieri FA, Arthuso FZ et al. High-Intensity Interval Versus Moderate-Intensity Continuous Training in Individuals With Parkinson's Disease: Hemodynamic and Functional Adaptation. *J Phys Act Health* 2020; 17: 85–91. DOI:10.1123/jpah.2018-0588
- [19] Cugusi L, Solla P, Serpe R et al. Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 2015; 37: 245–254. DOI:10.3233/NRE-151257
- [20] Micieli G, Tosi P, Marcheselli S et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24: S32–S34. DOI:10.1007/s100720300035
- [21] Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res* 2018; 28: 355–362. DOI:10.1007/s10286-018-0529-8
- [22] Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 298–306. DOI:10.3949/ccjm.77a.09118
- [23] Donath L, Faude O. Trainingsprinzipien. *MSK – Muskuloskeletale Physiotherapie* 2022; 26: 81–85. DOI:10.1055/a-1778-2747
- [24] RKI – Themenschwerpunkt Hypertonie (Bluthochdruck) (09.01.2023). Im Internet: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische\\_Erkrankungen/Hypertonie/Hypertonie\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Hypertonie/Hypertonie_node.html); Stand: 09.01.2023

# Sex differences of effects of multimodal treatment of Parkinson's Disease on motor and non-motor symptoms: A pilot study

F. Siche-Pantel<sup>1</sup>, R. Buschfort<sup>2</sup>, M. Mühlenberg<sup>3</sup>, H. Michels<sup>3</sup>, R. Jakobsmeier<sup>1</sup>, C. Reinsberger<sup>1,4,#</sup>

<sup>1</sup> Institute of Sports Medicine, Department of Exercise and Health, Faculty of Science, Paderborn University, Warburger Str. 100, 33098 Paderborn, Germany

<sup>2</sup> Aatalklinik Wünnenberg GmbH, Department of Neurology, In den Erlen 22, 33181 Bad Wünnenberg, Germany

<sup>3</sup> Gräfliche Kliniken Bad Driburg, Standort Marcus Klinik GmbH und Co. KG, Department of Neurology, Brunnenstr. 1, 33014 Bad Driburg, Germany

<sup>4</sup> Division of Sports Neurology & Neurosciences, Department of Neurology, Mass General Brigham, 60 Fenwood Rd., Boston, MA 02115, USA

#corresponding author: [reinsberger@sportmed.uni-paderborn.de](mailto:reinsberger@sportmed.uni-paderborn.de)

1 **Abstract**

2 **Background:** It has been increasingly recognized that prevalence and symptom distribution in  
3 Parkinson’s Disease (PD) differs according to sex. This pilot study aimed to assess for sex  
4 differences after a standardized multimodal intervention for patients with PD.

5 **Methods:** 42 patients (mean age: 70.3 years; 24 male; 18 female) underwent standardized  
6 motor testing (walking speed, independent walking, activities of daily living) as well as  
7 questionnaires regarding sleep disorders and autonomic dysfunction before and after  
8 standardized inpatient multimodal treatment. Wilcoxon test and Mann-Whitney U-test were  
9 applied to assess differences between pre and post intervention effects. To account for  
10 covariates (age, body mass index, duration of Parkinson’s disease), multiple linear regression  
11 analyses were performed. Bonferroni-Holm correction was applied post hoc to adjust for  
12 multiple comparisons.

13 **Results:** Both sexes significantly improved in motor scores, self-reported autonomic  
14 dysfunction (males:  $p=.004^{**}$ ,  $d=0.55$ ; females:  $p=.041^{*}$ ,  $d=0.20$ ) and sleep disorders (males:  
15  $p=.005^{**}$ ,  $d=0.45$ ; females:  $p=.002^{**}$ ,  $d=0.82$ ). In comparison to males, females did not  
16 improve in independent walking ( $p=.14$ ,  $d=0.25$ ), started treatment with poorer sleep quality  
17 (sex difference:  $p=.062$ ,  $d=0.62$ ), and remained with more severe autonomic dysfunction after  
18 treatment than men (sex difference:  $p=.046^{*}$ ,  $d=0.76$ ).

19 **Conclusion:** Men and women responded differently to treatment in this exploratory and  
20 hypothesis-generating pilot study. While several limitations restrict the generalizability of the  
21 revealed effects, results of this study may inform further assessments of sex-specific responses  
22 to treatment in PD.

23 **Trial registration:** International Clinical Trials Registry Platform (WHO); trial number:  
24 DRKS00022773, registered 08-2020

25

26 **Keywords:** Parkinson’s Disease, sex distribution, nervous system disease, sleep

27

28

29

30

31

32

33

## 34 **Background**

35 Parkinson's Disease (PD) is one of the most common and fastest-growing movement disorders  
36 in Western nations, with 6.1 million cases and an incidence rate of 14.5% between 1990 and  
37 2016 worldwide (1). Males are predominantly affected (2), show greater preventive effects  
38 induced by physical activity (3), as well as differently distributed motor (4) and non-motor  
39 symptoms (5) in comparison to women. In particular, males are more affected by postural  
40 instability, gait disorder, and cognitive impairment, while women more frequently exhibit  
41 motor fluctuations and non-motor symptoms like depression, anxiety, and pain (6).

42 However, sex-specific responses to therapy remain less well understood, and few therapeutic  
43 recommendations differentiate between sexes. Recognizing this gap, multiple national and  
44 international organizations advocate for sex-sensitive medical research: the World Health  
45 Organization calls for an increased inclusion of female patients in clinical studies (7); the  
46 Parkinson's Foundation (USA) has established an agenda to improve care and research for  
47 women with PD (8); and scientists emphasize the need for discussing sex-sensitive therapy  
48 management in PD (9) (10).

49

50 Patients with PD usually exhibit both motor symptoms (MOS) and non-motor symptoms  
51 (NMS). Therefore, aside from investigating MOS, this study focuses on sex differences in two  
52 non-motor domains of PD: sleep disorders (SLD) and autonomic dysfunction (ADF).

53 Most PD patients experience SLD, but women are more frequently affected, often attributed to  
54 pain, whereas in men, SLD are more often associated with perceptual disturbances (11). ADF  
55 is considered one of the most common clinical phenotypes in PD (12). While women are more  
56 often affected by orthostatic hypotension, difficulties in thermoregulation, or constipation, men  
57 are more prone to hypersalivation and sexual dysfunction (9).

58

59 PD management typically consists of pharmacological and non-pharmacological interventions,  
60 including movement-based or surgical therapeutic approaches. Various therapeutic exercise  
61 programs targeting aerobic metabolism, flexibility, muscular resistance, balance, and  
62 coordination seem to improve MOS (13). NMS in PD in contrast are less often investigated  
63 (14) and sex-specific analyses in interventional and therapeutic settings are scarce (9), which  
64 may lead to potential biases: Results from investigations in male cohorts may not be equally  
65 transferable to female cohorts, and studies in mixed patient populations may underestimate  
66 effects in subgroups.

67

68 Our study aimed to assess MOS as well as self-reported SLD and ADF in PD patients before  
69 and after a multimodal, interdisciplinary therapy (MTI) approach with consideration of the  
70 patient's biological sex. Thereby, our objective was not the overall evaluation of the chosen  
71 intervention itself, but rather to investigate whether men and women respond differently to  
72 treatment. Given the underrepresentation of women in clinical research and the documented sex  
73 differences in PD, we hypothesized that treatment responses would differ between male and  
74 female patients.

## 75 **Methods**

### 76 **Experimental design**

77 Between 08/2020 and 10/2021, all PD patients who underwent a certified, inpatient,  
78 multimodal, and interdisciplinary PD therapy (MTI) in one of two cooperating neurological  
79 rehabilitation centres in Germany were screened to be recruited. Pre-treatment testing was  
80 performed within the first 48 hours after hospital admission prior to the initialization of  
81 treatment. Post-testing was performed within 48 hours before discharge from inpatient stay.  
82 Both testing procedures followed the same protocol and occurred at a similar time of day with  
83 respect to medication intake, mealtime, caffeine consumption, and therapy. This manuscript  
84 reports a secondary analysis of a trial that was previously reported (15).

### 85 **Testing variables and procedures**

86 Motor symptoms were assessed by clinic staff (physical and occupational therapy) and  
87 contained three standardized tests: Functional ambulation categories (FAC) describing the  
88 patient's ability to walk independently, DeMorton Mobility Index (DEMMI) evaluating the  
89 person's independence in activities of daily life, and a 10-meter walking test (Walking)  
90 ascertaining walking speed. SLD and ADF were assessed by the study personnel (FSP). After  
91 a standardized interview about current well-being and general health-related parameters,  
92 patients were asked to submit two questionnaires about subjectively perceived symptoms:  
93 Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-2 for sleep disorder) and Scales for Outcomes in  
94 Parkinson's Disease (SCOPA-AUT-GER for gastrointestinal, urogenital, pupillomotor,  
95 cardiovascular, and thermoregulatory autonomic dysfunction). Particularly following the high  
96 complexity and diversity of non-motor symptoms in PD, incorporating subjective reports into  
97 the anamnesis appears essential, although they do not replace objective methods but rather  
98 complement them.



## 100 **Multimodal, interdisciplinary therapy (MTI)**

101 MTI and testing procedures were performed in two rehabilitation centres. Both are certified to  
102 treat PD patients with an inpatient, multimodal, interdisciplinary treatment. According to the  
103 official requirements of certified MTI in Germany, treatment was governed by a leading  
104 neurologist and contained at least three non-physician-led approaches. Physio- and ergotherapy  
105 were mandatory and had to be complemented by sports, speech, or art therapy. If prescribed,  
106 patients also took part in psychosocial counselling therapy and consulting services (e.g.,  
107 provision of aid). All therapy units were led by qualified personnel, and patients received a  
108 variety of evidence-based interventions like balance, strength, endurance, and gait training as  
109 well as walking classes, aqua aerobics, relaxation techniques, and stimulation of sensory  
110 perception. They were additionally allowed to use gyms and pools unsupervised in their spare  
111 time. Assignments to particular interventions as well as their duration and frequency (duration  
112 of stay: three to five weeks; training frequency: at least 7.5 hours/week, thereof at least five  
113 hours/week individual therapy) were determined by the physician's recommendation. The  
114 intensity and conduction of treatment were arranged for by therapeutic staff. PD symptoms  
115 could moreover be pharmacologically treated under the physician's care. Medication treatment  
116 contained the use of medication for constipation (33% of males, 28% of females), urinary and  
117 renal symptoms (29% of males, 11% of females), hypotensive agents (63% of males, 44% of  
118 females), pain (42% of males, 17% of females), sleep disorders (29% of males, 28% of  
119 females), and depression (21% of males, 22% of females). During the study, no adjustments of  
120 PD baseline medication or hypotensive agents were performed.

121

## 122 **Subjects**

123 Patients diagnosed with idiopathic PD were recruited, and patients with atypical Parkinsonian  
124 Syndromes (e.g., Multiple System Atrophy, Lewy Body Dementia, Progressive Supranuclear  
125 Palsy, Corticobasal Degeneration, etc.) were excluded from the study. Patients with further  
126 forms of Parkinsonism (monogenetic, vascular, drug-induced, toxin-induced PD) were not  
127 being treated in the rehabilitation hospitals at the time of the study. None of the patients had  
128 been treated with invasive therapies (e.g., deep brain stimulation). Concurrent participation in  
129 other interventional studies was not allowed. All patients gave written consent about their  
130 participation and the use of their data. If they were unable to understand the testing protocol  
131 and instructions (e.g., due to psychological conditions), they were excluded. Considering that a

132 wide range of age-related and PD-related comorbidities may be typical within this patient  
133 population, these conditions were not used as exclusion criteria. A control group without  
134 treatment was not included in this study, as the study goal was the investigation of a sex specific  
135 effectiveness of MTI in PD. Neither the patients nor the testing personnel were blinded. If the  
136 patients' stated biological sex (including primary and secondary sexual characteristics) matched  
137 their gender identity and there were no known abnormalities in sex chromosomes, patients were  
138 conclusively allocated into one of two groups (male/female).

### 139 **Statistical analysis**

140 Data was analysed with IBM® SPSS® Statistics software v.28 (IBM® Corporation, Armonk,  
141 New York, USA). Figures were designed in MS Office. After assessing standard distribution  
142 via Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov as well as application of Lilliefors test, data were  
143 found not to be normally distributed. Therefore, differences between different time points were  
144 calculated with the Wilcoxon test, and sex differences within pre- and post-data sets were  
145 analysed with the Mann-Whitney U-test. To account for covariates (age, body mass index,  
146 duration of Parkinson's disease), multiple linear regression analyses were performed. To adjust  
147 for multiple comparisons across them, a Bonferroni-Holm correction was applied post hoc.  
148 Since improvements over time were expected, one-tailed testing was applied in pre to post  
149 comparisons of motor skills. Due to the explorative character of the study, developments in the  
150 questionnaires' scores over time (pre to post) and sex differences at each monitoring point were  
151 tested two-tailed. Missing data was caused by logistical instead of compliance-related issues,  
152 which justified an intention-to-treat analysis with a test-by-test exclusion to avoid data loss.  
153 Levels of significance were defined as  $p \leq 0.05$  (\*significant),  $\leq 0.01$  (\*\*highly significant), and  
154  $\leq 0.001$  (\*\*\*)highest significance). Cohen's d was used to determine effect sizes ( $<0.2$ : no effect;  
155  $0.2-0.5$ : small effect;  $0.5-0.8$ : moderate effect;  $>0.8$ : strong effect).

156

### 157 **Results**

#### 158 **Demographic data**

159 42 patients were enrolled (Table 1). Two patients were screened but did not consent to  
160 participate; three patients dropped out at post testing due to logistical reasons (Figure 1). Due  
161 to occasional scheduling conflicts during therapy routines, some patients were unable to

162 complete all assessments, resulting in incomplete data sets in pre as well as in post testing.  
163 Therefore, n-numbers in statistical calculations may deviate from Figure 1.

#### 164 **Motor symptoms (MOS)**

165 Except for women's FAC values, all motor tests revealed significant improvements from pre to  
166 post testing. There were no significant sex differences in the group's means at any monitoring  
167 point (Table 2). Before and after MTI, three out of 18 women relied on a wheelchair and  
168 depended on the help of at least one other person to hold their balance when standing.

#### 169 **Self-reported sleep disorder (SLD)**

170 A highly significant decrease in the scores of PDSS-2 over time of treatment was found for  
171 males ( $p=.005^{**}$ ;  $d=.45$ ) and females ( $p=.002^{**}$ ;  $d=.82$ ) (Figure 2). The groups tended to differ  
172 from each other before treatment (sex difference:  $p=.062$ ;  $d=.62$ ), but the difference did not  
173 reach statistical significance. While men (score before MTI: 17.0 (SD 11.1)) started treatment  
174 already below the questionnaire's cut-off level of 18 that defines the threshold for good sleep  
175 quality, women (score before MTI: 24.3 (SD 12.7); score after MTI: 15.5 (SD 8.2)) reached  
176 that level only after treatment (Table 3). No statistical sex differences and no correlation with  
177 the covariates age, BMI, and duration of the disease were found.

#### 179 **Self-reported autonomic dysfunction (ADF)**

180 Scores of self-reported ADF, evaluated by the SCOPA-AUT questionnaire, showed highly  
181 significant decreases over time of treatment in males ( $p=.004^{**}$ ;  $d=.55$ ) and smaller, yet still  
182 significant, effects in females ( $p=.041^{*}$ ;  $d=.20$ ). The male's score improved twice as much as  
183 the female's (males: -5.26; females: -2.56). No significant sex differences were observed before  
184 both groups started treatment (sex difference before MTI:  $p=.376$ ;  $d=.34$ ), but deviating post-  
185 treatment scores occurred (sex difference after MTI:  $p=.046^{*}$ ;  $d=.76$ ; Table III; Figure 3). No  
186 correlation with the covariates age, BMI, and duration of the disease was found. In the analysis  
187 of SCOPA-AUT subcategories, sex differences were observed in gastrointestinal and  
188 thermoregulatory symptoms. Women showed significantly improved gastrointestinal  
189 symptoms after MTI. This did not result in a statistically significant sex difference. Men  
190 significantly improved thermoregulatory symptoms. The moderate sex difference that was  
191 already present before MTI became highly significant afterward (Table 4).

192

193 **Discussion:**

194 **Motor symptoms:**

195 Both men and women improved their MOS throughout treatment and thereby confirmed that  
196 MTI enhances walking speed and mobility in activities of daily living in both sexes.

197 In both groups, statistical improvements in the DEMMI score should be interpreted with  
198 caution. A clinically relevant improvement would require a difference of at least 10 points (16),  
199 which was not achieved in the present study. Since PD is associated with cognitive impairments,  
200 deficits in motor learning processes, particularly retention and automatization, are possible (17).  
201 Therefore, when interpreting improvements in the DEMMI test, reference to normative values  
202 from age-matched control groups may be limited.

203

204 In contrast to men who significantly improved their scores in the FAC assessment, the missing  
205 improvement in the female group indicated more difficulties in advancing independent walking  
206 in women. If access to a physically active lifestyle is reduced due to a decline in independent  
207 walking, this may have detrimental consequences for PD patients, as physical activity plays a  
208 crucial role in the timing of disease onset, symptom severity, and disease progression (9) (18).  
209 Other publications describe higher prevalences of reduced dynamic balance (19) and gait  
210 difficulties due to impaired postural control (20) in females with PD, which in our cohort may  
211 have persisted under therapy. Even though both groups were equally diagnosed with mobility-  
212 reducing conditions, potential differences in sex-specific access to specialist care and non-  
213 medical treatment options (21) (10) prior to the study might have contributed to the difference  
214 in independent walking. Due to women's other motor value improvements as well as  
215 comparable participation in physiotherapy up until study participation, we did not assume a  
216 superiority of male PD patients' motor achievements in general.

217

218 **Self-reported sleep disorder (SLD)**

219 The severity of self-reported SLD decreased significantly over time of treatment in both men  
220 and women, indicating that SLD can be modulated by MTI in both sexes. Aside from the  
221 adjustment of sleep medication, one component that has been demonstrated to positively affect  
222 sleep quality in PD patients and non-Parkinsonian elderly is physical exercise (22) and  
223 neurorehabilitation efforts may include addressing sleep in general to optimize treatment (23).

224 While REM sleep disorders are discussed to be more severe in male PD patients (24), our cohort  
225 pointed towards a higher burden of self-reported SLD in females, indicating that sleep disorders  
226 may present clinically differently in men and women (11).

227 Before treatment, values in women were labelled as poor sleep quality, whereas men started  
228 treatment already classified as good sleepers. MTI then led to likewise good scores in females,  
229 labelling it as an efficient method to balance sex differences in SLD. Sex differences in SLD  
230 are associated with further health parameters. The long-term effects of chronic sleep deprivation  
231 and sleep disorders include an increased risk of hypertension, diabetes, obesity, depression,  
232 heart attacks, and strokes (25). Women, in particular, might profit from early access to sleep  
233 therapy interventions, as they not only exhibited more severe sleep disturbances before MTI  
234 but also have a generally higher risk for, e.g., depression (26) (27).

235 As both men and women improved significantly over time of treatment, and an equal number  
236 of patients in each group received sleep medication, there is no indication that one sex responds  
237 better to MTI than the other. This aligns with results from a comparable setting, in which  
238 multimodal rehabilitative treatment improved PDSS scores without indicating sex differences  
239 in the treatment outcome (28). To maintain the improved sleep quality, future research might  
240 target the question of how long-lasting these effects are sustained and at what frequency  
241 treatment needs to be applied, respectively.

#### 242 **Self-reported autonomic dysfunction (ADF)**

243 After MTI, both groups reported less severe ADF measured by the SCOPA-AUT questionnaire,  
244 demonstrating that MTI improves subjectively perceived ADF in men and in women. Even if  
245 this reflects solely a subjective alleviation of symptoms, it remains a positive outcome, as  
246 autonomic dysfunction is one of the most burdensome PD symptoms, profoundly impacting the  
247 quality of life (29).

248 Males seemed to respond better to MTI as their improvements showed a statistically stronger  
249 effect. Although both groups started treatment without statistical differences, men presented  
250 with significantly less severe symptoms than women after MTI. Their main improvement was  
251 two times higher than in women and resulted in scores closer to healthy individuals, whereas  
252 women approximated the average score of PD patients (30).

253 In particular, a sex difference was observed in thermoregulatory items. Women with PD have  
254 a generally higher risk of developing thermoregulatory dysfunction (31) and seemed to benefit  
255 less from MTI compared to men. Notably, this disparity was already present before MTI and  
256 became more pronounced after the intervention, highlighting the need for long-term sex-

257 sensitive therapeutic strategies that adequately address these symptoms, which can substantially  
258 impair daily living (31) up until life-threatening situations, as in the Parkinsonism-hyperpyrexia  
259 syndrome (32).

260 Interestingly, gastrointestinal symptoms represented one of the few domains in which women  
261 demonstrated greater improvement than their male counterparts. Gastrointestinal dysfunction  
262 is considered crucial in the absorption of dopaminergic medication, with exacerbating effects  
263 on motor symptoms (29). As the questionnaire includes items related to fecal incontinence,  
264 dysphagia, and uncontrolled salivation, gastrointestinal symptoms can be assumed to  
265 significantly limit full participation in public life or therapeutic activities and therefore hinder  
266 the maintenance of an active lifestyle. Women's improvements in this subcategory of ADF may  
267 be attributed to the higher prevalence of gastrointestinal diagnoses in females or in the  
268 interaction between ADF and further physiological functions from various body systems - for  
269 example, physical activity might exert a mechanical effect on intestinal motility, a hypothesis  
270 that remains debated but may, at least subjectively, alleviate symptoms such as constipation  
271 (33) (34). Notably, female patients received constipation medication at comparable rates to  
272 males, suggesting that pharmacological factors alone are unlikely to account for the observed  
273 sex differences in treatment response.

274 In all ADF subcategories, it remains challenging to determine whether progression under  
275 therapy is driven by the direct impact on PD symptoms, preexisting comorbidities,  
276 corresponding medication intake, or the interaction of these factors that might also underly sex  
277 differences. In particular, the higher intake of urinary medication, hypotensive agents, and  
278 analgesics in men may have had a specific influence on the observed ADF. It is conceivable  
279 that complex interrelations between physical activity and further symptoms like fatigue (35) or  
280 sleep parameters (36) may have an impact on ADF as well (37). Future research should focus  
281 on disentangling these interactions separately in male and female patients, as the present pilot  
282 study demonstrates that ADF generally improved following MTI, yet these improvements are  
283 accompanied by significant sex differences.

284 Potential reasons for respective sex differences may extend beyond physical and  
285 pharmacological factors and include motivational as well as social components (38) (39),  
286 particularly when defined via subjectively perceived parameters. The impact of active  
287 relaxation techniques on depressive symptoms (40) and, consequently, on self-reporting  
288 assessment tools could be taken into account. Furthermore, disparities in screening routines,  
289 the misattribution of autonomic dysfunction to normal aging, or the perceived irrelevance of  
290 certain symptoms in daily life may contribute to sex-specific symptom perception (41). Given

291 the limited evidence on the general and sex-specific effectiveness of therapeutic interventions  
292 for ADF (41), it remains to be discussed if women can achieve comparable outcomes to men  
293 within existing treatment frameworks, whether divergent therapy content would have been  
294 needed, or whether an adjustment of training modalities (duration, frequency, intensity) would  
295 lead to higher effectiveness. As women's higher predisposition for non-motor symptoms (42)  
296 may, in the area of ADF, have persisted under therapy, these questions should be addressed in  
297 subsequent studies when aiming for sex-sensitive therapeutic care.

298 Since variables like BMI, age, and the duration of the disease did not account for the observed  
299 sex differences, further investigation into core parameters of autonomic regulation may provide  
300 valuable insights into the underlying mechanisms driving sex-specific treatment responses.

### 301 **Sex-sensitive therapy**

302 Both male and female PD patients responded positively to a certified, inpatient, multimodal,  
303 and multidisciplinary treatment, showing significant improvements in motor symptoms, sleep  
304 disorders, and autonomic dysfunction. Yet, several sex differences were observed and may be  
305 taken into account during therapy management and to inform further, more specific  
306 investigations. In particular it may be helpful to corroborate, whether women may benefit from  
307 more targeted interventions aimed at improving independent walking, identifying and  
308 managing sleep disturbances more precisely, and addressing autonomic dysfunction, especially  
309 thermoregulatory issues. These three areas are important to an active, self-determined lifestyle  
310 and for enabling social participation.

311  
312 Given the exploratory nature of this pilot study, the applied measurement framework was not  
313 designed to account for the observed differences fully. Further subgroup-specific research with  
314 respect to sex-sensitive therapy, particularly in the domain of autonomic dysfunction in PD, is  
315 desired. This might include the impact of hormonal status and menopause, prior medical or  
316 non-medical treatment, as well as comorbidities and their respective medications. After this  
317 pilot study provided an overview of sex-specific treatment responsiveness partially through  
318 subjective measurement instruments, future studies may incorporate more objective parameters,  
319 such as the assessment of autonomic control, potentially underlying the observed sex  
320 differences in autonomic dysfunction.

### 321 322 **Limitations**

323 MTI is an officially certified intervention in Germany. The study results may therefore not be  
324 unconditionally transferable to other countries or healthcare systems or other types of  
325 multimodal treatment.

326

327 Our study is limited by the relatively small sample size and selection of patients. Data collection  
328 took place amidst the SARS-CoV-2 pandemic in 2020/2021 with the possibility that more  
329 vulnerable patients and/or those who did not contemporarily rely on immediate care may have  
330 postponed their hospital stay to periods later on.

331

332 Patients in our cohort were diagnosed with further age-related conditions and comorbidities that  
333 required drug treatment and may have affected study outcomes. This reflects a common  
334 characteristic of the PD patient population, which inherently limits the potential for stricter  
335 participant selection. However, we did not find any correlations between medication intake and  
336 study outcomes.

337

338 Since the primary focus of our research was not to evaluate the overall effectiveness of MTI  
339 but rather to investigate whether men and women with PD respond differently to a standardized,  
340 multimodal therapy approach, a control group without treatment was not included. Baseline  
341 measurements served as an internal control to assess treatment effects, but effects may still  
342 rather be due to natural fluctuations, Hawthorne effects or regression to the mean.

343

344 Data was obtained in a clinical setting during routine inpatient treatment. Blinding of study staff  
345 was not possible and reflects another limitation of this pilot study.

346

### 347 **Conclusions:**

348 In addition to previously described differences in clinical presentation of PD, men and women  
349 may also respond differently to treatment. This exploratory and hypothesis-generating pilot  
350 study revealed that females did not improve similarly to males in independent walking and  
351 remained with more severe autonomic dysfunction after a multimodal treatment in contrast to  
352 male patients. While several limitations restrict the generalizability of the revealed effects,  
353 results of this study may inform further assessments of sex-specific responses to treatment in  
354 PD.

355

356



357 **Declarations**

358 **Ethics approval and consent to participate**

359 The study was prospectively approved by the ethics committee Westfalen-Lippe and  
360 Westfälische Wilhelms-University (June 2020, No. 2020-123-f-S); and was performed in  
361 accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later  
362 amendments as well as with current hygiene guidelines according to the SARS-CoV-2  
363 pandemic.

364

365 All included patients freely gave written informed consent prior to their participation. They  
366 were made aware of what kind of (personal) data would be processed, how it would be used,  
367 and for what purpose.

368

369 **Consent for publication**

370 All patients signed informed consent regarding publishing this data.

371

372 **Availability of data and materials**

373 The datasets generated and analysed during the current study are not publicly available due  
374 IRB restrictions, but are available from the corresponding author on reasonable request.

375

376 **Competing interests**

377 The authors declare that they have no competing interests.

378

379 **Funding**

380 This study was funded by the University of Paderborn, Germany, by awarding a PhD  
381 scholarship to FSP. Both collaborating rehabilitation centres provided access to their patients  
382 and premises. No financial or any other conflict of interest existed between the study staff, the  
383 outcome, and any of these institutions.

384

385 **Authors' contributions**

386 All authors of the manuscript have made substantial contributions, approved the submitted  
387 version, and fulfilled all authorship criteria. The contributions of each author are as follows:  
388 FSP was involved in all aspects of the study and the manuscript. MM, RB, HM, and RJ  
389 contributed to the study design and revised the manuscript. CR supervised the project and was  
390 involved in the study design, data interpretation, and manuscript revision.

391

392 **Acknowledgements**

393 We would like to thank the Departments of Neurology of Aataklink Bad Wünnenberg GmbH  
394 and Gräfliche Kliniken, Standort Marcus Klinik GmbH & Co. KG for providing access to their  
395 patients and premises. In particular, we owe thanks to Isabell Herbstreit, Theresa Heimann and  
396 Andreas Gedwien for recruiting study participants and assisting their assessments.

397

398

399 Literature Cited

- 400 1. Anzahl der Parkinson-Patienten hat sich verdoppelt. *InFo Neurologie* 2019; 21(4):17.
- 401 2. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Time Trends in the Incidence  
402 of Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2016; 73(8):981–9.
- 403 3. Yang F, Trolle Lagerros Y, Bellocco R, Adami H-O, Fang F, Pedersen NL et al. Physical  
404 activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain* 2015;  
405 138(Pt 2):269–75.
- 406 4. Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease  
407 phenotype. *J Neurol* 2005; 252(10):1201–5.
- 408 5. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM  
409 et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease.  
410 *J Neurol* 2012; 259(8):1639–47.
- 411 6. Cattaneo C, Pagonabarraga J. Sex Differences in Parkinson's Disease: A Narrative  
412 Review. *Neurol Ther* 2025;14(1):57–70. doi:10.1007/s40120-024-00687-6.
- 413 7. World Health Organization. Priority medicines for Europe and the world; 2004. Available  
414 from: URL: [http://strama.se/wp-content/uploads/2016/04/priority-medicines-for-europe-and-](http://strama.se/wp-content/uploads/2016/04/priority-medicines-for-europe-and-the-world.pdf)  
415 [the-world.pdf](http://strama.se/wp-content/uploads/2016/04/priority-medicines-for-europe-and-the-world.pdf).
- 416 8. Parkinson's Foundation. Women and Parkinson's Research and Care Agenda; 2024 [cited  
417 2024 Aug 21]. Available from: URL: [https://www.parkinson.org/library/books/women-](https://www.parkinson.org/library/books/women-research-care-agenda)  
418 [research-care-agenda](https://www.parkinson.org/library/books/women-research-care-agenda).
- 419 9. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the  
420 Difference? *J Parkinsons Dis* 2019; 9(3):501–15.
- 421 10. Subramanian I, Mathur S, Oosterbaan A, Flanagan R, Keener AM, Moro E. Unmet Needs  
422 of Women Living with Parkinson's Disease: Gaps and Controversies. *Mov Disord* 2022;  
423 37(3):444–55.
- 424 11. Bovenzi R, Conti M, Franco V de, Pierantozzi M, Schirinzi T, Cerroni R et al. Sex  
425 differences in Parkinson's disease-related non motor symptoms: a focus on sleep problems.  
426 *Acta Neurol Belg* 2024; 124(5):1525–34.
- 427 12. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for  
428 pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis* 2020; 134:104700.
- 429 13. Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem  
430 BR et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment  
431 Modalities. *Neurorehabil Neural Repair* 2020; 34(10):871–80.
- 432 14. Müller T, Öhm G, Eilert K, Möhr K, Rotter S, Haas T et al. Benefit on motor and non-  
433 motor behavior in a specialized unit for Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;  
434 124(6):715–20.
- 435 15. Siche-Pantel F, Mühlenberg M, Buschfort R, Michels H, Jakobsmeier R, Oesterschlink J  
436 et al. Sex-differences in autonomic and cardiovascular responses to multimodal therapy in  
437 Parkinson's disease: a pilot study. *BMC Neurol* 2025;25(1):253. doi:10.1186/s12883-025-  
438 04281-7.
- 439 16. Marks D. Aufstehen – Gehen – Umdrehen – Gehen – Hinsetzen – Timed-up-and-go-Test.  
440 *physiopraxis* 2016; 14(07/08):56–7.

- 441 17. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW et al. Exercise-  
442 enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's  
443 disease. *Lancet Neurol* 2013;12(7):716–26. doi:10.1016/S1474-4422(13)70123-6
- 444 18. Rafferty MR, Schmidt PN, Luo ST, Li K, Marras C, Davis TL et al. Regular Exercise,  
445 Quality of Life, and Mobility in Parkinson's Disease: A Longitudinal Analysis of National  
446 Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative Data. *J Parkinsons Dis* 2017; 7(1):193–  
447 202.
- 448 19. Roland KP, Jakobi JM, Powell C, Jones GR. Factors related to functional independence in  
449 females with Parkinson's disease: a systematic review. *Maturitas* 2011; 69(4):304–11.
- 450 20. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A, Barone P, Bellia G, Franconi F et al. The "gender  
451 factor" in wearing-off among patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of DEEP  
452 study. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015:787451.
- 453 21. Willis AW, Schootman M, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Neurologist care in  
454 Parkinson disease: a utilization, outcomes, and survival study. *Neurology* 2011; 77(9):851–7.
- 455 22. Cristini J, Weiss M, Las Heras B de, Medina-Rincón A, Dagher A, Postuma RB et al. The  
456 effects of exercise on sleep quality in persons with Parkinson's disease: A systematic review  
457 with meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021; 55:101384.
- 458 23. Nielsen JB, Willerslev-Olsen M, Christiansen L, Lundbye-Jensen J, Lorentzen J. Science-  
459 based neurorehabilitation: recommendations for neurorehabilitation from basic science. *J Mot  
460 Behav* 2015; 47(1):7–17.
- 461 24. Xie D, Shen Q, Zhou J, Xu Y. Non-motor symptoms are associated with REM sleep  
462 behavior disorder in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*  
463 2021; 42(1):47–60.
- 464 25. Harvey R Colten, Bruce M Altevogt, Institute of Medicine (US) Committee on Sleep  
465 Medicine and Research. Extent and Health Consequences of Chronic Sleep Loss and Sleep  
466 Disorders. In: Colten HR, Altevogt BM, Research, Institute of Medicine Committee on Sleep  
467 Medicine and, editors. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health  
468 Problem*. National Academies Press (US); 2006 Available from: URL:  
469 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19961/#:~:text=The%20cumulative%20effects%20of%20sleep,%2C%20heart%20attack%2C%20and%20stroke>.  
470
- 471 26. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz G-M. Gender differences in  
472 Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand* 2017; 136(6):570–84.
- 473 27. Kovács M, Makkos A, Aschermann Z, Janszky J, Komoly S, Weintraut R et al. Impact of  
474 Sex on the Nonmotor Symptoms and the Health-Related Quality of Life in Parkinson's  
475 Disease. *Parkinsons Dis* 2016; 2016:7951840.
- 476 28. Frazzitta G, Maestri R, Ferrazzoli D, Riboldazzi G, Bera R, Fontanesi C et al.  
477 Multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improves sleep quality in Parkinson's  
478 disease. *J Clin Mov Disord* 2015; 2:11.
- 479 29. Palma J-A, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and  
480 other synucleinopathies. *Mov Disord* 2018; 33(3):372–90.
- 481 30. Damian A, Adler CH, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Sabbagh MN et al. Autonomic  
482 function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential  
483 tremor but not in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(10):1089–93.
- 484 31. Tomic S, Rajkovic I, Pekic V, Salha T, Misevic S. Impact of autonomic dysfunctions on  
485 the quality of life in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Belg* 2017; 117(1):207–11.

- 486 32. Coon EA, Low PA. Thermoregulation in Parkinson disease. *Handb Clin Neurol* 2018;  
487 157:715–25.
- 488 33. Meshkinpour H, Selod S, Movahedi H, Nami N, James N, Wilson A. Effects of regular  
489 exercise in management of chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1998; 43(11):2379–  
490 83.
- 491 34. Annells M, Koch T. Constipation and the preached trio: diet, fluid intake, exercise. *Int J*  
492 *Nurs Stud* 2003; 40(8):843–52.
- 493 35. Fayyaz M, Jaffery SS, Anwer F, Zil-E-Ali A, Anjum I. The Effect of Physical Activity in  
494 Parkinson's Disease: A Mini-Review. *Cureus* 2018; 10(7):e2995.
- 495 36. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ.  
496 Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(4):333–41.
- 497 37. Bansal NR, Paul BS, Paul G, Singh G. Gender Differences and Impact of Autonomic  
498 Disturbance on Fatigue and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Neurol India* 2022;  
499 70(1):203–8.
- 500 38. Urell C, Zetterberg L, Hellström K, Anens E. Factors explaining physical activity level in  
501 Parkinson's disease: A gender focus. *Physiother Theory Pract* 2021; 37(4):507–16.
- 502 39. King TL, Kavanagh A, Scovelle AJ, Milner A. Associations between gender equality and  
503 health: a systematic review. *Health Promot Int* 2020; 35(1):27–41.
- 504 40. Song R, Grabowska W, Park M, Osypiuk K, Vergara-Diaz GP, Bonato P et al. The impact  
505 of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of  
506 life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*  
507 2017; 41:3–13.
- 508 41. Miller-Patterson C, Edwards KA, Chahine LM. Sex Disparities in Autonomic Symptom  
509 Treatment in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 7(6):718–9.
- 510 42. Picillo M, Palladino R, Moccia M, Erro R, Amboni M, Vitale C et al. Gender and non  
511 motor fluctuations in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*  
512 2016; 27:89–92.
- 513

514 **Table 1:** *Demographic data of all participating patients*

515 **Table 1 summarizes the demographic characteristics of the study participants, including age, duration since diagnosis,**  
516 **and body mass index, presented for the total sample as well as stratified by sex and institution.**

	<b>n</b>	<b>Age</b> [years]	<b>Diagnosed since</b> [years]	<b>Body Mass Index</b> [kg/m <sup>2</sup> ]
<b>total sample</b>	42	70.26 (SD 9.7)	5.9 (SD 6.5)	27.0 (SD 5.3)
<b>males</b>	24	70.7 (SD 10.0)	5.9 (SD 6.8)	27.9 (SD 5.5)
<b>females</b>	18	69.9 (SD 9.5)	6.0 (SD 6.4)	25.9 (SD 5.0)
<b>institution I</b>	21	72 (SD 9.3)	6.8 (SD 8.4)	27.7 (SD 5.1)
<b>institution II</b>	21	69 (SD 9.9)	5.1 (SD 3.7)	26.5 (SD 5.7)

517 SD: Standard Deviation

518

519 **Table 2: Motor outcomes**

520 **Table 2 shows motor outcomes (FAC, DEMMI, and walking time) for male and female participants, including within-**  
 521 **group changes and between-sex comparisons.**

			FAC	DEMMI	Walking
			[score]	[score]	[seconds]
males	pre	n	24	24	21
		mean (SD)	4.0 (1.1)	65.9 (19.5)	12.9 (4.9)
		CI	3.6 – 4.6	58.8 – 78.4	10.4 – 15.1
	post	n	19	20	19
		mean (SD)	4.2 (0.7)	71.0 (17.6)	11.1 (4.9)
		CI	4.0 – 4.7	63.8 – 82.6	8.6 – 13.7
pre-post-difference	significance	<b>p=.029*</b>	<b>p=.038*</b>	<b>p=.006**</b>	
	Cohen's d	d=.21	d=.27	d=.37	
females	pre	n	17	18	17
		mean (SD)	3.5 (1.3)	62.7 (14.5)	14.0 (4.0)
		CI	3.0 – 4.4	58.6 – 72.4	11.5 – 16.1
	post	n	18	18	17
		mean (SD)	3.8 (1.1)	68.5 (16.0)	12.4 (4.0)
		CI	3.2 – 4.5	64.7 – 80.1	9.7 – 14.0
pre-post-difference	significance	p=.14	<b>p=.019*</b>	<b>p=.027*</b>	
	Cohen's d	d=.25	d=.38	d=.40	
sex difference	pre	significance	p=.284	p=.908	p=.908
		Cohen's d	d=.42	d=.18	d=.24
post	post	significance	p=.268	p=.778	p=.778
		Cohen's d	d=.44	d=.15	d=.29

522 pre: before treatment; post: after treatment; FAC: Functional Ambulation Categories; DEMMI: DeMorton Mobility Index;  
 523 Walking: seconds needed for 10 meters of walking; p: level of significance (Wilcoxon test; Mann-Whitney-U-test; significant  
 524 results are highlighted in bold type); CI: confidence interval; SD: standard deviation

525

526 **Table 3: Self-reported symptoms regarding sleep disturbances and autonomic dysfunction (total scores)**

527 **Table 3 presents non-motor symptom outcomes, including sleep disturbances (PDSS-2) and autonomic dysfunction**  
 528 **(SCOPA-AUT), for male and female participants, with analyses of within-group changes, sex differences, and**  
 529 **improvements over time.**

			PDSS-2	SCOPA-AUT
			[score]	[score]
males	pre	n	24	24
		mean (SD)	17.0 (11.1)	24.4 (10.8)
		CI	12.4 – 21.7	19.8 – 29.0
	post	n	22	23
		mean (SD)	12.5 (8.4)	19.3 (7.4)
		CI	8.8 – 16.2	16.1 – 22.5
	pre-post-difference	significance	<b>p=.005**</b>	<b>p=.004**</b>
Cohen's d		d=0.45	d=0.55	
improvement	mean (SD)	-3.9 (6.2)	-5.26 (7.2)	
females	pre	n	18	16
		mean (SD)	24.3 (12.7)	28.1 (11.1)
		CI	18.0 – 30.6	22.2 – 34.0
	post	n	17	17
		mean (SD)	15.5 (8.2)	26.0 (10.4)
		CI	11.3 – 19.7	20.6 – 31.4
	pre-post-difference	significance	<b>p=.002**</b>	<b>p=.041*</b>
Cohen's d		d=0.82	d=0.20	
improvement	mean (SD)	-9.4 (10.9)	-2.56 (4.7)	
sex difference	pre	significance	p=.062	p=.376
		Cohen's d	d=0.62	d=0.34
	post	significance	p=.233	<b>p=.046*</b>
		Cohen's d	d=0.361	d=0.76
	improvement	significance	p=.115	p=.196
		Cohen's d	d=0.64	d=0.4

530 pre: before treatment; post: after treatment; PDSS-2: Parkinson Disease Sleep Score (PDSS-2); SCOPA-AUT: Scales for  
 531 Outcomes in Parkinson's Disease; p: level of significance (Wilcoxon test; Mann-Whitney-U-test; significant results are  
 532 highlighted in bold type); CI: confidence interval; SD: standard deviation; improvement: mean score difference between pre  
 533 and post testing

534



535

536 **Table 4:** *Self-reported symptoms regarding autonomic dysfunction (subcategories of SCOPA-AUT)*

537 **Table 4 presents subscores of autonomic dysfunction (gastrointestinal, urinary, cardiovascular, thermoregulatory,**  
 538 **pupillomotor, and sexual domains) for male and female participants at pre- and post-assessment, including analyses of**  
 539 **within-group changes and sex differences.**

			gastro	uro	cardio	thermo	pupillo	sex
			[score]	[score]	[score]	[score]	[score]	[score]
males	pre	mean (SD)	5.2 (2.9)	7.8 (5.0)	2.2 (1.9)	2.2 (2.9)	0.4 (0.8)	4.0 (2.6)
		CI	3.9 – 6.6	5.0 – 10.0	1.3 – 3.2	0.7 – 3.5	0.1 – 0.9	2.4 – 5.0
	post	mean (SD)	4.3 (5.0)	7.2 (4.8)	1.7 (2.4)	0.6 (1.1)	0.6 (1.1)	5.3 (2.4)
		CI	2.0 – 6.6	4.9 – 9.4	0.5 – 2.8	0.9 – 1.1	0.0 – 1.1	4.1 – 6.4
	pre-post-difference	significance	p=.13	p=.47	p=.06	<b>p=.01*</b>	p=.86	p=.10
		Cohen's d	d=-.22	d=-.12	d=-.23	d=-.72	d=.21	d=.52
females	pre	mean (SD)	5.6 (4.1)	8.6 (3.7)	2.4 (2.1)	3.9 (3.1)	1.1 (1.5)	5.2 (1.7)
		CI	3.4 – 7.6	6.7 – 10.9	1.4 – 3.7	2.5 – 5.9	0.4 – 2.0	4.1 – 6.1
	post	mean (SD)	4.4 (4.0)	8.2 (3.3)	1.8 (2.0)	4.3 (3.8)	0.9 (1.3)	5.6 (1.5)
		CI	2.1 – 6.7	6.1 – 9.7	0.6 – 2.5	2.2 – 6.5	0.1 – 1.6	4.7 – 6.5
	pre-post-difference	significance	<b>p=.03*</b>	p=.22	p=.16	p=.98	p=.45	p=.10
		Cohen's d	d=-.30	d=-.11	d=-.29	d=.12	d=-.14	d=.25
sex difference	pre	significance	p=.85	p=.40	p=.86	<b>p=.05*</b>	p=.26	p=.22
		Cohen's d	d=.12	d=.18	d=.10	d=.57	d=.62	d=.53
sex difference	post	significance	p=.76	p=.27	p=.51	<b>p&lt;.001***</b>	p=.39	p=.84
		Cohen's d	d=.51	d=.24	d=.05	d=1.42	d=.25	d=.15

540 pre: before treatment; post: after treatment; SCOPA-AUT: Scales for Outcomes in Parkinson's Disease; gastro: gastrointestinal  
 541 symptoms, uro: urologic symptoms, cardio: cardiovascular symptoms, thermo: thermoregulatory, pupillo: pupillomotor  
 542 symptoms, sex: sexual dysfunction; p: level of significance (Wilcoxon test; Mann-Whitney-U-test; ; significant results are  
 543 highlighted in bold type); CI: confidence interval; SD: standard deviation

544 **Figure Captions**

545

546 **Figure 1** Participation and drop-out numbers; due to incomplete data sets, n-numbers in  
547 statistical calculations may deviate from this figure

548 **Figure 2** Outcomes in Sleep Disorder: PDSS-2 scores with standard deviations before (pre) and  
549 after (post) treatment in males and females; diamonds: mean values; brackets: standard  
550 deviation

551 **Figure 3** Outcomes in Autonomic Dysfunction; SCOPA-AUT scores with standard deviations  
552 before (pre) and after (post) treatment in males and females; diamonds: mean values; brackets:  
553 standard deviation

554

RESEARCH

Open Access



# Sex-differences in autonomic and cardiovascular responses to multimodal therapy in Parkinson's disease: a pilot study

Franziska Siche-Pantel<sup>1</sup>, Manfred Mühlenberg<sup>2</sup>, Rüdiger Buschfort<sup>3</sup>, Heinke Michels<sup>2</sup>, Rasmus Jakobsmeier<sup>1</sup>, Julian Oesterschlink<sup>1</sup> and Claus Reinsberger<sup>1,4\*</sup>

## Abstract

**Background** Parkinson's Disease (PD) bears a variety of sex differences and is associated with cardiovascular dysregulation (CDR). Variation in the routinely assessed standard parameters heart rate (HR) and blood pressure (BP) seem not well understood within the frame of sex-specific developments under therapy. Parameters of heart rate variability (RMSSD) and electrodermal activity (meanEDA) may assist the understanding of underlying autonomic developments. This pilot study aims to describe sex-specific cardiovascular and autonomic responses to a multimodal inpatient rehabilitation program in patients with PD.

**Methods** Forty-one PD patients (24 male, 17 female) participated in a stationary, multimodal therapy intervention (MTI). Before and after MTI, HR, BP, RMSSD, and meanEDA were assessed in supine baseline (5 min of rest before orthostasis) and during supine adaption to rest (5 min of rest after orthostasis). Differences between baseline and adaption to rest as well as differences over time of MTI were calculated using Wilcoxon test; sex differences using Mann–Whitney-U test.

**Results** Before MTI, women's supine HR ( $p = .034^*$ ;  $d = .17$ ) and BP ( $p = .015^*$ ,  $d = 0.4$ ) were significantly higher during adaption to rest than during baseline. After MTI, women's supine HR ( $p = .020^*$ ;  $d = .84$ ) and BP ( $p = .022^*$ ,  $d = 0.5$ ) during adaption to rest had decreased significantly. Men's HR and BP remained constant and without differences between the supine conditions. RMSSD and meanEDA remained steady in both sexes.

**Conclusion** The sex-specific responsiveness to MTI supports the concept of sex-sensitive therapeutic management for cardiovascular symptoms in PD. In both sexes, peripheral cardiovascular outcomes appeared not attributable to corresponding outcomes in autonomic regulation. Further examination of autonomic parameters could provide a foundation for developing therapeutic approaches that address central nervous system mechanisms.

The study was officially registered (08/2020). The data supporting the findings of this study are available under <http://apps.who.int/trialsearch/> under trial number DRKS00022773.

**Keywords** Parkinson's disease, Sex differences, Cardiovascular dysregulation, Dysautonomia, Exercise

\*Correspondence:  
Claus Reinsberger  
reinsberger@sportmed.uni-paderborn.de  
Full list of author information is available at the end of the article



## Introduction

Parkinson's Disease (PD) is considered one of the fastest-growing neurologic movement disorders worldwide [1], and bears a variety of sex differences. Men are predominantly affected [2], display larger preventive effects induced by physical activity [3], and demonstrate differently distributed motor and non-motor symptoms in comparison to women [4].

However, sex-specific responses to therapy remain less well understood, and few therapeutic recommendations differentiate between sexes. Recognizing this gap, multiple national and international organizations advocate for sex-sensitive medical research: the World Health Organization calls for increased inclusion of female patients in clinical studies [5]; the Parkinson's Foundation (USA) has established an agenda to improve care and research for women with PD [6]; and scientists emphasize the need for sex-sensitive therapy management in PD [7, 8].

Cardiovascular dysregulation (CDR) is present in all synucleinopathies. In PD, CDR includes dysregulated heart rate (HR) and blood pressure (BP) [9, 10].

- (1) Already in the early stages of the disease [11], HR dysregulation is caused by impaired sympathetic and parasympathetic cardiac function [12], that may be attributed to various factors, such as disrupted pre- and postganglionic acetylcholine and norepinephrine release during sympathetic neurotransmission, or local and central impairments caused by Lewy bodies in autonomic structures [12]. Albeit the correlation may be weaker in women [13], a resulting symptom, such as high HR in resting states, is associated with an increased risk of mortality [14, 15] and can, therefore, be considered a crucial target in therapy.
- (2) Neurogenic blood pressure dysregulation presents as multiple hemodynamic symptoms with the associated risks of falls, trauma, increased mortality, and severe impact on the patient's well-being [16–18]. Their pharmacological treatment targets opposing effects, which complicates clinical implementation [16, 17]; therefore, exercise therapy holds significant therapeutic value. Especially, hypertension in supine positions is considered a central parameter of CDR in PD [10] that appears to be based on impaired baroreflex function. However, the underlying pathophysiology remains insufficiently explored [19].

Even though the symptoms of CDR are increasingly well described, understanding CDR within specific autonomic subsystems remains challenging since cardiovascular regulation is considered a complex autonomic

interaction [20] and routine assessments do not distinguish sufficiently between sympathetic and parasympathetic innervation. The regulation of autonomic functions occurs in an organ system- and task-specific manner [21, 22]. However, across different tasks, control appears to be mediated by a central autonomic network [23]. Analyzing peripheral parameters from autonomically regulated body systems might provide insights into a therapy-induced alteration of central autonomic control. Hence, in this study, two parameters with distinct autonomic innervation (sympathetic electrodermal activity and parasympathetic cardiac activity) were selected, alongside HR and BP, to provide a depiction of autonomic regulation in men and women under the influence of a therapy intervention. In this study, a certified, interdisciplinary, multimodal therapy intervention (MTI) was selected. Given the underrepresentation of women in clinical research and the documented sex differences in PD, we hypothesized that men and women would exhibit distinct cardiovascular responses to a standardized intervention (MTI), potentially driven by differences in autonomic control.

## Materials and methods

### Subjects

Patients diagnosed with idiopathic PD were recruited, and patients with atypical Parkinsonian Syndromes (e.g., Multiple System Atrophy, Lewy Body Dementia, Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Ganglionic Degeneration, etc.) were excluded from the study. All diagnoses were given by the patient's primary neurologist prior to the study. Patients with essential tremor, Parkinsonism, or further forms of PD (monogenetic, vascular, drug-induced, toxin-induced PD) were not being treated in the clinics at the time of the study and, therefore, were not part of the investigated patient group. None of the patients had been treated with invasive therapies (deep brain stimulation). Concurrent participation in other interventional studies was not allowed. All patients were asked to give written consent about their participation and the use of their data. If they were unable to understand the testing protocol and instructions (e.g., due to psychological conditions), they were excluded.

Given that a wide range of age-related and PD-related comorbidities is entirely typical within this patient population, these conditions were not used as exclusion criteria. 34% of the patients (42% of males, 24% of females) were previously diagnosed with arterial hypertension (Table 1). Further patient information containing comorbidities, medication intake, as well as previous participation in exercise therapy and informal physical

**Table 1** Demographic data; all included patients; mean values with standard deviations of age, duration of PD diagnosis and Body Mass Index, plus numbers of patients previously diagnosed with arterial hypertension and numbers of patients who received hypotensive agents (includes patients receiving antihypertensive medication for indications other than arterial hypertension, such as heart failure or coronary artery disease)

	<i>n</i>	Age [years]	Diagnosed since [years]	Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	Arterial Hypertension [ <i>n</i> / <i>n</i> %]	Hypotensive Agents [ <i>n</i> / <i>n</i> %]
total sample	41	70.3 ± 9.7	6.0 ± 6.6	27.1 ± 5.4	14/34	23/56
male	24	70.8 ± 10.3	5.9 ± 6.8	28.0 ± 5.5	10/42	15/63
female	17	69.9 ± 9.5	6.1 ± 6.6	25.9 ± 5.1	4/24	8/47

activity, is available in the supplementary material of this manuscript.

If the patients' stated biological sex (including primary and secondary sexual characteristics) matched their gender identity and there were no known abnormalities in sex chromosomes, patients were conclusively allocated into one of two groups (male/female).

Since the primary focus of our research was not to evaluate the overall effectiveness of MTI but rather to investigate whether men and women with PD respond differently to it, a control group without treatment was not included.

### Experimental design

Between 08/2020 and 10/2021, all PD patients who underwent a certified, inpatient, multimodal, and interdisciplinary PD therapy (MTI) in one of two cooperating neurological rehabilitation centers in Germany were screened to be recruited. Pre-testing (before MTI) was performed within the first 48 h after hospital admission prior to the initialization of treatment. Post-testing (after MTI) was performed within 48 h before discharge from the inpatient stay. Both testing procedures followed the same protocol and occurred at a similar time of day with respect to medication intake, mealtime, caffeine consumption, and therapy. All patients completed the testing procedure in the on-stages of their PD medication.

### Multimodal therapy intervention (MTI)

MTI and testing procedures were performed in two rehabilitation centers that are certified to treat PD patients with an inpatient, multimodal, interdisciplinary approach. According to the official requirements of certified MTI in Germany, treatment was governed by a leading neurologist and contained at least three non-physician-led approaches. Physio- and ergotherapy were mandatory and had to be complemented by sports-, speech- or art therapy. If prescribed, patients also took part in psychosocial conversation therapy and consulting services (e.g., provision of aid). All therapy units were led by qualified personnel, and patients received a variety

of evidence-based interventions like balance, strength, endurance, and gait training as well as walking classes, aqua aerobics, relaxation techniques, and stimulation of sensory perception. They were additionally allowed to use gyms and pools unsupervised in their spare time. Assignments to particular interventions as well as their duration and frequency (duration of stay: three to five weeks; training frequency: at least 7.5 h/week, thereof at least five hours/week individual therapy) were determined by the physician's recommendation. The intensity and conduction of treatment were arranged by the therapeutic personnel.

PD symptoms could be pharmacologically treated under the physician's care. Drug treatment contained the use of antihypertensive agents (in 63% of males, 47% of females). During our study, no adjustments of PD medication or antihypertensive agents were performed. A Bonferroni-Holm-corrected regression analysis did not reveal any significant associations between the use of antihypertensive medication and the study outcomes (Additional file 1). Therefore, it can be assumed that potential changes in study outcomes are primarily attributable to other therapeutic components, mainly physical activity. Yet, this study aims to describe the potentially sex-differentiated response to treatment rather than quantifying the direct associations between individual symptoms and specific treatment components.

### Testing procedures

Testing was performed by the study personnel. After giving consent to the procedure, patients strapped on a wireless wrist sensor (Empatica® E4). To reduce movement artifacts, the sensor was worn on the arm less affected by tremor. If no tremor occurred, the non-dominant wrist was chosen. The sensor was given a 30-min calibration time.

Patients were then asked to perform a sequence of postural conditions: 10 min of supine rest (baseline before orthostasis), 5 min of upright standing (orthostasis), and 5 min of supine lying (adaption to rest after orthostasis). Supine positions were performed with closed eyes,

no speaking, and without cognitive tasks. The transfer between supine and upright positions was made swiftly, independently, and without interruptions.

Orthostasis was selected as a preceding stressor for the patient's adaptation to rest, as it replicates a common everyday positional change that demands cardiovascular regulation due to significant blood volume redistribution within the body.

#### Data analysis

BP was measured manually by stethoscopy on the upper arm (Riva-Rocci measurement). HR, RMSSD, and meanEDA were captured with the Empatica®E4 wrist sensor. The wearable is a class IIa Medical Device in the EU (CE Cert. No. 1876/MDD), designed for continuous use. In sitting rest positions, it shows high validity in heart rate variability and medium validity in electrodermal activity measurements [24]. In contrast to recording autonomic function via microneurography, the wearable operates in a non-invasive manner.

#### Blood pressure (BP)

BP was measured contralateral to the arm where the wrist sensor was worn. Only the systolic blood pressure was taken into statistical analysis, as it is a crucial marker in the diagnosis of neurogenic hypertension in distinction to essential hypertension [25], and is considered a greater risk factor in the elderly than the diastolic value [26]. In the supine baseline state before orthostasis, systolic pressure after two and ten minutes was averaged into one mean value to represent the baseline resting condition. Systolic BP higher than 140mmHg was categorized as hypertensive [26]. During adaption to supine rest after orthostasis, systolic pressure after each of five minutes was averaged into one mean value. A lowered BP after MTI was interpreted as improved rest/improved adaption to rest.

#### Heart rate (HR)

HR was taken from the blood volume pulse data sets measured by the wrist sensor at a sampling frequency of 64 Hz. The last five minutes of supine rest before orthostasis (baseline) as well as the first five minutes of supine rest after orthostasis (adaption to rest) were analyzed by generating an average HR for each of the supine conditions. A lowered HR after MTI was interpreted as improved rest/improved adaption to rest.

#### Root mean sum of squared distance (RMSSD)

RMSSD was chosen to depict parasympathetic cardiac activity, since time-domain assessments of heart rate variability in general [27] and especially short-term RMSSD recordings [28] are suitable to characterize cardiac

dysregulation in PD. All postural conditions allowed spontaneous breathing, as RMSSD is considered robust regarding respiratory sinus arrhythmia [29] but debated for not properly assessing parasympathetic reactivity during deep breathing [30]. Via reflective photoplethysmography, the blood volume pulse was detected with a sampling frequency of 64 Hz. For cleaning the recorded data from artifacts, predefined settings for medium threshold-based correction in Kubios® (Kubios® HRV Software; Version: HRV Premium 3.5.0) were used on the inter-beat-intervals and additionally checked manually to ensure maximum data length within the permitted settings. Increased RMSSD after MTI was interpreted as improved rest/improved adaption to rest.

#### Electrodermal activity (meanEDA)

Since there are no purely sympathetically innervated cardiac parameters, tonic electrodermal activity was chosen to represent sympathetic autonomic activity [31]. With a 4 Hz sampling frequency, the dry silver-plated electrodes detected skin conductance in a range of 0.01 to 100  $\mu$ S. The signal was cut into five-minute segments (last five minutes before orthostasis; first five minutes after orthostasis) and cleaned from artifacts using a coded script (Python Software Foundation; Version 3.9.12). A low-pass filter (Butterworth Filter; frequency 0.4 Hz; filter order 4) was applied to reduce noise. Visually detected artifacts were edited via interpolation. Lowered meanEDA after MTI was interpreted as improved rest/improved adaption to rest.

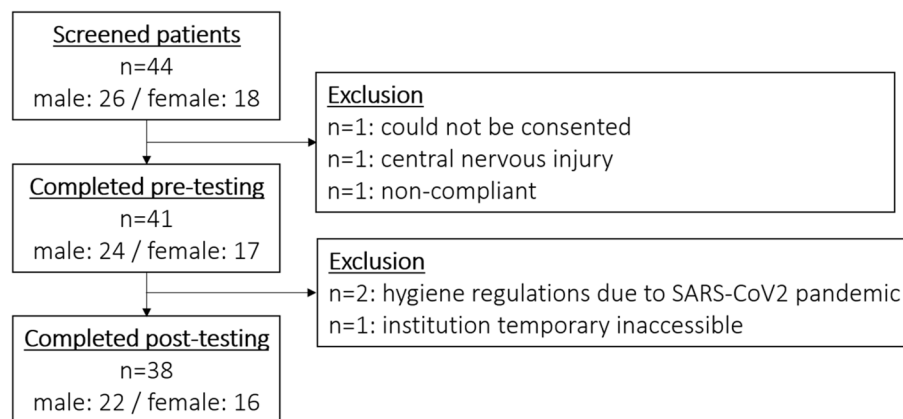
#### Data selection

The coded script allowed a simultaneous depiction of HR, RMSSD, and meanEDA. Only those data segments that were free of both artifacts in the blood volume pulse signal as well as in the EDA signal were taken into statistical calculation. A minimum of four minutes of clean data signal was required within each five-minute segment (last five minutes before orthostasis; first five minutes after orthostasis). Based on the resulting time-wise homogeneity of all data sets, no further time-related standardization was performed.

#### Statistical analysis

Data was analysed with IBM® SPSS® Statistics software v.28 (IBM® Corporation, Armonk, New York, USA). Tables and figures were designed in MS Office.

After assessing normality using the Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov tests, along with the Lilliefors test, differences between time points were analyzed using the Wilcoxon test. Sex differences within pre and post data sets were wielded with the Mann–Whitney U-test. To account for covariates (age, body mass index, duration of



**Fig. 1** Participation and drop-out numbers; 44 patients were approached; three were excluded at pre-testing and three dropped out until post-testing; due to incomplete data sets, n-numbers in statistical calculations may deviate from this figure

Parkinson's disease, diagnosed cardiovascular comorbidities, and intake of antihypertensive medication), multiple linear regression analyses were performed. To adjust for multiple comparisons across outcome parameters, Bonferroni-Holm correction was applied post hoc. A representative example illustrating the association between the covariate 'intake of antihypertensive medication' and the outcome parameters is provided in the additional files.

Missing data was caused by organisational instead of compliance-related issues, which justified an intention-to-treat analysis with a test-by-test exclusion to avoid data loss.

Due to the explorative character of the study, all calculations were carried out with two-tailed significance levels. In Mann-Whitney-U tests with more than 30 subjects, asymptotic significance was reported; in those with under 30 subjects, the exact significance is given. In all calculations, levels of significance were defined as  $p \leq 0.05^*$ . Cohen's d was used to determine effect sizes ( $< 0.2$ : no effect;  $0.2-0.5$ : small effect;  $0.5-0.8$ : moderate effect;  $\geq 0.8$ : strong effect).

## Results

### Demographic data

Ultimately, 41 patients were enrolled (Table 1), and 38 completed post testing (Fig. 1). Due to occasional scheduling conflicts during busy therapy routines, some patients were unable to complete all assessments, resulting in incomplete data sets in pre as well as in post testing. Therefore, n-numbers in statistical calculations may deviate from Fig. 1.

### Blood pressure (BP)

In the baseline state of supine rest, neither group showed hypertensive systolic BP nor changes in BP after MTI (Additional file 2).

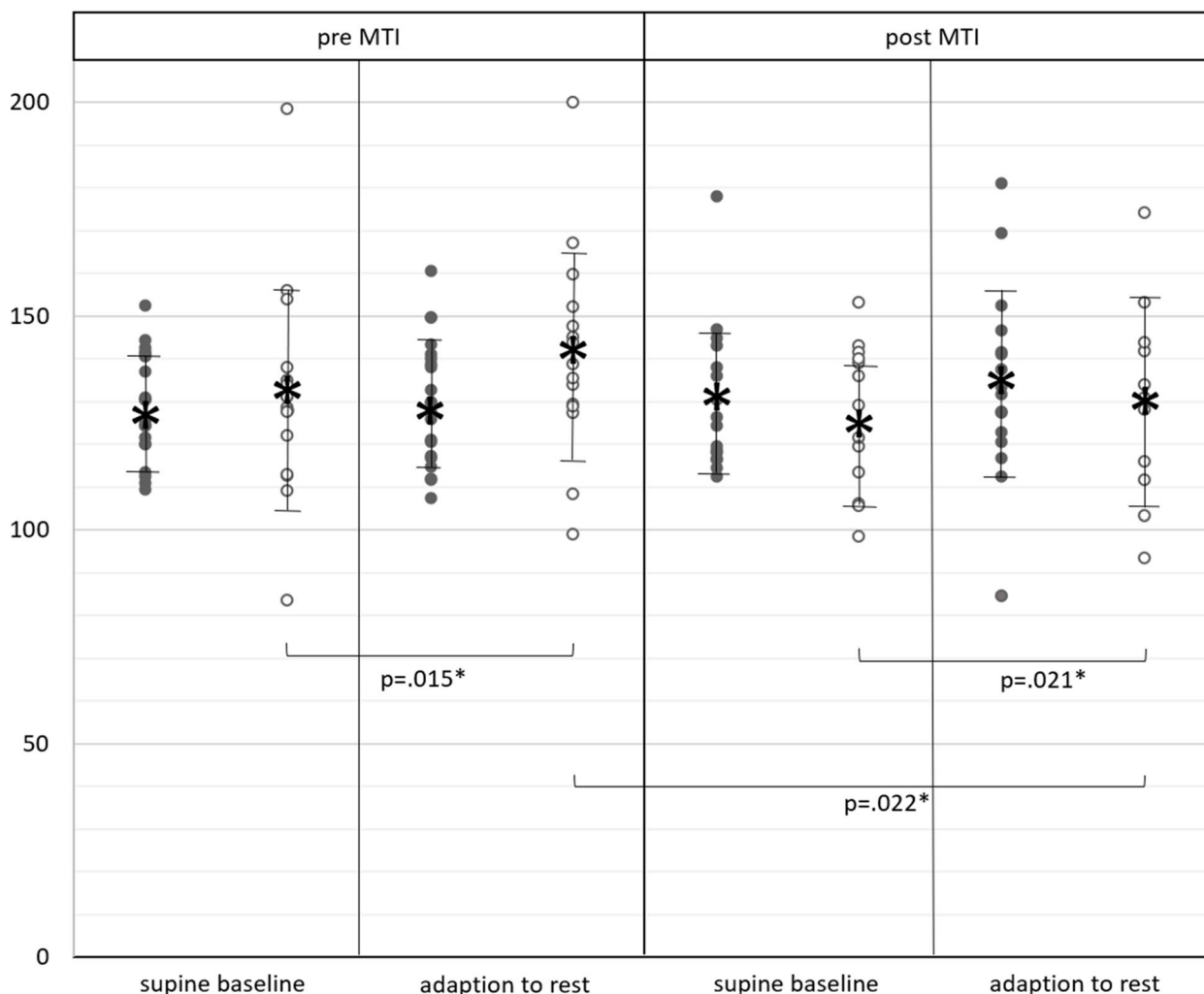
During adaption to rest, women presented with significantly higher systolic BP than in their baseline state (Fig. 2; Additional file 2). This was observed both in pre-testing ( $p = 0.015^*$ ,  $d = 0.4$ ) as well as in post-testing ( $p = 0.021^*$ ,  $d = 0.3$ ). From pre to post testing, women had significantly lowered their systolic BP during adaption to rest ( $p = 0.022^*$ ,  $d = 0.5$ ). Men's BP did not show differences over time of MTI or between baseline and adaption to rest. Supine BP during adaption to rest did not differ between men and women (pre-testing:  $p = 0.09$ ,  $d = 0.64$ ; post-testing:  $p = 0.753$ ,  $d = -0.18$ ).

### Heart rate (HR)

In the baseline state of supine rest, neither significant changes over time of MTI nor significant differences between males and females were observed (Fig. 3; Additional file 2).

Before MTI, women's HR during adaption to rest was significantly higher than in the baseline state ( $p = 0.034^*$ ;  $d = 0.17$ ) (Fig. 3; Additional file 2) and significantly higher than in men (sex difference during adaption to rest:  $p = 0.042^*$ ,  $d = 0.85$ ). This sex difference did not occur in post-testing ( $p = 0.949$ ;  $d = -0.07$ ), as women's HR during adaption to rest had decreased significantly after MTI ( $p = 0.020^*$ ;  $d = 0.84$ ).

Men's HR did not show differences over time of MTI or between baseline and adaption to rest.



**Fig. 2** Systolic blood pressure; supine blood pressure in men (black dots) and women (white dots) in supine baseline state (before orthostasis) and during adaption to rest (after orthostasis), before (pre) and after (post) MTI; vertical bars with asterisk: mean ± standard deviation; horizontal brackets: significant differences

**Root mean sum of squared distance (RMSSD)**

Neither in the baseline state nor during adaption to rest, did RMSSD values show differences over time of MTI or between men and women (Fig. 4; Additional file 2).

**Electrodermal activity (meanEDA)**

Neither in the baseline state nor during adaption to rest did meanEDA change over time of MTI or differ between men and women (Fig. 5; Additional file 2).

In men, meanEDA presented significantly higher during adaption to rest than in the supine baseline state; both before ( $p = 0.003^{**}$ ;  $d = 0.11$ ) and after MTI ( $p = 0.028^*$ ;  $d = 0.22$ ) (Fig. 5; Additional file 2).

**Correlations with covariates**

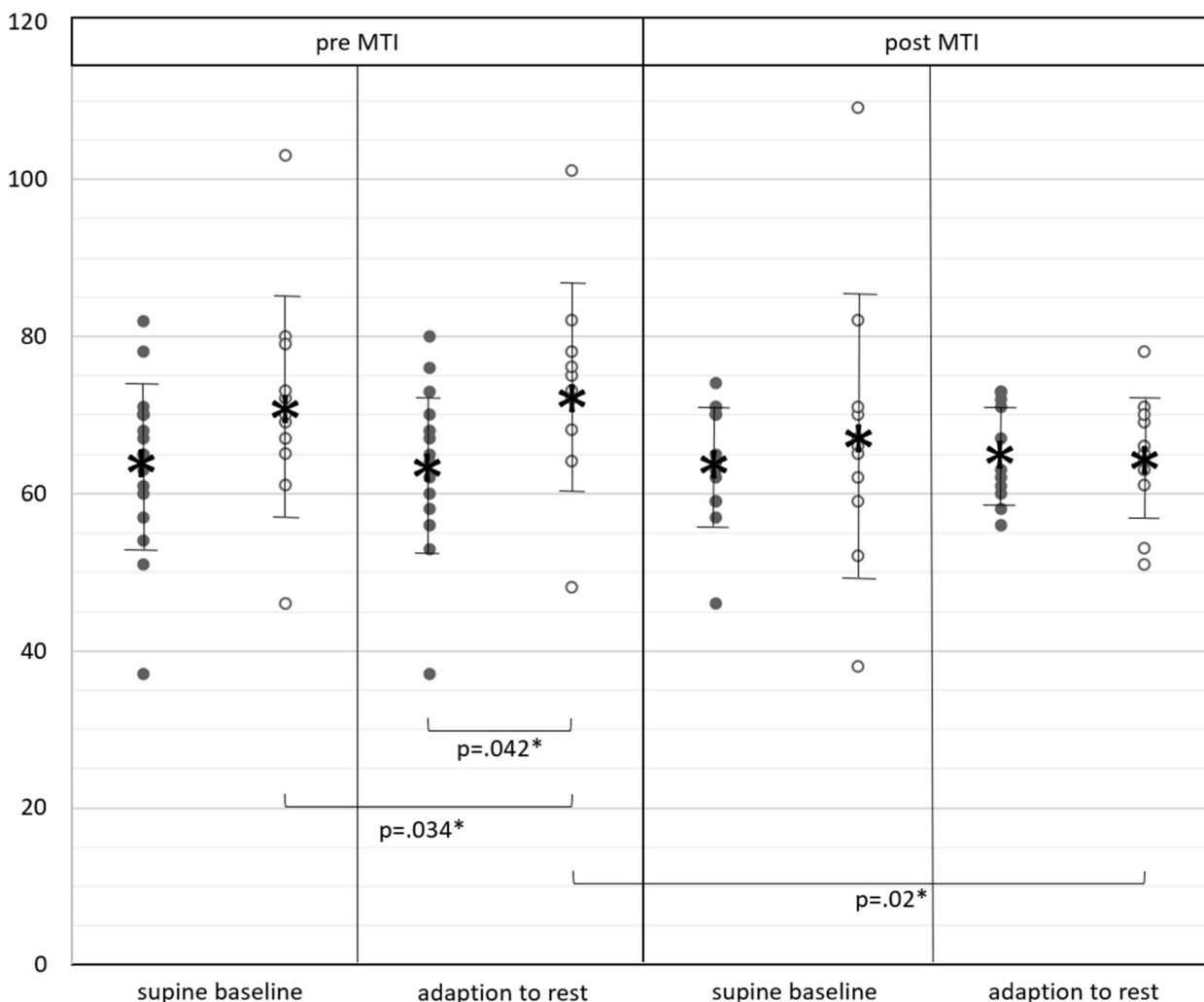
No statistically significant associations with age, body mass index, disease duration, antihypertensive medication, or diagnosed cardiovascular comorbidities were observed for any of the outcome parameters in the linear regression analyses, after Bonferroni-Holm correction (Additional file 1).

**Discussion**

**Cardiovascular and autonomic dysregulation in women**

In women, HR and BP followed a similar pattern: (1) Before MTI, adaption to rest after orthostasis was accompanied by significantly higher supine BP and supine HR in comparison to the baseline states. These findings differed in comparison to males who did maintain their baseline values during adaption to rest. (2) Women’s BP





**Fig. 3** Heart rate; heart rate in men (black dots) and women (white dots) in supine baseline state (before orthostasis) and during adaption to rest (after orthostasis), before (pre) and after (post) MTI; vertical bars with asterisk: mean ± standard deviation; horizontal brackets: significant differences

and HR during adaption to rest then decreased significantly until after MTI. Even though women’s BP during adaption to rest remained higher than in the baseline state, it still fell below the threshold for hypertension in supine baseline. Therefore, MTI could be labeled effective in lowering women’s HR and BP during adaption to supine rest.

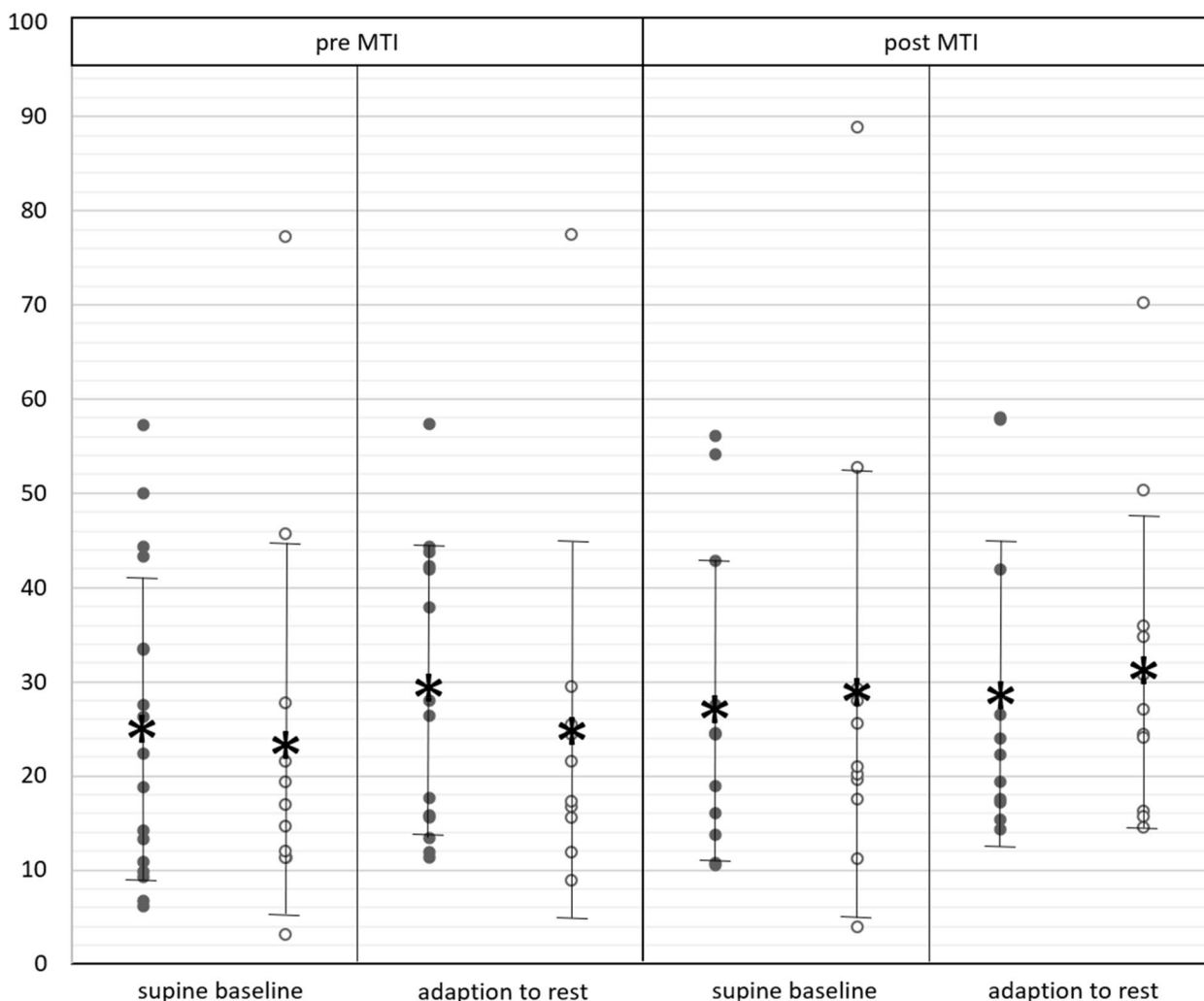
Improvements in HR and BP may indicate enhanced autonomic function, given that these parameters are modulated by both sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. However, no improvements in sympathetic (meanEDA) or parasympathetic (RMSSD) activation were found after MTI.

Even though dysregulation in the electrodermal system would not necessarily correlate with cardiovascular parameters [21], meanEDA was anticipated to depict sympathetic autonomic regulation in supine positions.

The parameter’s sensitivity against uncontrollable disturbances, like its reliance on central processes from the amygdala [32], lower skin conductance of aged skin [33], as well as high inter- and intraindividual variances may have prevented such observations.

A therapy-induced effect on parasympathetic cardiac regulation would have been confirmed by increased RMSSD in supine positions, which could be more suitable to predict outcomes like mortality than HR and BP alone [34]. Since women’s RMSSD values were comparable to those of the elderly without PD [35] and did not change over MTI, their improved BP and HR did not seem to be based on affected parasympathetic regulation either.

To intentionally provoke the improvement of cardiovascular dysfunction in women and to better understand potential mechanisms of central nervous control,

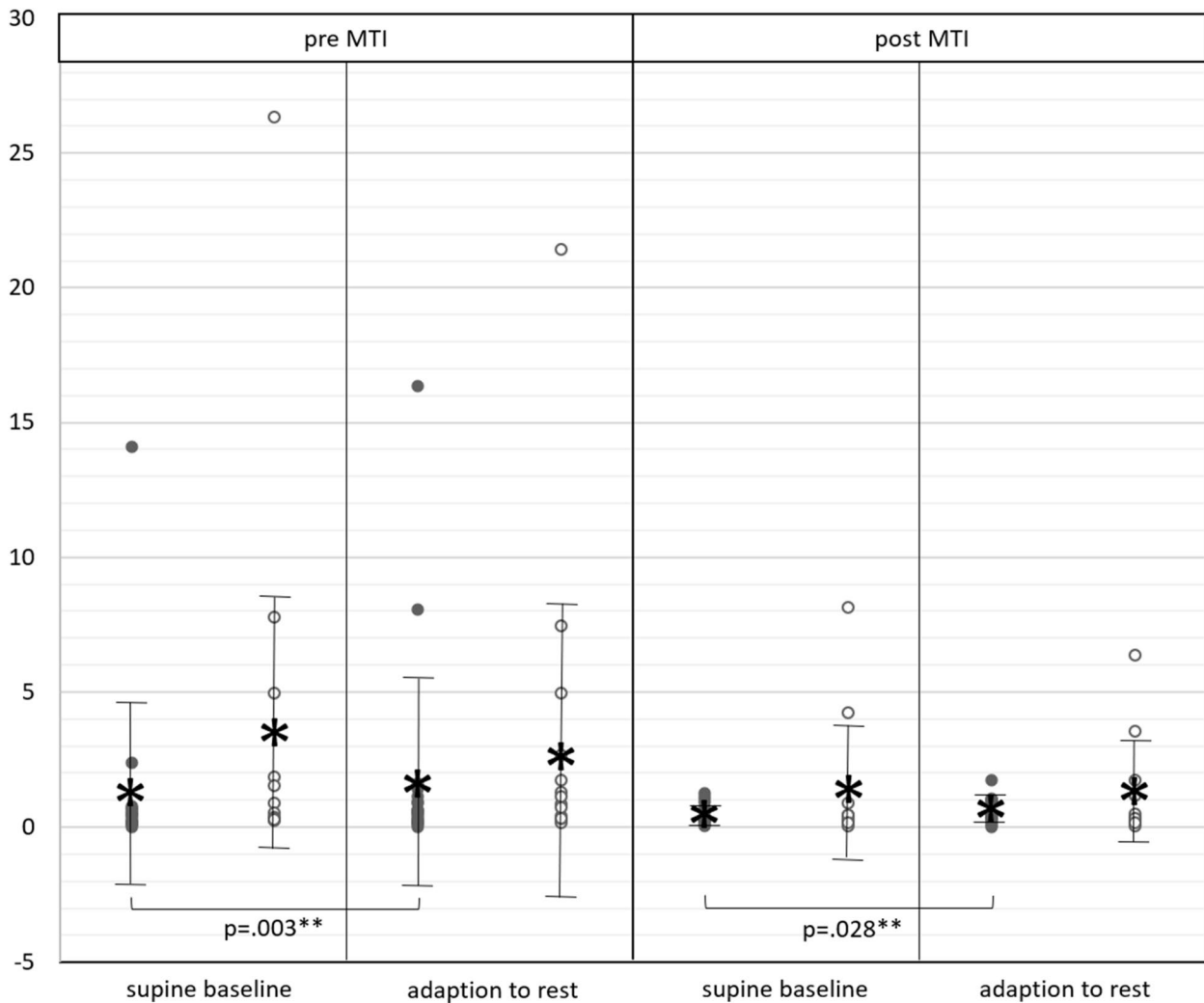


**Fig. 4** RMSSD; RMSSD in men (black dots) and women (white dots) in supine baseline state (before orthostasis) and during adaption to rest (after orthostasis), before (pre) and after (post) MTI; vertical bars with asterisk: mean  $\pm$  standard deviation; horizontal brackets: significant differences

a further understanding of the underlying mechanisms induced by therapy seems necessary. Future research might utilize a more time-sensitive measuring design that distinguishes between initial vagal and consecutive sympathetic regulation of HR [20] to better detect potential autonomic improvements. In addition, a sex-sensitive assessment of well-evaluated parameters like stress, heart volume, baroreflex sensitivity, and overall aerobic fitness may enable researchers to quantify the mechanisms affecting BP and HR in women [36] [17] [37]. This understanding is crucial for developing reproducible treatment outcomes and targeting individual patients who remain with pathologic HR and BP values after MTI (Additional file 2).

**Cardiovascular and autonomic dysregulation in men**

In men, HR, BP, RMSSD, and meanEDA did not alter over time of MTI, indicating that no improvements in cardiovascular parameters or autonomic regulation were achieved. This might be due to a ceiling effect since men’s HR [14] and BP [26] did not approach critical marks at any point. Also, RMSSD values were equivalent to comparison data from the elderly without PD [35] and therefore suggested the absence of pathological significance, although group analyses may have concealed individual impairments. One potential reason for men’s consistent cardiovascular parameters might be their better representation in clinical research in comparison to women. It is highly possible that men were diagnosed earlier, got more specific care, and better-tailored treatment options prior to taking part in MTI [8].



**Fig. 5** meanEDA; meanEDA in men (black dots) and women (white dots) in supine baseline state (before orthostasis) and during adaption to rest (after orthostasis), before (pre) and after (post) MTI; vertical bars with asterisk: mean ± standard deviation; horizontal brackets: significant differences

During adaption to rest, men presented with higher meanEDA in comparison to their baseline states. This could imply impaired sympathetic regulation, which did not improve under MTI. However, meanEDA represents slower changes in sympathetic innervation [31]. Rising meanEDA could as well be a result of gradually accumulated sudor around the wrist sensor and therefore depict a physiologic reaction to prior upright standing. As there is no valid comparison data that describe standard electrodermal activity, it remained uncertain if neurogenic dysregulation during adaption to rest was present in men. If so, it did not show up in concurrently increased HR and BP and therefore did not allow conclusions about CDR.

**Conclusion**

Men and women presented with distinct cardiovascular adaptations to supine rest and responded differently to MTI—highlighting the need for sex-sensitive therapeutic management of cardiovascular symptoms in PD. However, implementing sex-specific treatment strategies in clinical practice remains challenging without a deeper understanding of the underlying mechanisms. In both sexes, peripheral cardiovascular outcomes did not correspond to outcomes in parameters of autonomic regulation.

Given the neurodegenerative nature of PD, where restoring damaged autonomic structures may not be feasible through therapy, the ability to enhance heart rate and blood pressure without necessarily influencing central autonomic factors appears promising. However,

considering that the absence of changes in RMSSD and meanEDA may also reflect methodological limitations, further research into autonomic control remains essential to elucidate cardiovascular regulation under therapy.

Building on pioneering approaches from epilepsy research [38], multimodal canonical correlation analyses could be employed to assess linear relationships between diverse autonomic parameters. A stronger correlation following MTI could indicate enhanced interaction between autonomic outcomes, reflecting improved integration within the central autonomic network. Such insights may contribute to the development of targeted therapeutic strategies that not only optimize peripheral cardiovascular function but also modulate central autonomic control in men and women with PD.

### Limitations

Our study is limited by the selection of patients. Data collection took place amidst the SARS-CoV2 pandemic in 2020/2021, with the possibility that more vulnerable patients and/or those who did not contemporarily rely on immediate care may have postponed their hospital stay to periods later on.

MTI is an officially certified intervention in Germany. The study results may therefore not be unconditionally transferable to other countries or healthcare systems.

Patients in our cohort were diagnosed with further age-related conditions and comorbidities that required drug treatment and may have affected study outcomes. This reflects a common characteristic of the PD patient population, which inherently limits the potential for stricter participant selection. However, we did not find any correlations between medication intake and study outcomes. Detailed information on the frequency of comorbidities and medications can be found in the supplementary material.

Since the primary focus of our research was not to evaluate the overall effectiveness of MTI but rather to investigate whether men and women with PD respond differently to a standardized, multimodal therapy approach, a control group without treatment was not included. Baseline measurements served as an internal control to assess treatment effects. Nonetheless, the lack of a control group, combined with the small overall cohort, particularly the limited number of female participants, limits the generalizability of our findings, and results should therefore be interpreted with caution. Future studies should be designed to overcome these limitations.

The study aimed to generate pilot results regarding the necessity of sex-sensitive treatment in PD patients. In future studies, a larger cohort could substantiate

the presented findings and allow for further subgroup analysis.

### Abbreviations

BP	Blood pressure
CDR	Cardiovascular dysregulation
EDA	Electrodermal activity
HR	Heart rate
MTI	Multimodal therapy intervention
PD	Parkinson's Disease
RMSSD	Root mean sum of squared distance

### Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04281-7>.

Additional file 1. Regression Analysis for the Covariate 'Intake of Antihypertensive Medication.

Additional file 2. Study outcomes.

### Acknowledgements

We would like to thank the Departments of Neurology of Aatalklink Bad Wünnenberg GmbH and Gräfliche Kliniken GmbH & Co. KG, Standort Marcus Klinik, for providing access to their patients and premises. In particular, we owe thanks to Isabell Herbstreit, Theresa Heimann, and Andreas Gedwien for recruiting study participants and assisting with their assessments.

### Authors' contributions

All authors of the manuscript have made substantial contributions, approved the submitted version, and fulfilled all authorship criteria of BMC. The contributions of each author are as follows: FSP was involved in all aspects of the study and the manuscript. MM, RB, and HM contributed to the study design and revised the manuscript. RJ revised the manuscript. JO revised the manuscript. CR was involved in the study design, data interpretation, and manuscript revision.

### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This study was implicitly funded by the University of Paderborn, Germany, by giving out a PhD scholarship to the main author, FSP. Given financial grants were not linked to any study outcome.

Both cooperating rehabilitation centres provided access to their patients and premises. No financial or any other conflict of interest existed between the study personnel, the outcome, and any of these institutions.

### Data availability

No datasets were generated or analysed during the current study.

### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

The study was prospectively approved by the local ethics committee *Westfalen-Lippe* and *Westfälische Wilhelms-University* (June 2020, No. 2020-123-f-5); and was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments as well as with current hygiene guidelines according to the SARS-CoV2 pandemic. All included patients freely gave written informed consent prior to their participation. They were made aware of what kind of (personal) data would be processed, how it would be used, and for what purpose. Patients also signed informed consent regarding publishing this data.

#### Competing interests

The authors declare no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Department of Exercise and Health, Faculty of Science, Institute of Sports Medicine, Paderborn University, Warburger Str. 100, Paderborn 33098,

Germany. <sup>2</sup>Neurologic department, Gräfliche Kliniken, Marcus Klinik GmbH und Co. KG, Bad Driburg 33014, Germany. <sup>3</sup>Neurologic department, Aatalklinik Wünnenberg GmbH, In Den Erlen 22, Bad Wünnenberg 33181, Germany. <sup>4</sup>Dept. of Neurology, Division of Sports Neurology and Neurosciences, Mass General Brigham, Harvard Medical School, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, USA.

Received: 9 April 2025 Accepted: 9 June 2025

Published online: 26 June 2025

## References

- Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17:939–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3).
- Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8:S3–8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>.
- Yang F, Trolle Lagerros Y, Bellocchio R, Adami H-O, Fang F, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain*. 2015;138:269–75. <https://doi.org/10.1093/brain/awu323>.
- Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012;259:1639–47. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6392-3>.
- World Health Organization (WHO). Priority medicines for Europe and the world. 2004.
- Parkinson's Foundation. Women and Parkinson's Research and Care Agenda. 21.08.2024. <https://www.parkinson.org/library/books/women-research-care-agenda>. Accessed 21 Aug 2024.
- Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*. 2019;9:501–15. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>.
- Subramanian I, Mathur S, Oosterbaan A, Flanagan R, Keener AM, Moro E. Unmet Needs of Women Living with Parkinson's Disease: Gaps and Controversies. *Mov Disord*. 2022;37:444–55. <https://doi.org/10.1002/mds.28921>.
- Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis*. 2012;46:572–80. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.025>.
- Palma J-A, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33:372–90. <https://doi.org/10.1002/mds.27344>.
- Asahina M, Mathias CJ, Katagiri A, Low DA, Vichayanrat E, Fujinuma Y, et al. Sudomotor and cardiovascular dysfunction in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4:385–93. <https://doi.org/10.3233/JPD-130326>.
- Sabino-Carvalho JL, Fisher JP, Vianna LC. Autonomic Function in Patients With Parkinson's Disease: From Rest to Exercise. *Front Physiol*. 2021;12:626640. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.626640>.
- Palatini P. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? *Ann Med*. 2001;33:213–21. <https://doi.org/10.3109/07853890108998748>.
- Olshansky B, Ricci F, Fedorowski A. Importance of resting heart rate. *Trends Cardiovasc Med*. 2023;33:502–15. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.05.006>.
- Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J*. 1997;18:1404–10. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015465>.
- Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, Merola A, Masellis M, Lang AE. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *The Lancet Neurology*. 2016;15:954–66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30079-5).
- Katsi V, Papakonstantinou I, Solomou E, Antonopoulos AS, Vlachopoulos C, Tsioufisks K. Management of Hypertension and Blood Pressure Dysregulation in Patients with Parkinson's Disease—a Systematic Review. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23:26. <https://doi.org/10.1007/s11906-021-01146-5>.
- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
- Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 2016;26:97–105. <https://doi.org/10.1007/s10286-015-0336-4>.
- Johnston BW, Barrett-Jolley R, Krige A, Welters ID. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *J Intensive Care Soc*. 2020;21:148–57. <https://doi.org/10.1177/1751143719853744>.
- Jänig W, Häbler HJ. Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural regulation of homeostatic and protective body functions. *Prog Brain Res*. 2000;122:351–67. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62150-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62150-0).
- Jänig W. The integrative action of the autonomic nervous system: Neurobiology of homeostasis. 1st ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 2006. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511541667>.
- Beissner F, Meissner K, Bär K-J, Napadow V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation metaanalysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci*. 2013;33:10503–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>.
- Milstein N, Gordon I. Validating Measures of Electrodermal Activity and Heart Rate Variability Derived From the Empatica E4 Utilized in Research Settings That Involve Interactive Dyadic States. *Front Behav Neurosci*. 2020;14:148. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00148>.
- Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res*. 2018;28:355–62. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0529-8>.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>.
- Arnau V, Cinturino A, Mastrilli S, Buttà C, Maida C, Tuttolomondo A, et al. Impaired circadian heart rate variability in Parkinson's disease: a time-domain analysis in ambulatory setting. *BMC Neurol*. 2020;20:152. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01722-3>.
- Heimrich KG, Lehmann T, Schlattmann P, Prell T. Heart Rate Variability Analyses in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*. 2021. <https://doi.org/10.3390/brainsci11080959>.
- Hill LK, Siebenbrock A. Are all measures created equal? Heart rate variability and respiration - biomed 2009. *Biomed Sci Instrum*. 2009;45:71–6.
- Ali MK, Liu L, Hussain A, Zheng D, Alam M, Chen J-H, Huizinga JD. Root mean square of successive differences is not a valid measure of parasympathetic reactivity during slow deep breathing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023;324:R446–56. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00272.2022>.
- Posada-Quintero HF, Chon KH. Innovations in Electrodermal Activity Data Collection and Signal Processing: A Systematic Review. *Sensors (Basel)*. 2020. <https://doi.org/10.3390/s20020479>.
- Boucsein W. *Electrodermal activity*. 2nd ed. New York, NY: Springer; 2012.
- Doberenz S, Roth WT, Wollburg E, Maslowski NI, Kim S. Methodological considerations in ambulatory skin conductance monitoring. *Int J Psychophysiol*. 2011;80:87–95. <https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2011.02.002>.
- Sacha J. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19:207–16. <https://doi.org/10.1111/anec.12148>.
- Teegne BS, Man T, van Roon AM, Snieder H, Riese H. Reference values of heart rate variability from 10-second resting electrocardiograms: the Lifelines Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:2191–4. <https://doi.org/10.1177/2047487319872567>.

36. Ahlskog JE. Aerobic Exercise: Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:360–72. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.015>.
37. Ganesan M, Pal PK, Gupta A, Sathyaprabha TN. Treadmill gait training improves baroreflex sensitivity in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2014;24:111–8. <https://doi.org/10.1007/s10286-014-0236-z>.
38. Vieluf S, Hasija T, Schreier PJ, El Atrache R, Hammond S, Mohammadpour Touserani F, et al. Generalized tonic-clonic seizures are accompanied by changes of interrelations within the autonomic nervous system. *Epilepsy Behav.* 2021;124: 108321. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108321>.

### **Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

# *Exploring Multimodal Interrelations Within the Autonomic Nervous*

## *System in Patients with Parkinson's Disease:*

### *A Retrospective Study Using Wearable Technologies*

Franziska Siche-Pantel<sup>a</sup>, Tanuj Hasija<sup>b</sup>, Maurice Kuschel<sup>b</sup>, Rasmus Jakobsmeier<sup>a</sup>, Manfred Mühlenberg<sup>c</sup>,

Rüdiger Buschfort<sup>d</sup>, Heinke Michels<sup>c</sup>, Claus Reinsberger<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup> Institute of Sports Medicine, Department of Exercise and Health, Faculty of Science, Paderborn University, Warburger Str. 100, 33098 Paderborn, Germany

<sup>b</sup> Signal and System Theory Group, Department of Electrical Engineering, Faculty of Computer Science, Electrical Engineering and Mathematics, Paderborn University, Warburger Str. 100, 33098 Paderborn, Germany

<sup>c</sup> Gräfliche Kliniken Bad Driburg, Standort Marcus Klinik GmbH und Co. KG, Neurologic department, Brunnenstr. 1, 33014 Bad Driburg, Germany

<sup>d</sup> Aatalklinik Wünnenberg GmbH, Neurologic department, In den Erlen 22, 33181 Bad Wünnenberg, Germany

<sup>e</sup> Division of Sports Neurology & Neurosciences, Dept. of Neurology, Mass General Brigham, Harvard Medical School, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, USA

Correspondence address: Prof. Dr. Dr. Claus Reinsberger, Institute of Sports Medicine, Department of Exercise and Health, Faculty of Science, Paderborn University, Germany, reinsberger@sportmed.uni-paderborn.de, telephone: +49 5251 60 3180

## Abstract

**BACKGROUND:** Parkinson's Disease (PD) is frequently associated with autonomic nervous system (ANS) dysfunction. While peripheral physiological signals, such as heart rate (HR), skin temperature (TEMP), and electrodermal activity (EDA), have been utilized to assess autonomic regulation, unimodal analyses may not allow for the interpretation of central autonomic dysfunction. This pilot study aimed to evaluate a) the feasibility of wearable-based multimodal ANS assessments in PD patients and b) the influence of a therapeutic intervention on those measures in the setting of orthostatic stress.

**METHODS:** A total of 37 PD patients underwent a Schellong Test involving supine–standing–supine conditions. HR, TEMP, and EDA were recorded via a wrist-worn sensor, and systolic blood pressure was measured manually. A joint principal component analysis and canonical correlation analysis (joint PCA-CCA) was applied to examine linear interactions among modalities (HR, TEMP, EDA). Testing was repeated after a standardized multimodal therapy intervention (n=26).

**RESULTS:** Orthostatic hypotension was observed in 51% of patients. BP rose significantly in the supine position after orthostasis ( $p=.015$ ; Cohen's  $d=0.3$ ), whereas HR showed no significant change ( $p=.43$ ; Cohen's  $d=0.05$ ). In supine rest after orthostasis, total multimodal interactions (TMI) increased to 0.37 compared to supine rest before orthostasis (0.31). TMI changes were larger after therapy and increased from 0.51 before orthostasis to 0.87 after orthostasis.

**CONCLUSION:** Wearable-based multimodal ANS monitoring using joint PCA-CCA appears feasible for capturing immediate autonomic responses and therapeutic modulation in PD. Whether the observed increase in multimodal correlation may reflect enhanced autonomic coordination requires further evaluation.

The study was officially registered (08/2020). The data supporting the findings of this study are available under <http://apps.who.int/trialsearch/> under trial number DRKS00022773

**KEYWORDS:** Wearable Technologies, Autonomic Nervous System, Parkinson's Disease, Multimodal Interactions, Canonical Correlation Analysis



## 1. Introduction

Parkinson's Disease (PD) is considered one of the fastest-growing neurologic movement disorders worldwide (Dorsey et al., 2018). While predominantly characterized by its cardinal motor symptoms, PD encompasses a broad spectrum of non-motor manifestations, with autonomic dysfunction representing one of the most prevalent domains (Chen et al., 2020). It involves impairments across the sympathetic, parasympathetic, and enteric branches of the autonomic nervous system (ANS) (Jost, 1995), often with organ-specific clinical symptoms, e.g., cardiovascular dysautonomia (Jain and Goldstein, 2012).

Although peripheral autonomic symptoms of PD are increasingly well described, understanding the contribution of specific autonomic subsystems and the central autonomic network (CAN) remains challenging, as these are based on multifaceted pathophysiologic factors (Chen et al., 2020) (Jain and Goldstein, 2012). PD involves progressive dopaminergic degeneration and widespread  $\alpha$ -synuclein pathology affecting both central and peripheral autonomic structures (Wöhrle and Hennerici, 2004) (Moors et al., 2021) (Braak et al., 2003) (Gonzalez, 2024) (Chen et al., 2020). While early and extensive autonomic dysfunction is common, its exact origin, whether central, peripheral, or both, often remains unclear (Krämer et al., 2019) (Sharabi et al., 2021).

The regulation of autonomic functions occurs in an organ system- and task-specific manner (Jänig and Häbler, 2000) (Jänig, 2006). The interpretation of unimodal peripheral parameters such as electrodermal activity (EDA), heart rate (HR), or skin temperature (TEMP) is often limited by the complexity of autonomic regulation, the high sensitivity of autonomic parameters against external factors (Boucsein et al., 2012) (McCrary et al., 2016) (van Wamelen et al., 2019), and the interindividual range of affected body systems, resulting in a high heterogeneity between PD patients (Jost, 1995). Simultaneously assessing multiple autonomically regulated peripheral parameters and analyzing their interrelations may provide a surrogate paradigm for a more reliable depiction of autonomic regulation. Given the high prevalence and underdiagnosis of autonomic dysfunction in PD, alongside the limited availability of evidence-based treatment options (Palma and Kaufmann, 2018), novel approaches to

assessing and monitoring the ANS in PD might pave the way to improved diagnostic precision and the development of targeted therapeutic strategies in clinical disease management.

Wearable technologies appear particularly suitable for such investigations, as they allow for continuous, non-invasive, and multi-system data collection in real-world settings. Previous studies have demonstrated the feasibility of using wrist-worn technology to examine exercise-induced modulations in autonomic parameters in healthy individuals (Vieluf et al., 2019), increased correlations of autonomic parameters in response to ultramarathons (Vieluf et al., 2020), as well as multimodal autonomic patterns related to generalized tonic-clonic seizures in epilepsy patients (Vieluf et al., 2021).

Interrelations between different ANS sub-systems have not been described in PD. As cardiovascular dysregulation represents a prominent autonomic symptom domain in PD patients (Jain and Goldstein, 2012) orthostatic regulation was utilized as a standardized tool to induce autonomic stress, investigated through different ANS modalities, and yielded continuous measurements from a wearable sensor. As a secondary objective, the approach was evaluated for its potential applicability in therapeutic contexts by comparing acute autonomic responses to orthostasis before and after a comprehensive standardized therapy intervention over a few weeks. We hypothesized that the correlation among autonomic parameters would change in response to a postural stressor and that this response pattern would further shift following therapeutic intervention, reflecting an altered state of autonomic control. We employed a joint principal component analysis (PCA) and canonical correlation analysis (CCA) method (Song et al., 2016). While traditional CCA and its extensions have been extensively used in various studies to investigate linear interactions among different modalities (Hotelling H, 1936) (Uurtio et al., 2018), they can yield highly unreliable results when data availability is limited (Pezeshki et al., 2004). Given the small number of patients in the present study, we employed the joint PCA-CCA method to reliably assess the multimodal interactions, which was specifically designed for such a setting (Song et al., 2016).

## Materials and Methods

This study is a retrospective data analysis. It was originally part of a clinical trial investigating sex-specific responses to therapeutic intervention, from which methodological aspects related to wearable technologies are now being further explored. For details, see (Siche-Pantel et al., 2025, 2023)

### 2.1 Subjects

Patients diagnosed with idiopathic PD (Table 1) were recruited, and patients with atypical Parkinsonian Syndromes (e.g., Multiple System Atrophy, Lewy Body Dementia, Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Ganglionic Degeneration, etc.) or central nervous injuries were excluded from the study. Patients with further forms of PD (monogenetic, vascular, drug-induced, toxin-induced PD) were not being treated in the clinics at the time of the study. None of the patients had been treated with invasive therapies (deep brain stimulation). All patients signed informed consent, and the study was approved by the ethics committee of the Westphalian Board of Medicine.

	Age	Diagnosed since	Body Mass Index
	[years]	[years]	[kg/m <sup>2</sup> ]
<b>mean</b>	70.6	6.3	27.3
<b>SD</b>	± 9.5	± 6.9	± 5.4

*Table 1: Demographic data; characteristics of all included patients (n=37); mean values with standard deviations (SD) of age, duration of PD diagnosis, and Body Mass Index*

### 2.2 Experimental design

Patients underwent a standardized sequence of postural conditions following the protocol of a Schellong Test (Fanciulli et al., 2019) (Table 2): 10 minutes of supine rest (before orthostasis), 5 minutes of upright standing (orthostasis), and 5 minutes of supine rest (after orthostasis). Supine positions were performed with closed eyes, no speaking, and without cognitive tasks. The transfer between supine and upright positions was made swiftly, independently, and without interruptions. Orthostasis was chosen as a standardized physiological stressor, as it reflects a common postural transition that requires cardiovascular compensation through blood volume redistribution and tests for cardiovascular dysautonomia in PD patients (Goldstein, 2014) (Fanciulli et al., 2019).

Supine Rest	Upright Standing	Supine Rest
Before Orthostasis	Orthostasis	After Orthostasis
10 minutes with closed eyes	5 minutes with open eyes	5 minutes with closed eyes
Outcomes: Heart Rate, Blood Pressure, Skin Temperature, Electrodermal Activity	Outcome: Blood Pressure drop within the first three minutes	Outcomes: Heart Rate, Blood Pressure, Skin Temperature, Electrodermal Activity

**Table 2: Testing procedure for both testing days; patients completed a Schellong Test consisting of two phases of supine rest before and after orthostasis on two identical testing days before and after multimodal treatment; the joint PCA-CCA method considered 290 seconds of each supine phase**

Primary analyses were based on comparing the supine phases before and after orthostasis. Blood pressure (BP) and HR were assessed unimodally as established reference parameters and complemented by a multimodal analysis of continuous wrist-worn sensor data using the joint PCA-CCA method for HR, TEMP, and EDA.

For the study's secondary objective, patients repeated the testing procedure after having taken part in a certified, inpatient, multimodal therapy intervention (rehabilitation program) that included physio-, ergo-, sports-, and speech therapy as well as adjustments in drug treatment. During the rehabilitation program, no adjustments of PD medication or hypotensive agents were performed. The duration of treatment was determined by the attending physician and spanned between three and five weeks. Both testing days (before and after rehabilitation) followed the same protocol and occurred at a similar time of day concerning medication intake, mealtime, caffeine consumption, and therapy sessions. All patients completed the testing procedures in the on-stages of their PD medication. As the focus of this methodological study was on the feasibility of the multimodal approach, only the multimodal analysis was repeated for the secondary objective, while unimodal parameters were not reassessed.

### 2.3 Devices and tools

Four peripheral parameters were assessed: BP, HR, TEMP, and EDA. Except for BP measurements, all data were captured with a wireless device worn on the wrist (Empatica® E4, Milan, Italy). The wearable operates in a non-invasive manner, capturing blood volume pulse, skin conductance, skin temperature, and three-dimensional accelerometer data. The sensor was worn on the arm less affected by tremor to reduce movement artifacts. If no tremor occurred, the non-dominant wrist was chosen. Given that additional influences may affect the captured signals independently of autonomic control,

environmental conditions (room temperature, humidity) were monitored throughout all testing procedures to ensure within-subject comparability across testing days.

#### **2.4 Data analysis of the established reference parameters**

Both BP (Micieli et al., 2003) and HR (Sabino-Carvalho et al., 2021) regulation may be impaired in PD. They were assessed as established reference parameters for analyzing responses to the Schellong Test. BP was measured manually by stethoscope on the upper arm (Riva-Rocci measurement), contralateral to the arm where the wrist sensor was worn. HR was captured with the wrist-worn device.

Heart Rate: The last five minutes of supine rest before orthostasis, as well as the first five minutes of supine rest after orthostasis, were analyzed by generating an average HR for each of the supine conditions. For cleaning the recorded data from artifacts, predefined settings for medium threshold-based correction in Kubios® (Kubios® HRV Software; Version: HRV Premium 3.5.0) were used on the inter-beat-intervals and additionally checked manually to ensure maximum data length within the permitted settings. A minimum of four minutes of data length was required.

Blood Pressure: To analyze both supine conditions before and after orthostasis, only the systolic blood pressure was taken into statistical analysis, as it is a crucial marker in the diagnosis of neurogenic hypertension (Fanciulli et al., 2018). In supine rest before orthostasis, systolic BP after two and ten minutes was averaged into one mean value. During supine rest after orthostasis, systolic pressure after each of five minutes was averaged into one mean value.

The highest systolic BP drop within the first three minutes of upright standing was recorded solely to confirm that the orthostatic challenge was physiologically effective for the patients; the value was not used for further analysis. Systolic BP drops higher than -20 mmHg were considered clinically relevant (Wolfgang von Scheidt, 2021).

#### **2.5 Data analysis via the joint PCA-CCA method for estimating multimodal interactions**

PD is associated with ANS dysfunction affecting thermoregulatory, cardiac, and electrodermal parameters (Micieli et al., 2003). The wearable E4 device captured TEMP, HR, and EDA. HR was taken from the blood volume pulse at a sampling frequency of 1 Hz. TEMP and EDA were recorded at a

sampling rate of 4 Hz. The device was validated for HR measurements (McCarthy et al., 2016) (Schuurmans et al., 2020).

TEMP, HR, and EDA were analyzed without applying specific preprocessing steps for artifact removal. For all three parameters, the last five minutes of supine rest before orthostasis, as well as the first five minutes of supine rest after orthostasis, were analyzed.

To minimize movement artifact, particularly caused by postural transition, the first 10 seconds of the supine phase after orthostasis were excluded. The remaining 290 seconds were used for analysis and matched by trimming the supine phase before orthostasis to the last 290 seconds. All segments were normalized to zero mean and unit variance. Due to the resulting time-wise homogeneity, no further temporal standardization was applied.

The pipeline showing the joint PCA-CCA technique (Song et al., 2016) is visualized in Figure 1 for the pair of EDA and HR. The data pre-processing involves generating the data matrices for both EDA and HR using the 290s data segments. The data segment from each patient forms a column of the data matrix with the number of rows equal to the number of time points and the number of columns equal to the number of patients. In the next step, the joint PCA-CCA technique is applied, which consists of two parts and is shown using the magnified bubble in Figure 1. The data matrices of the two modalities are denoted by  $X$  and  $Y$ . The first part involves linearly transforming the data matrix from each modality using PCA with transformations  $U$  and  $V$ , respectively, and reducing the dimensions with PCA rank  $r$ . In the second part, CCA is applied to dimensionally reduced data from each modality to compute the canonical variables for each modality, denoted by  $P$  and  $Q$ , respectively. The transformation matrices for the two modalities for CCA are denoted by  $A$  and  $B$ . The correlations between the elements of  $P$  and  $Q$  are denoted using  $k_i$  and are called canonical correlations. These canonical correlations are normalized between 0 and 1 and measure the strength of linear interaction between the two modalities. A canonical correlation equal to 1 indicates that a component in a modality is perfectly correlated with another component in the other modality, whereas a canonical correlation of 0 indicates an uncorrelated component.

One point to mention here is that in our analysis, the dimensions of the data matrix for each modality (equal to the number of time points in the data segment) are far greater than the number of samples (equal to the number of patients). In this case, traditional CCA without any dimensionality reduction would lead to highly unreliable results (Pezeshki et al., 2004). Numerous studies have applied a dimensionality reduction step prior to and independently of the CCA step that does not account for the between-modality correlations and hence would lead to suboptimal results (Song et al., 2016).

In this work, the dimensionality reduction, using PCA, is performed jointly along with estimation of the strength of interactions between the two modalities. Moreover, the technique tests for a statistically significant number of canonical correlations,  $d$ . The output of the joint PCA-CCA step is  $d$  correlated components with canonical correlations  $k_i, i=1, \dots, d$ . The total bimodal interaction across all  $d$  dimensions is measured with the bimodal metric,  $\rho$  (Schreier and Scharf, 2010) computed as

$$\rho = 1 - \prod_{i=1}^d (1 - k_i^2)$$

The multimodal interaction is computed as the average of the bimodal metric estimated for all modality pairs of EDA-HR, HR-TEMP, and EDA-TEMP.

## 2.6 Statistical analysis

In the statistical analysis of HR and BP, a Wilcoxon test was applied to assess differences between the supine positions before and after orthostasis, using a significance threshold of  $p \leq .05$ . Effect sizes were calculated using Cohen's  $d$ .

In the joint PCA-CCA step, we applied the hypothesis-test-based detector (Detector 1) from Song et al. (2016). This detector executes a series of binary hypothesis tests to assess the statistical significance of the estimated canonical correlations. Consequently, the output from the joint PCA-CCA step yields statistically significant canonical correlations.

### 3. Results

#### 3.1 Study participation

44 patients were screened to participate. For the study's primary objective, 37 patients were included in the joint PCA-CCA method (Figure 2). Due to occasional scheduling conflicts during intensive therapy routines, some patients were unable to complete the Schellong Test after the rehabilitation program. Given the high sensitivity and interindividual variability of ANS parameters, only patients who completed the test on both days (n=26) were included in the comparison. Therefore, the sample size in the secondary objective differs from that shown in Figure 2.

#### 3.1 Established reference parameters

HR in supine rest: Mean HR was  $66.5 \pm 12.3$  bpm before orthostasis and  $67.1 \pm 12.7$  bpm after orthostasis (Table 3), with no statistically significant difference between the two conditions ( $p=.43$ , Cohen's  $d=0.05$ ).

BP during orthostasis: 19 out of 37 patients (51%) met the diagnostic criteria for orthostatic hypotension, indicating that the Schellong Test can be considered a physiologically relevant stressor for the tested patient group. The mean systolic BP drop during orthostasis was  $-18.9 \pm 18.9$  mmHg (Table 3), which narrowly misses the formal threshold of  $-20$  mmHg.

BP in supine rest: Mean systolic BP significantly increased ( $p=.015$ , Cohen's  $d=0.3$ ) from  $129.5 \pm 18.7$  mmHg before orthostasis to  $134.6 \pm 19.5$  mmHg after orthostasis (Table 3).

Both HR and BP showed high standard deviations, diverging minima and maxima between patients, as well as inter-individually divergent trajectories between the supine positions, ranging from increases to flat or even decreasing trajectories, likely reflecting disease-related dysautonomia.

Supine Blood pressure and Heart Rate before and after orthostasis					
		Minimum	Maximum	Mean	SD
Blood pressure [mmHg]	before orthostasis	83,5	198,5	129,49	18,65
	after orthostasis	99,0	200,0	134,60	19,52
Heart Rate [bpm]	before orthostasis	37,0	103,0	66,48	12,31
	after orthostasis	37,0	101,0	67,13	12,68

Table 3: **Results of established reference parameters** Supine HR and BP before and after orthostasis; measured before the rehabilitation program

#### 3.2 Joint PCA-CCA for estimating multimodal interactions



To analyze multimodal interactions, the joint PCA-CCA method was implemented for each of the four conditions: before and after orthostasis, alongside before and after the rehabilitation program. The maximum PCA rank is approximately one-third of the number of patients, as suggested in Song et al. (2016). Before rehabilitation, this results in the maximum PCA rank being set at 12 (with 38 and 37 patients before and after orthostasis, respectively). After rehabilitation, it was set at 9 (with 29 and 26 patients before and after orthostasis, respectively). The TMI is computed by averaging the bimodal interaction coefficient,  $\rho$ , across all three modality pairs and is reported in Figure 3 for the before and after rehabilitation program conditions, respectively. There is an increase in the total multimodal interaction (TMI) after orthostasis for both cases. Before the rehabilitation program, TMI increased from 0.31 to 0.37; after the rehabilitation program, TMI increased from 0.51 to 0.87. Rather than representing an average of opposing bimodal correlations, the TMI reflects an increase in the majority of all modality pairs, exemplarily shown on the EDA-HR bimodal interaction (Figure 4).

#### 4. Discussion

In this study, multimodal interactions between different autonomic modalities were investigated in patients with PD in response to an orthostatic challenge. Additionally, those interactions were compared from before to after a standardized therapy intervention. TMI showed an average increase in multimodal correlations from 0.31 to 0.37 in response to orthostasis. Following rehabilitation, TMI increased from 0.51 to 0.87.

In 19 out of 37 patients (51%), the diagnostic criteria of orthostatic hypotension were met. A mean systolic BP drop of  $-18.9 \pm 18.9$  mmHg demonstrates that the Schellong Test served as a sufficient stressor, which required a relevant autonomic response. In supine rest after orthostasis, a significant increase in systolic BP was observed, accompanied by an increase in multimodal ANS interaction. It remains open whether this reflects the pathophysiology of PD, where autonomic responses may occur inappropriately relative to situational demands or with a temporal delay (Jain and Goldstein, 2012), or instead represents physiological mechanisms related to cardiovascular homeostasis. Future studies might consider forming subgroups based on the presence of orthostatic hypotension, as they may represent different disease stages or, at the very least, distinct symptom profiles, which could in turn differentially influence TMI outcomes.

The chosen methodology, combining wearable technology with joint PCA-CCA analysis, proved feasible for use in PD patients. No technical failures occurred, and missing data were attributable to organizational constraints within the clinical setting rather than methodological limitations. Only data from three patients had to be excluded due to insufficient data length. Although the Schellong test is considered a physiologically demanding protocol for the tested population, all participants were able to perform the postural transitions as instructed. The wearable sensor functioned reliably, with no notable disruptions due to tremor or patient-related issues. Motion artifacts associated with the transition between standing and supine were addressed by trimming the data segments by 10 seconds. However,

capturing and analyzing data from the upright standing phase itself remains challenging due to movement artifacts limiting data quality.

TMI emerged as a potentially informative outcome. In the present study, the unimodal analysis of HR revealed no measurable difference between the supine phases before and after orthostasis. However, when combined with TEMP and EDA, using the PCA-CCA approach (Song et al., 2016), we observed a slight increase in multimodal interactions in response to orthostatic stress, namely an increasing correlation coefficient from 0.31 to 0.37. Higher values indicate greater information overlap and potentially stronger coordination between modalities.

The larger increase in TMI after rehabilitation from 0.51 before orthostasis to 0.87 after orthostasis allows for two hypotheses to be evaluated in the future: (1) These results suggest that autonomic regulation in a degenerative disorder such as PD remains responsive to external stimuli and therapeutic modulation. (2) Lower multimodal interaction before rehabilitation may reflect less coordinated autonomic responses and greater variability among PD patients at supine rest. The observed increase in multimodal correlations suggests improved central autonomic integration, potentially facilitated by the rehabilitation program.

Although these interpretations must be made cautiously, TMI derived from multimodal wrist data in PD patients may offer a non-invasive tool for assessing central autonomic regulation in clinical contexts. Future research may explore whether approaches such as PCA-CCA could provide complementary insights into the differentiation between bottom-up and top-down mechanisms of autonomic dysfunction in PD (Sharabi et al., 2021). Observed increases in multimodal interrelations may cautiously be interpreted as a deviation from strictly organ-specific, task-dependent autonomic patterns, potentially reflecting broader systemic adaptations. In the context of a neurodegenerative condition like PD, it may be hypothesized that enhanced central autonomic coordination serves as a compensatory mechanism when peripheral regulation becomes increasingly impaired. Early deposition of Lewy bodies in peripheral enteric, cardiac, or cutaneous structures suggests a disease progression that ascends from the peripheral to the central nervous system (Sharabi et al., 2021). As long as central regulatory

functions remain, peripheral dysfunctions may be partially compensated for, potentially supported through targeted therapeutic interventions. Wearable technologies offer novel approaches for further investigation.

## Limitations

Our analysis must be discussed in the light of several limitations.

The retrospective approach, assessing multimodal interaction of autonomic changes due to orthostasis, addressed only PD patients. No control group data or data from healthy individuals were integrated. Although this shortcoming cannot be eliminated, comparable changes in TMI have been observed in response to exercise stressors in healthy individuals (Vieluf et al., 2019) and in epilepsy patients (Vieluf et al., 2021).

Data collection took place amidst the SARS-CoV-2 pandemic in 2020/2021, with the possibility that more vulnerable patients and/or those who did not contemporarily rely on immediate care may have postponed their hospital stay to periods later on. The rehabilitation program is an officially certified intervention in Germany. Therefore, the study results may not be unconditionally transferable to other countries or healthcare systems.

Patients in our cohort were diagnosed with further age-related conditions and comorbidities that required drug treatment and may have affected study outcomes. This reflects a common characteristic of the PD patient population, which inherently limits the potential for stricter participant selection. These conditions were not used as exclusion criteria.

Furthermore, TMI was analyzed only in the supine conditions before and after orthostasis. The immediate reaction to upright standing was not captured by the PCA-CCA analyses, since movement artefacts interfered with the data quality during postural change. This limitation should be addressed in future studies by developing tools to improve raw data quality and enable more continuous and precise assessment of physiological reactions to movement-intensive test situations.

The raw data acquired by the multimodal wrist sensor was characterized by a low sampling rate. Nevertheless, synchronized time series are essential for analyzing multimodal interactions, for example, using PCA-CCA, and thus wearable devices appear as informative tools, particularly because they are easy to wear and allow for simple data management.

HR, EDA, and TEMP stem from differing subsystems and were selected due to their established relevance in autonomic dysfunction in PD. However, more precise linking to specific autonomic functions, such as indicators of parasympathetic activity in heart rate variability (e.g., RMSSD), should be pursued in future work.

Finally, due to the relatively small sample size, we were unable to conduct relevant subgroup analyses, such as sex-specific comparisons, which remain highly relevant, as men and women with PD show different distributions of autonomic symptoms (Martinez-Martin et al., 2012) that may even reflect sex-specific pathophysiological mechanisms (Cerri et al., 2019).

## **Conclusion**

Our findings indicate that peripheral autonomic parameters become more strongly correlated in response to orthostatic stress. Moreover, this inter-parameter correlation further increased following a standardized multi-week therapeutic intervention. The interpretation of these enhanced correlations remains complex. A stronger coupling of autonomic signals may reflect improved coordination and integration within the central autonomic network. On the other hand, such findings challenge the commonly held notion of organ-specific, task-dependent autonomic responses in neurodegenerative diseases. Further research is required to better understand the underlying mechanisms and clinical implications of multimodal autonomic patterns.

The combined use of wearable sensor data and a joint PCA-CCA method appears to be a feasible approach for researching both immediate autonomic responses to orthostatic stress as well as potential longer-term effects of therapeutic interventions in individuals with PD.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate / for publication

The study was prospectively approved by the local ethics committee *Westfalen-Lippe* and *Westfälische Wilhelms-University* (June 2020, No. 2020-123-f-S) and was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments as well as with current hygiene guidelines according to the SARS-CoV-2 pandemic.

All included patients freely gave written informed consent prior to their participation. They were made aware of what kind of (personal) data would be processed, how it would be used, and for what purpose.

Patients also signed informed consent regarding publishing this data.

### Availability of data and materials

The study was officially registered (08/2020). Information regarding this study is available under <http://apps.who.int/trialsearch/> under trial number *DRKS00022773*. The datasets generated and analyzed during the study are not publicly available due to participant confidentiality considerations. However, they are available from the corresponding author on reasonable request.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Funding

This study was implicitly funded by the University of Paderborn, Germany, by giving a PhD scholarship to the main author, FSP. Financial grants were not linked to any study outcome.

Both cooperating rehabilitation centres provided access to their patients and premises. No financial or any other conflict of interest existed between the study personnel, the outcome, and any of these institutions.

## Authors' contributions

All authors of the manuscript have made substantial contributions, approved the submitted version, and fulfilled the authorship criteria of the Journal. The contributions of each author are as follows:

FSP was involved in all aspects of the study and the manuscript.

TH and MK conducted the joint PCA-CCA analyses and contributed to manuscript writing and revision.

RJ contributed to manuscript writing and revision.

MM, RB, and HM contributed to the study design and revised the manuscript.

CR was involved in the study design, data interpretation, and manuscript revision.

## Acknowledgements

We would like to thank the Departments of Neurology of Aataalklink Bad Wünnenberg GmbH and Gräfliche Kliniken Bad Driburg, Standort Marcus Klinik GmbH & Co. KG for providing access to their patients and premises. In particular, we owe thanks to Isabell Herbstreit, Theresa Heimann, and Andreas Gedwien for recruiting study participants.

## References

- Boucsein, W., Fowles, D.C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., Roth, W.T., Dawson, M.E., Filion, D.L., 2012. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology* 49, 1017–1034. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01384.x>.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., Vos, R.A.I. de, Jansen Steur, E.N.H., Braak, E., 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 24, 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9).
- Cerri, S., Mus, L., Blandini, F., 2019. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's disease* 9, 501–515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>.
- Chen, Z., Li, G., Liu, J., 2020. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of disease* 134, 104700. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104700>.
- Dorsey, E.R., Sherer, T., Okun, M.S., Bloem, B.R., 2018. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's disease* 8, S3–S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>.
- Fanciulli, A., Campese, N., Wenning, G.K., 2019. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries. *Clin Auton Res* 29, 363–366. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00619-7>.
- Fanciulli, A., Jordan, J., Biaggioni, I., Calandra-Buonaura, G., Cheshire, W.P., Cortelli, P., Eschlboeck, S., Grassi, G., Hilz, M.J., Kaufmann, H., Lahrmann, H., Mancina, G., Mayer, G., Norcliffe-Kaufmann, L., Pavy-Le Traon, A., Raj, S.R., Robertson, D., Rocha, I., Struhal, W., Thijs, R., Tsioufis, K.P., van Dijk, J.G., Wenning, G.K., 2018. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) : Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 28, 355–362. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0529-8>.
- Goldstein, D.S., 2014. Dysautonomia in Parkinson disease. *Comprehensive Physiology* 4, 805–826. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130026>.
- Gonzalez, U.H., 2024. Parkinson-Krankheit (PK) - Störungen der Hirn-, Rückenmarks- und Nervenfunktion - MSD Manual Ausgabe für Patienten. [https://www.msmanuals.com/de-de/heim/st%C3%B6rungen-der-hirn-,r%C3%BCckenmarks-und-nervenfunktion/bewegungsst%C3%B6rungen/parkinson-krankheit-pk#Ursachen\\_v27842261\\_de](https://www.msmanuals.com/de-de/heim/st%C3%B6rungen-der-hirn-,r%C3%BCckenmarks-und-nervenfunktion/bewegungsst%C3%B6rungen/parkinson-krankheit-pk#Ursachen_v27842261_de) (accessed 30 May 2024).
- Hotelling H, 1936. RELATIONS BETWEEN TWO SETS OF VARIATES. *Biometrika* 28, 321–377. <https://doi.org/10.1093/biomet/28.3-4.321>.
- Jain, S., Goldstein, D.S., 2012. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiology of disease* 46, 572–580. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.025>.
- Jänig, W., 2006. The integrative action of the autonomic nervous system: *Neurobiology of homeostasis*, 1<sup>st</sup> ed. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 610 pp.
- Jänig, W., Häbler, H.J., 2000. Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural regulation of homeostatic and protective body functions. *Progress in brain research* 122, 351–367. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)62150-0](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)62150-0).
- Jost, W.H., 1995. Autonome Regulationsstörungen beim Parkinson-Syndrom [Disorders of autonomic regulation in Parkinson syndrome]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 63, 194–205. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996616>.



- Krämer, H.H., Lautenschläger, G., Azevedo, M. de, Doppler, K., Schänzer, A., Best, C., Oertel, W.H., Reuter, I., Sommer, C., Birklein, F., 2019. Reduced central sympathetic activity in Parkinson's disease. *Brain and behavior* 9, e01463. <https://doi.org/10.1002/brb3.1463>.
- Martinez-Martin, P., Falup Pecurariu, C., Odin, P., van Hilten, J.J., Antonini, A., Rojo-Abuin, J.M., Borges, V., Trenkwalder, C., Aarsland, D., Brooks, D.J., Ray Chaudhuri, K., 2012. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 259, 1639–1647. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6392-3>.
- McCarthy, C., Pradhan, N., Redpath, C., Adler, A., 2016. Validation of the Empatica E4 wristband, in: *Expanding the boundaries of biomedical engineering and healthcare: 2016 IEEE EMBS International Student Conference (ISC) : 29-31 May 2016, Ottawa, Canada : proceedings. 2016 IEEE EMBS International Student Conference (ISC), Ottawa, ON, Canada. 5/29/2016 - 5/31/2016. IEEE, Piscataway, NJ, pp. 1–4.*
- McCrorry, C., Berkman, L.F., Nolan, H., O'Leary, N., Foley, M., Kenny, R.A., 2016. Speed of Heart Rate Recovery in Response to Orthostatic Challenge. *Circulation research* 119, 666–675. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308577>.
- Micieli, G., Tosi, P., Marcheselli, S., Cavallini, A., 2003. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 24 Suppl 1, S32-4. <https://doi.org/10.1007/s100720300035>.
- Moors, T.E., Maat, C.A., Niedieker, D., Mona, D., Petersen, D., Timmermans-Huisman, E., Kole, J., El-Mashtoly, S.F., Spycher, L., Zago, W., Barbour, R., Mundigl, O., Kaluza, K., Huber, S., Hug, M.N., Kremer, T., Ritter, M., Dziadek, S., Geurts, J.J.G., Gerwert, K., Britschgi, M., van de Berg, W.D.J., 2021. The subcellular arrangement of alpha-synuclein proteoforms in the Parkinson's disease brain as revealed by multicolor STED microscopy. *Acta neuropathologica* 142, 423–448. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02329-9>.
- Palma, J.-A., Kaufmann, H., 2018. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Movement Disorders* 33, 372–390. <https://doi.org/10.1002/mds.27344>.
- Pezeshki, A., Scharf, L.L., Azimi-Sadjadi, M.R., Lundberg, M., 2004. Empirical canonical correlation analysis in subspaces, in: *Conference Record of the Thirty-Eighth Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers, 2004. Conference Record of the Thirty-Eighth Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers, 2004, Pacific Grove, Ca, USA. Nov. 7-10, 2004. IEEE, pp. 994–997.*
- Sabino-Carvalho, J.L., Fisher, J.P., Vianna, L.C., 2021. Autonomic Function in Patients With Parkinson's Disease: From Rest to Exercise. *Frontiers in physiology* 12, 626640. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.626640>.
- Schreier, P.J., Scharf, L.L., 2010. *Statistical Signal Processing of Complex-Valued Data: The Theory of Improper and Noncircular Signals.* Cambridge University Press, Cambridge, 330 pp.
- Schuurmans, A.A.T., Loeff, P. de, Nijhof, K.S., Rosada, C., Scholte, R.H.J., Popma, A., Otten, R., 2020. Validity of the Empatica E4 Wristband to Measure Heart Rate Variability (HRV) Parameters: a Comparison to Electrocardiography (ECG). *Journal of medical systems* 44, 190. <https://doi.org/10.1007/s10916-020-01648-w>.
- Sharabi, Y., Vatine, G.D., Ashkenazi, A., 2021. Parkinson's disease outside the brain: targeting the autonomic nervous system. *The Lancet. Neurology* 20, 868–876. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00219-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00219-2).
- Siche-Pantel, F., Jakobsmeier, R., Buschfort, R., Mühlenberg, M., Michels, H., Oesterschlink, J., Reinsberger, C., 2023. Geschlechterspezifische Effekte in der bewegungstherapeutischen Behandlung von hämodynamischen Regulationsstörungen bei Morbus Parkinson. *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 39, 69–77. <https://doi.org/10.1055/a-2023-9443>.

- Siche-Pantel, F., Jakobsmeier, R., Buschfort, R., Mühlenberg, M., Michels, H., Oesterschlink, J., Reinsberger, C., 2025. Sex-differences in autonomic and cardiovascular responses to multimodal therapy in Parkinson's Disease: A pilot study. *BMC neurology*. <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04281-7>.
- Song, Y., Schreier, P.J., Ramírez, D., Hasija, T., 2016. Canonical correlation analysis of high-dimensional data with very small sample support. *Signal Processing* 128, 449–458. <https://doi.org/10.1016/j.sigpro.2016.05.020>.
- Uurtio, V., Monteiro, J.M., Kandola, J., Shawe-Taylor, J., Fernandez-Reyes, D., Rousu, J., 2018. A Tutorial on Canonical Correlation Methods. *ACM Comput. Surv.* 50, 1–33. <https://doi.org/10.1145/3136624>.
- van Wamelen, D.J., Leta, V., Podlewska, A.M., Wan, Y.-M., Krbot, K., Jaakkola, E., Martinez-Martin, P., Rizos, A., Parry, M., Metta, V., Ray Chaudhuri, K., 2019. Exploring hyperhidrosis and related thermoregulatory symptoms as a possible clinical identifier for the dysautonomic subtype of Parkinson's disease. *J Neurol* 266, 1736–1742. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09325-w>.
- Vieluf, S., Hasija, T., Jakobsmeier, R., Schreier, P.J., Reinsberger, C., 2019. Exercise-Induced Changes of Multimodal Interactions Within the Autonomic Nervous Network. *Frontiers in physiology* 10, 240. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00240>.
- Vieluf, S., Hasija, T., Schreier, P.J., El Atrache, R., Hammond, S., Mohammadpour Touserani, F., Sarkis, R.A., Loddenkemper, T., Reinsberger, C., 2021. Generalized tonic-clonic seizures are accompanied by changes of interrelations within the autonomic nervous system. *Epilepsy Behav* 124, 108321. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108321>.
- Vieluf, S., Scheer, V., Hasija, T., Schreier, P.J., Reinsberger, C., 2020. Multimodal approach towards understanding the changes in the autonomic nervous system induced by an ultramarathon. *Research in sports medicine (Print)* 28, 231–240. <https://doi.org/10.1080/15438627.2019.1665522>.
- Wöhrle, J.C., Hennerici, M.G., 2004. Morbus Parkinson — Pathophysiologie, Diagnose und medikamentöse Therapie, in: *Tiefe Hirnstimulation*. Steinkopff, Heidelberg, pp. 206–228.
- Wolfgang von Scheidt, 2021. *Orthostatische Hypotonie*. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature.