

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

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

Verlag und Copyright:

Georg Thieme Verlag KG
Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart
ISSN

Alle Rechte liegen beim
Verlag



Wearables als unterstützendes Tool für den Paradigmenwechsel in der Versorgung von Parkinson Patienten

Wearables as a Supportive Tool in the Care of Patients with Parkinson's Disease: A Paradigm Change

Autor

Caroline Thun-Hohenstein¹, Jochen Klucken^{2,3,4}

Institut

- 1 Privatklinik Confraternität, Wien
- 2 Molekulare Neurologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg
- 3 Fraunhofer IIS, Erlangen
- 4 Medical Valley Digital Health Application Center GmbH, Bamberg

Schlüsselwörter

Morbus Parkinson, Wearable, Ganganalyse, Value-based-medicine, Versorgungseffekt

Key words

Parkinson's disease, wearables, gait analysis, value-based medicine, care effect

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2021; 52: 44–51

DOI 10.1055/ a-1353-9413

ISSN 1434-0275

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Caroline Thun-Hohenstein
Privatklinik Confraternität
Skodagasse 32
1080 Wien
Österreich
caroline@thun.at

ZUSAMMENFASSUNG

Tragbare Sensoren – „Wearables“ – eignen sich, Funktionsstörungen bei Parkinson Patienten zu erheben und werden zur Prävention, Prädiktion, Diagnostik und Therapieunterstützung genutzt. In der Forschung erhöhen sie die Reliabilität der erhobenen Daten und stellen bessere Studien-Endpunkte dar, als die herkömmlichen, subjektiven und wenig quantitativen Rating- und Selbstbeurteilungsskalen. Untersucht werden motorische Symptome wie Tremor, Bradykinese und Gangstörungen und auch nicht motorische Symptome. In der Home-Monitoring-Anwendung kann der Ist-Zustand des Patienten im realen Leben untersucht werden, die Therapie überwacht, die Adhärenz verbessert und die Compliance überprüft werden. Zusätzlich können Wearables interventionell zur Verbesserung von Symptomen eingesetzt werden wie z. B. Cueing, Gamification oder Coaching. Der Transfer von Laborbedingungen in den häuslichen Alltag ist eine medizinisch-technische Herausforderung. Optimierte Versorgungsmodelle müssen entwickelt werden und der tatsächliche Nutzen für den individuellen Patienten in weiteren Studien belegt werden.

ABSTRACT

Wearables are portable sensors that are suitable for collecting data on functional disturbances in patients with Parkinson's disease and are used for prevention, prediction, diagnosis and therapy. In research applications, they increase the reliability of the collected data and represent better study endpoints than traditional subjective and non-quantitative ratings and self-report scales. In this study, we examine motor symptoms such as tremor, bradykinesia and gait disturbances as well as non-motor symptoms. Home diagnostics can be used to examine the patient's condition in real life, monitor therapy, improve adherence, and check compliance. Additionally, wearables can be used in interventions such as cueing, gamification or coaching in order to improve symptoms. Transfer from laboratory conditions to everyday life at home is a medical-technical challenge, optimized care models have to be developed and the actual benefit for the individual patient needs to be demonstrated in further studies.

Einleitung

Wearables

Tragbare Sensoren, "Wearables", sind fester Bestandteil des digitalen Lebensstils und der Gesundheit. Bewegungsstörungen, und da insbesondere der Morbus Parkinson (MP), eignen sich besonders für den Einsatz von Wearables. Zum einen haben Patienten mit Morbus Parkinson (PmMP) klar definierte motorische Symptome, die sich gut mit Wearables messen lassen, zum anderen variieren diese Symptome aber im Verlauf der Krankheit, fluktuieren im Laufe des Tages und sind von Patienten zu Patienten sehr unterschiedlich. Dies macht eine individuell angepasste Therapie nötig [2].

MP ist typischerweise durch die klassische Trias Bradykinese, Rigor und Tremor charakterisiert. Sowohl die Bradykinese, als auch der Tremor sind vielfach sowohl im klinischen Setting, zu Hause und im Rahmen von wissenschaftlichen Studien mit Wearables untersucht worden [3].

Das wiederholte Messen von Symptomen mittels technologiebasierten Methoden nennt man im englischen "technology-based objective measurements" = TOMs [3]. TOMs verbessern das objektive Erfassen von Symptomen, erhöhen die Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit im klinischen Alltag sowie im Rahmen von kontrollierten Studien. Paha et al zeigen, dass dies international bereits getan wird und verschiedene Länder unterschiedliche Parkinson Symptome im Vordergrund stellen [18].

Sensoren, mobile Kommunikation, Cloud-Computing und das Internet of Things (IoT, kabellose Verbindung aller elektronischen Geräte) haben das Potenzial unseren Zugang zu chronisch kranken Patienten nachhaltig zu verändern [1]. Unser Gesundheitswesen wird sich umstellen müssen. Eine Vielzahl von Wearables erfüllen diese Anforderungen und zahlreiche systematische Reviews beleuchten dies kritisch. Die zur Ganganalyse eingesetzten Algorithmen haben eine Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität von 85–100% [8–10]. Es werden verschiedene Technologien zur Beurteilung von Bradykinese [10, 18, 20], Tremor [19, 20] und axialen Symptomen [10, 20] eingesetzt.

Sensoren messen unterschiedliche Körperfunktionen, allerdings unterscheidet sich die medizinische Anwendung in einigen Punkten von der Lifestyle Anwendung. Bei Gesundheitsanwendungen wird grundsätzlich eine ungestörte Körperfunktion vorausgesetzt. Ein einfaches Übernehmen der Fitnesstracker basierten Daten in die medizinische Anwendung ist im Krankheitsfall nicht möglich. Dies muss bei der Entwicklung und Validierung der entsprechenden Algorithmen bedacht werden, es gelten andere krankheitsbedingte "Normwerte". Daher sind Fitnesstracker in der Regel nicht als Medizinprodukt zugelassen. Zunächst muss nachgewiesen werden, dass der Algorithmus wirklich die korrekten Parameter aus den Rohdaten berechnet, dies ist die technische Validierung. Im nächsten Schritt, der klinische Validierung wird nicht die Korrektheit des gemessenen Parameters nachgewiesen, sondern die medizinische Relevanz im Rahmen von entsprechenden Studien getestet [15].

Technische Evaluierung

Die auswertenden Algorithmen berechnen aus den Sensor-Rohdaten die entsprechenden Parameter wie z. B. Schrittzahl, Schrittlänge oder die Herzfrequenz. Die Voraussetzung zur Anwendung für

medizinisch-diagnostische Zwecke erfüllen sog. "clinical grade Wearables", diese sind als Medizinprodukt zertifiziert, entweder als Produkt mit reiner Messfunktion, Klasse I, oder als Klasse II Medizinprodukt. Klasse II Wearables produzieren Parameter, die in die medizinische Behandlung einfließen dürfen und auch zur Intervention wie dem Cueing genutzt werden können [15].

Klinische Validierung

Im Gebiet der Bewegungsstörungen sind viele Wearables für die klinische Situation bereits validiert, der nächste Schritt ist die Anwendung im häuslichen Umfeld. In der Klinik werden die Daten von erfahrenen Untersuchern in standardisierten Umgebungen erhoben. Der Untersucher in der klinischen Situation ist mit dem Anlegen des Wearables vertraut, während dies im häuslichen Umfeld von dem Patienten selber vorgenommen werden muss. Für den Patienten ist dies in der Regel keine vertraute, routinemässig durchgeführte Handlung, daher fehleranfälliger. Zu Hause werden die Daten kontinuierlich und umgebungsunabhängig erfasst, d. h. die Umgebung und die Testdurchführung sind nicht bekannt, nicht standardisiert. Dies ist aber für die Algorithmik von großer Relevanz. In der klinischen Testsituation sind es genau definierte Strecken, die von dem Patienten während der Datenerfassung gegangen werden, meist z. B. ein „timed-up-and-go (TUG)“ Test, oder mittels mit einer klar definierten geraden Teststrecke auf einem Gang ohne Hindernisse. Zu Hause ist die Situation der Datenerhebung sehr variabel und von Patienten zu Patienten sehr unterschiedlich. Neben der unterschiedlichen Einflussfaktoren aus der Umgebung des häuslichen Umfeldes sind auch die von dem Patienten durchgeführten Tätigkeiten sehr variabel. Sehr gut funktionieren schon nächtliche Messungen, denn die Situation im Bett ist auch zu Hause eine standardisierte Situation. Die klinische Validierung wird entweder durch Videotape Analysen, direkte Beobachtungen durch Kliniker vor Ort, Telefon Visiten oder Patienten Tagebücher durchgeführt. Eine andere Möglichkeit der klinischen Validierung zu Hause wäre, die Technologie gegen sich selbst zu testen, also Test-Retest Wiederholbarkeit und Empfindlichkeit.

Evaluierung des Versorgungseffektes

Wearables können im Rahmen von klinischen Studien helfen möglichst präzise, objektive und sensitive Parameter, „bessere Daten“ zu erheben. Ein anderer Bereich ist die individuelle Betreuung des einzelnen Patienten. Hier ist das Ziel, die individuelle Erfassung von Symptomen zu präzisieren und damit die Behandlung des einzelnen Patienten zu unterstützen und zu verbessern. Die Evaluierung dieses Versorgungseffektes steht noch aus und ist für die Beurteilung der digitalen Gesundheitsanwendung unumgänglich.

In Deutschland wurde gerade durch das neue „Digitale-Versorgung-Gesetz“ ein Zugang für solche Patienten-zentrierten Technologien in die Routine-Versorgung geschaffen. Dabei wurden auch neue Bewertungskriterien für in Studien nachzuweisende „positive Versorgungseffekte“ der Digitalen Gesundheitsanwendungen („DiGAs“) definiert.

Im Consumer Bereich gibt es Wearables die zwar nicht als Medizinprodukt zugelassen sind, aber dennoch gut von Parkinson Patienten genutzt werden können wie zB Smartphone APP's die die Compliance oder Adhärenz der Patienten erhöhen. Dies kann z. B. das Erinnern an die Tabletteneinnahme oder die Motivation zur Durchführung der Physiotherapie sein [28].

M. Parkinson

Die Vielfalt der motorischen (MS) und nicht motorischen Symptome (NMS) und die unterschiedliche Progression der Krankheit machen eine individuell zugeschnittene Therapie notwendig. Netzwerke helfen, unsere Ressourcen besser zu nutzen und die Versorgung zu verbessern. Die SARS 2 Epidemie hat das Interesse an Telemedizin und virtuellen Kliniken verstärkt, L. Evans stellt dazu ein Konzept vor [29], von der Movement Disorder Society gibt es ein validiertes Video-Protokoll zur telemedizinischen Untersuchung.

PmMP sind anfällig für eine Leistungsverzerrung, sie zeigen eine verbesserte Beweglichkeit während ihrer Vorstellung in der Praxis. Daher ist es notwendig die MS und NMS über einen längeren Zeitraum zu Hause im Alltag zu erfassen und so neue diagnostische und therapeutische Konzepte zu entwickeln. Durch Wearables werden Patienten-zentrierte Informationen verfügbar.

In Ermangelung von gut etablierter und validierter Biomarker zur Diagnose oder Krankheitsprogression bleibt der MP eine klinisch definierte Krankheit. Klinische Skalen und Patientenberichte sind weiterhin die primären Bewertungsinstrumente oder Endpunkte, sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung. Diese sind fehleranfällig, Wearables können bessere, objektivere und genauere Daten erheben.

Zunahme der Publikationen siehe ► Abb. 1

Telemedizin in Kombination mit Wearables

Die Vorteile der Telemedizin werden international mit den Fünf C's zusammengefasst: accessible care, increased convenience, enhanced comfort, greater confidentiality, no contagion [23]. L. Evans stellt das Konzept einer virtuellen Klinik ausführlich vor. Die Entwicklung wird sich aufgrund der Pandemie rasant verbessern und somit werden Wearables einen schnellen weiteren Aufschwung erleben.

Einsatzgebiete

Wearables werden bei MP im Rahmen von Forschung, zur Symptomevaluierung in der Klinik und zu Hause und als Interventions-Instrument eingesetzt.

In der Wissenschaft können Wearables in der Grundlagenforschung sowie bei klinischen Studien benutzt werden. Zu Beginn der Erkrankung können Wearables beitragen die Diagnose früher zu stellen und

die Differenzialdiagnose zu verbessern. Im Verlauf der Erkrankungen ermöglichen sie eine bessere Objektivierung der Symptome, sowie eine genaue Dokumentation der Fluktuationen im Laufe des Tages und dies auch im Alltag zu Hause. Der Therapieerfolg kann genauer und objektiver evaluiert werden und daher die Therapie besser individuell auf den einzelnen Patienten angepasst werden. Ferner können Wearables therapeutisch-interventionell eingesetzt werden.

Einsatz in der Wissenschaft

Grundlagenforschung

Ganganalyse

Ganganalyse Labors sind auf hoch spezialisierte Zentren konzentriert. Mit den neuen, Sensor-basierte Wearables, stehen einfache, kostengünstige und sensibel Messinstrumente zur Verfügung, die nach Hause mitgegeben werden können und Messungen im Patientenalltag ermöglichen. Humaner Gang ist eine Sequenz von unwillkürlichen Bewegungen, die sich zyklisch wiederholen und von einer willentlichen Bewegung getriggert werden. Zur Ganganalyse werden verschiedene Komponenten wie spatiotemporal, kinematische und kinetische Merkmale gemessen. Zu den spatiotemporalen Merkmalen zählen die Standphase, Schwungphase, doppelte Bein Unterstützung, Einbein-Unterstützung, Schrittlänge, Schrittdauer und Schrittbreite. Die Kinetik misst den Bewegungsablauf, meist per Video, die Kinetik die Wirkung von Kräften und deren Effekt auf die Bewegung [10].

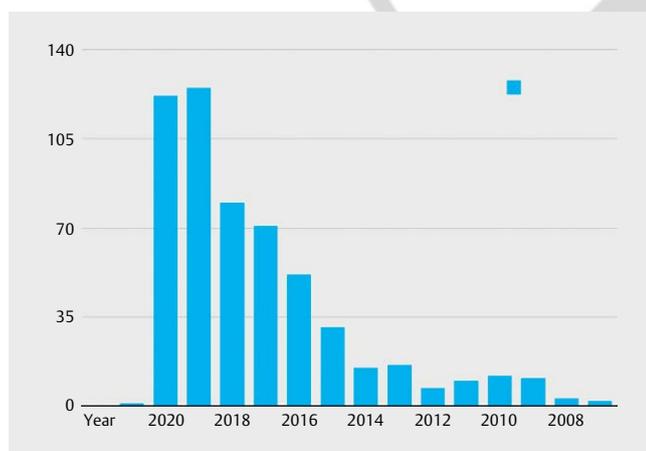
Prodromal Phase

Die Prodromal-Phase des PD dauert 3–15 Jahre, in dieser Phase haben die Patienten noch keine MS, jedoch Risikofaktoren, die die spätere Entwicklung eines PD erhöhen. S. Del Din et al untersuchten mit Wearables Gang und Asymmetrie Eigenschaften von Patienten mit Risikofaktoren und konnten zeigen, dass Gangstörungen schon in der Prodromal-Phase nachweisbar sind und ein guter Prädiktor für die spätere Konversion in PD darstellen [17].

Wearables könnten helfen, die Diagnose besser und früher im Krankheitsverlauf zu stellen, die ist insbesondere für neuroprotektive Studien wichtig.

Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose zwischen idiopathischem Parkinson Syndrom und atypischen Parkinson Erkrankungen wie der Multisystematrophie (MSA) und der Progressiven Supranukleären Parese (PSP) ist eine Herausforderung, insbesondere im frühen Krankheitsverlauf. Zu diesem Zeitpunkt überlappen sich die klinischen Kernsymptome, nämlich posturale Instabilität und Gangstörung, während die sogenannten red flags, die atypischen Zeichen, häufig nur sehr gering ausgeprägt sind. Viele Forschungsprojekte haben erfolglos versucht, Marker zu finden, die verlässlich und präzise die verschiedenen Syndrome unterscheiden können. Die Differenzialdiagnose ist von hoher Relevanz, da sie diagnostische und therapeutische Konsequenzen hat. J. Klucken und seine Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass Sensor basierte Ganganalysen signifikant zwischen PD und den atypischen Parkinson Syndromen MSA und PSP unterscheiden können. Instrumentalisierte Gangparameter wie Schrittlänge, Ganggeschwindigkeit und Gangvariabilität unterscheiden sich in den Gruppen signifikant. Patienten mit atypischen Parkinson Syndromen gehen mit kürzerer Schrittlänge, langsameren Schritten und einer größeren Unregelmäßigkeit als PmMP [12].



► Abb. 1 Zunahme der Veröffentlichungen „wearable & parkinson“.

Neuere Studien ergaben, dass die Fehlerrate in der Differenzialdiagnose zwischen Parkinson Tremor und essentiellen Tremor (ET) bei 20–30% liegt [20]. Mittels tragbaren Sensoren (mit Accelerometer-, Gyrometer- und Magnetometer-Technologie) kann anhand der Amplitude und Frequenz klar zwischen MP und ET unterschieden werden [20].

Entwicklung von Therapien und Therapieentscheidungen

Das große Ziel ist es mit den Wearables nicht nur Daten im Kollektiv zu erheben, sondern daraus einen Therapievorteil für den einzelnen Patienten zu entwickeln [14]. F. Marxreiter et al zeigen, dass die sensorbasierte Ganganalyse objektive Gangparameter liefert, die die klinische Beurteilung einzelner Parkinson-Patienten während einer dopaminergen Behandlung mit Apomorphin unterstützen und die Einstellung auf den Apomorphin Pen verbessern [32]. L. Heuvel schlägt in ihrer Arbeit vor, wie Expertenmeinung, Patienten Vorlieben, wissenschaftliche Evidenz und "big Data" klinische Entscheidungen optimieren könnten und nennt das "Quadruple Decision Making for PD Patients" [13]. Unter Precision medicine wird verstanden, dass Prävention, Diagnose und Therapie besser auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten zugeschnitten werden.

Klinische Studien

Die Anforderung an Wearables ist es durch möglichst präzise Parameter den Unterschied der jeweiligen Intervention im Gruppenvergleich statistisch signifikant besser erfassen zu können. PD ist eine klinisch gestellte Diagnose, doch selbst unter erfahrenen Neurologen liegt die diagnostische Fehler Rate bei 20% [10]. Der klinische Schweregrad der Erkrankung wird in der Regel mit semiquantitativen Rating Scores erhoben, der Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). Daher sind Wearables und die damit verbundene Möglichkeit objektive Daten zu erheben von großem Nutzen im Rahmen von klinischen Studien.

intra- und inter-Rater Variabilität

Klinische Rating Skalen sind Untersucher abhängig und nicht sehr objektiv. Die klinische Beurteilung der Beweglichkeit der Probanden unterliegt einer hohen inter- und intra-Rater Variabilität, eine doppelte Rater Bewertung unterscheidet sich bei 25–30% der Patienten signifikant [20]. Wearables helfen die Variabilität im Rahmen von Studien zu reduzieren.

Verbesserung des Endpoints

In klinischen Studien werden traditioneller Weise zwei verschiedene Endpunkte zur Beurteilung durch den Studienarzt herangezogen, einmal die subjektiv vom Patienten erlebten Ergebnisse (patient reported outcomes, PRO) sowie klinische Ganganalysen. PRO ermöglichen dem Patienten ihre eigene Wahrnehmung in standardisierter Weise zu berichten, haben jedoch den Nachteil, dass sie fehleranfällig sind. Das hierfür häufig verwendete Hauser Tagebuch wird von den Probanden oft fehlerhaft, inkomplett und häufig retrospektiv ausgefüllt [16].

M. Erb untersuchte die Fehleranfälligkeit von Tagebüchern, 38% der Patienten vergaßen 25% der Einträge. 35% füllten falsch negative, 15% falsch positive Einträge aus [16]. Die MDS schlägt daher die Benutzung eines e-Diary vor [19].

Die klinische Bewertung erfolgt meist durch den UPDRS und TUG-Test. Diese sind objektiver, verlangen aber dennoch eine klinische

Interpretation und sind einer hohen Variabilität unterworfen. Weiter performen PmPD in einem standardisierten Setting in der Klinik oder Praxis wesentlich besser als zu Hause im Alltag, d. h. die in der Klinik oder Praxis erhobenen Parameter sind nicht repräsentativ für die Fähigkeiten und die Zufriedenheit des Patienten im Alltag. Häufig werden Video Analysen durchgeführt, standardisiert nach dem UPDRS motor score part III, diese Evaluierung neigt jedoch dazu Tremor und Bradykinese unter zu bewerten [16].

Digitale Bewegungsanalysen messen z. B. die Ganggeschwindigkeit, Variabilität und Symmetrie des Gangmusters oder den Tremor sensitiver und unabhängiger und sind damit ein verlässlicher Studienendpunkt, sowohl im klinischen Setting als auch zu Hause [10]. Auch könnten dadurch Studienkosten reduziert werden, da weniger klinische Studien Visiten nötig sind [9].

Einsatz in der Home-Diagnostik

Der Einsatz von Wearables zu Hause ist vielseitig: Monitoring des Ist Zustandes im realen Leben mit dem Ziel eine individuell besser angepasste Therapie anbieten zu können, die Therapie zu überwachen, die Adhärenz zu verbessern, die Compliance zu überprüfen und Motivation und Support anzubieten.

Symptom Monitoring und Therapieüberwachung von MS und NMS

Wearables können den Ist-Zustand der Patienten im täglichen Leben zu Hause besser monitoren als Tagebücher. Eine der größten Studien ist die „Parkinson@home Study“ von Silva de Lima et al, bei welcher 954 PmMP in Amerika und den Niederlanden eingeschlossen wurden. Durch die Fox Wearable Companion App wurden per Smartwatch oder Smartphone Daten zur Beweglichkeit, Aktivität, Schlaf, Medikamenteneinnahme und Symptomen erhoben 84% der Probanden trugen Sensor basierte Daten bei, 68% waren compliant, somit konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, mehrere tragbare Sensoren bei einer großen PD Kohorte im täglichen Leben zu nutzen [21]

Bradykinese

Bradykinese wird mit verschiedenen tragbaren Sensoren wie Gyrometern, Accelerometern und Kombinationen aus beiden gemessen. Diese werden an multiplen Stellen des Körpers in unterschiedlicher Zahl angebracht und die erhobenen Daten dann über „the internet of things“ übertragen. Einen guten Überblick gibt das systematische Review von C. Morgan [9]. Die Validierung der zu Hause erhobenen Daten ist allerdings schwieriger. Bisher gibt es keine einheitliche Empfehlung wie viele Sensoren wo angebracht werden sollen, um beste mögliche Daten erheben zu können. Einige Gruppen verwenden an beiden Armen und Beinen Sensoren, andere nur am Handgelenk, wieder andere lediglich einen Bauchgurt oder Sensoren, die am Schuh angebracht werden [16].

Gang

Gangstörung bei PmMP wird durch reduzierte Schrittlänge und Ganggeschwindigkeit, erhöhte Variabilität in Schrittzeit und Schrittlänge sowie einer gebückten Körperhaltung beschrieben. Die Gang- und Haltung Beeinträchtigungen sind in der Regel resistent gegen die pharmakologische Behandlung, verschlimmern sich mit Fortschreiten der Krankheit, erhöhen die Wahrscheinlichkeit

von Stürzen und führen zu höheren Raten von Krankenhausaufenthalten und Sterblichkeit. Zur Ganganalyse werden Trägheitssensoren verwendet, wobei Accelerometer, Gyroscope und Magnetometer Komponenten ein und desselben Sensors sein können. Ein Accelerometer ist ein Sensor, der die Beschleunigung misst, indem die auf eine Testmasse wirkende Trägheitskraft bestimmt wird. Sie können an Fuß, Bein oder Hüfte angebracht werden. Gyroscope messen Drehbewegungen und Magnetometer helfen, den räumlichen Bezug zu geben, indem sie die Orientierung des Körpersegmentes in Relation zum magnetischen Nordpol bestimmen. Druck und Kraftsensoren können in Schuhe integriert werden und messen den Druck auf den Untergrund unter dem Fuß. Einen guten Überblick über die verfügbaren Sensoren gibt die Arbeit von L. di Biase [10]. Am häufigsten wird die Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Trittfrequenz und deren Veränderung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gemessen. Die Schrittlänge und die Ganggeschwindigkeit nehmen ab, die Schrittspur wird enger, die Variabilität der Schrittzeit und Schrittlänge nimmt zu und die Patienten entwickeln eine zunehmende Antepulsion. R. Boucha-Machado et al [8] verglichen in einem systematischen Review Accelerometer vs. verschiedene andere Sensoren, in der Subgruppenanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, alle Systeme konnten signifikant zwischen PmMP und gesunden Kontrollen unterscheiden, ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Position der angebrachten Sensoren wurde auch nicht gefunden.

Freezing of gait (FOG)

Freezing korreliert nicht mit den klassischen Parkinson Symptomen, sondern tritt eher bei posturaler Instabilität, Stürzen und kognitiven Funktionsstörungen auf. FOG wird in 3 Subgruppen/Kategorien unterteilt. 1. Der Dopamin-Abhängigkeit. Das Dopamin sensitive FOG liegt bei unzureichender dopaminergener Stimulation im off vor und kann durch Steigerung der dopaminergen Medikation behoben werden. Das Dopamin unabhängige FOG tritt ohne Kausalität zur dopaminergen Stimulation auf, also auch im „on“. 2. Die klinische Präsentation, wie kurzschrittiges, verlangsames Gehen oder auf der Stelle trippeln. Und 3. der Kontextabhängigkeit [11].

FOG kann bei der Ganginitiierung, beim Abbremsen kurz vor dem Ziel oder durch Engstellen beim Durchgang ausgelöst werden.

Neben dem FOG Questionnaire und klinischen Untersuchungen wie dem TUG-Test werden in den letzten Jahren zunehmend Studien zu Wearables durchgeführt [8]. In der sehr umfassenden Übersichtsarbeit von Silva di Lima et al werden die verschiedenen Sensoren und deren Studienlage zusammengefasst [30]. Bisher gibt es nur wenige Studien, die versuchen FOG in häuslicher Umgebung zu detektieren. Auch sind größere Fallzahlen nötig, um maschinelle Lernmodelle besser einsetzen zu können [7].

Balance

Balance ist die Fähigkeit die Körperorientierung im Raum unter statischen und dynamischen Bedingungen zu behalten. Klassischerweise wurde Balance mittels Posturografie gemessen, in letzter Zeit zunehmend mit Wearable Technologie, v. a. jedoch im Labor Setting. Dabei werden triaxiale Accelerometer, Gyrometer und Magnetometer kombiniert. Am Markt sind verschiedene zugelassene Wearables verfügbar, auch selbstklebende Biosensoren oder Sensoren die in ein Kleidungsstück integriert sind, „e-Textilien“ [6, 7].

Posture

Wearables werden in einer Vielzahl von Erkrankungen zur Evaluierung und Verbesserung der Körperhaltung eingesetzt. Es werden derzeit z. B. Smartphones APPs getestet, die die Körperhaltung während der Bürotätigkeit überprüfen und bei Fehlhaltungen ein akustisches Warnsignal abgeben, dies könnte in Zukunft vielleicht zur Therapie der Antepulsion bei PmMP eingesetzt werden.

Falls

Stürze gehören zu den kritischen Problemen bei PmMP. Prospektive Studien zeigen, dass 45–68 % der PmMP einmal im Jahr stürzen, 50–86 % mehrfach stürzen und bis zu 90 % der Patienten berichten über „beinahe-Stürze“. Ursache sind eine verminderte Balance, Gangstörungen inkl. FOG und kognitive Defizite. Die meisten Stürze bei PmMP entstehen durch eine plötzliche Änderung der Position, schnelle Änderung in der Gang Anforderung (Kurve, Transfer), oder weil versucht wird mehr als eine Tätigkeit gleichzeitig auszuführen. S. de Lima et al untersuchten 2063 ältere Individuen im Vergleich zu 2063 PmMP mit einem um den Hals getragenen Wearable zur Sturzerkennung und einem eingebauten persönlichen Notfall System mit schnellem Zugang zur Notfall Hilfe. Die Detektionsrate lag bei >95 %, die Sturzrate bei den PmMP war dreimal so hoch wie bei den Kontrollen [5]. Die resultierenden Verletzungen sind häufig schwerwiegend und tragen in der Gruppe der älteren Patienten maßgeblich zu den Gesundheitskosten bei, daher besteht auch aus Kostengründen ein großes Interesse, Stürze rechtzeitig zu erkennen und im nächsten Schritt dann zu verhindern.

Tremor

Tremor ist das unwillkürliche, sich rhythmisch wiederholende Zusammenziehen einander entgegenwirkender Muskelgruppen und eignet sich daher gut mittels Wearables untersucht zu werden. Zur Evaluierung der Ausprägung des Tremors werden klassischer Weise untersucherbasierte Beurteilungsskalen sowie Selbstbeurteilungsskalen herangezogen. Objektive Daten werden mit Sensor Systemen erhoben, vielfach wird das KinetiGraph System genutzt. Neue Algorithmen konnten dadurch Sensitivität und Spezifität verbessern [20]. Ein neues System, das sowohl die Frequenz, als auch die Amplitude des Tremors schnell und einfach untersuchen kann, ist der Tremipen, eine Weiterentwicklung des Tremitas Systems welches sich im Klinik Setting als sensitiv und spezifisch erwiesen hat [24]. Der Tremipen enthält ein Gyroskop, ein 3D Magnometer und ein Accelerometer in der Form eines Stiftes. Patienten halten diesen Stift, innerhalb weniger Sekunden können die Daten abgelesen werden und dem Arzt online übertragen werden. Dies ermöglicht wiederholte, einfache, schnelle Messungen zu Hause und eine gute Abbildung des Krankheitsverlaufs und Therapieerfolg im Patientenalltag der Patienten.

Dyskinesien und Fluktuationen

Dyskinesien und motorische Fluktuationen können sehr gut mit Wearables zu Hause im realen Leben untersucht werden. Es werden sowohl ein einziger Sensor welcher an einem Gürtel um den Bauch, am Handgelenk oder am Knöchel getragen wird eingesetzt, als auch mehrere Wearables an verschiedenen Positionen gleichzeitig. Es kommen Gyroscope, Magnetometer und Accelerometer zum Einsatz. Die Validation der erhobenen Dyskinesie-Messungen

erfolgte per Videographie, direkten klinischen Evaluationen oder auch per Patiententagebuch. Einen guten Überblick über die genutzten Systeme, ihre Vorteile und Nachteile gibt das systematische Review von Morgan [9] oder Rovin [20]

Aktivitäten des Täglichen Lebens

Ein anderer Ansatz ist es, die Daten nicht durch extra angebrachte Wearables zu erheben, sondern im Alltag die sowieso benutzten technischen Einrichtungen, wie z. B. Schreiben am Computer oder Tippen am Smartphone, zu nutzen. Dies hat eine Sensitivität von 96 % und Spezifität von 97 % bereits im Frühstadium die PmMP zu erkennen und von gesunden Probanden abgrenzen zu können [9]. In der Zukunft wäre dies eine Möglichkeit, zu Hause im Alltag der Patienten die Feinmotorik und somit die Therapie automatisiert, stetig und besser monitoren zu können, ohne zusätzliche Belastung.

NMS der Schlüssel zur Lebensqualität

Die Lebensqualität der PmMP wird zu einem großen Anteil von den NMS wie z. B. Schlaf, Blutdruckregulation und damit häufig verbundene Stürze und kognitive Einschränkungen bestimmt. Diese Symptome werden während der kurzen Untersuchungszeit in der Praxis oder Klinik häufig nicht miterfasst. Wearables könnten diese Symptome zu Hause erfassen und damit die Lebensqualität der Patienten im täglichen Leben besser abbilden.

Schlafstörungen

Schlafstörungen können den MS Jahre vorausgehen. PmMP leiden in 60 % der Fälle unter Schlafstörungen, dabei treten sowohl krankheits-assoziierte, als auch primäre Schlafstörungen auf. Eine große Rolle spielen abnormale Bewegungen, hypokinetische oder hyperkinetische. Nächtliche Akinesie führt zu einem teilweisen oder kompletten Verlust der axialen Körperbewegung und somit zu Schwierigkeiten die Körperposition im Bett zu ändern, es folgen Schmerzen, Schlafstörungen und verminderte Lebensqualität. Zusätzlich haben PmMP primäre Schlafstörungen wie Restless-legs-Syndrom (RLS), periodische Beinbewegungen (PLMD) oder eine REM-Schlaf Störung. Die Polysomnographie ist der Goldstandard in der Diagnostik von Schlafstörungen, verlangt aber ein stationäres Setting und erfahrene Techniker in der Auswertung. Der Einsatz von Wearables sowohl zur Diagnostik der primären Schlafstörungen, als auch der Parkinson assoziierten Schlafstörungen, wäre daher eine Erleichterung [22].

Eine gängige Methode zur Erfassung der Parkinson-assoziierten abnormalen nächtlichen Bewegungen ist die Aktigraphie. Dabei wird der Actigraf am Handgelenk getragen, misst mehrfach pro sec Körperbewegungen und die erhobenen Messwerte werden mittels Algorithmen ausgewertet. Es können totale Schlafenszeit, Schlaffeffizienz, Schlaf Latenz, Fragmentationsindex, Wachphasen aber auch ein Bewegungsindex bestimmt werden. Innovative Wearables haben zusätzlich zu den Accelerometer noch ein Gyroskop und können so ein 3-dimensionales Bild über die Körperbewegungen und Körperposition erstellen, auch EMG-Signale können integriert werden. Insgesamt kann mit den innovativen neuen Sensoren eine bessere Aussage getroffen werden als mit dem Actigraph, allerdings in erster Linie nur zu den nächtlichen Bewegungen. Der Einsatz bei primären Schlafstörungen, RLS, PLMD und REM-Schlaf Störung ist noch limitiert, da die einzelnen Schlafstadien nicht sicher

erkannt werden. Um diese Einschränkung zu überwinden, werden multimodale Sensorsysteme entwickelt (z. B. Tattoo-type EEG-Elektroden), die eine verlässliche Rekonstruktion der Schlafarchitektur erlauben [22].

Obstipation

Obstipation ist ein frühzeitiges, sehr belastendes autonomes Symptom, ausgelöst durch eine reduzierte Darmmotorik. Darmmotilität kann durch schluckbare Kapseln, welche Passagezeiten, Druck, Temperatur und PH im Darm messen, evaluiert werden [1]. Die Arbeitsgruppe von R. Chaudhuri untersuchten retrospektiv 108 PmMP aus der internationalen longitudinalen Non-motor Studie mittels dem Parkinson KinetiGraph in Hinblick auf Bradykinesie und Dyskinesien. Sie stellten fest, dass Bradykinesie mit Obstipation und Sexualfunktion signifikant korrelierte und Hyperkinesien mit Psychose und Impuls-Kontroll-Störungen. Die Autoren postulieren, dass die Analyse der Bewegungsmuster einen Rückschluss auf die autonomen Funktionen zulässt [4].

Psychose und Impuls-Kontroll-Störungen

Neben dem Zusammenhang zwischen Hyperkinesien und Psychosen, wird an der Früherkennung von manischen Phasen z. B. über Stimmanalyse über das Smartphone geforscht, befindet sich aber noch in der Entwicklungsphase.

Orthostatische Dysregulation

Sturchio et al zeigten, dass ein diastolischer Blutdruck < 75 mm Hg bei PwPD mit einer vermehrten Sturzneigung assoziiert ist [25] Silva De Lima bestätigte das in ihrer Studie allerdings nicht [30].

Einsatz In Der Intervention

Cueing & Sturz-Prävention

Gang- und Haltungsstörungen bei PmMP entstehen u. a. durch Wahrnehmungs-Mängel (schlechtes räumliches Bewusstsein und Verlust der zeitlichen Rhythmizität) als Folge der Unterbrechung in der Verarbeitung von intrinsischen Informationen in der Basalganglienschleife. Dies führt zu Fehleinschätzungen der tatsächlichen erforderlichen Anstrengung, um eine gewünschte Bewegung auszuführen und eine stabile Körperhaltung aufrechtzuerhalten. Infolgedessen sind PmMP bei der Ausführung motorischer Aufgaben oft von externen Stimuli abhängig. Es wird angenommen, dass Cues die kortikale Aktivität erhöhen und somit die pathologische Aktivität in den Basalganglien vermindert, in erster Linie durch Unterdrückung des Nucleus Subthalamicus. Visuell und akustische Cues arbeiten über die nicht betroffenen visuell-motorischen oder akustisch-motorischen Bahnen und führen so zu einer Erleichterung von Bewegungen. Der Nutzen von Cues kann jedoch begrenzt sein, da Cues unabhängig davon, wie gut eine Person ihnen folgt, in einer konstanten rhythmischen Weise gegeben werden. Cueing mit geschlossenem Regelkreis (Closed-Loop-Cueing) kann dies verbessern. Dabei wird die Bewegung analysiert und der Anwender erhält in Echtzeit eine Rückmeldung, basierend auf seinen Bewegungen. Dies erfolgt z. B. über Smartphones, die eine Bewegungsanalyse durchführen und dann ein akustisches Signal geben, wenn die Schrittlänge zu kurz wird, ein "on-demand" System. Es werden visuelle, auditive und somatosensible close loop cueing Systeme mit gutem Erfolg zur Besserung des Gangs, FOG und Haltung einge-

setzt, sowohl in Einzelsitzungen als auch längeren Trainingsstudien zu Hause. Der Review von N. Muthuskrishan gibt einen guten Überblick über die Cueing-Paradigmen und empfiehlt die weitere Entwicklung von tragbaren close loop-Systemen [31]. Daran wird in dem Feld der tiefen Hirnstimulation intensiv gearbeitet. Weitere, vor allem randomisierte klinische Studien sind nötig.

Eine andere Option ist der Versuch über Google Glass™ PwPD einen visuell-auditiven Cue zu geben, der das Gehen verbessert, es fehlen bisher aber noch größere Studien [27].

Coaching & Adhärenz

Chronisch Kranke brauchen eine dauerhafte Begleitung und wiederholte Motivation ihre Therapie konsequent und verlässlich durchzuführen. PmMP profitieren besonders von einer konsequenten Medikamenteneinnahme und körperlicher Betätigung sowie gezielter Physiotherapie. Die "Park-in-shape Studie" untersucht den Effekt von Aerobic zu Hause. Die Adhärenz der Patienten wurden mittels Motivations APP und Fernüberwachung gefördert, es besserte sich der UPDRS und die Adhärenz signifikant [28]. In der Arbeit wird die Wichtigkeit PmMP zu regelmäßiger Physiotherapie zu motivieren hervorgehoben, APPs und Wearables können dabei helfen, da sie den Informationsfluss zum und Rückmeldung vom Arzt verbessern. Es sind eine Vielzahl an motivierenden und unterstützenden APPs am Markt verfügbar, Langzeit- und Krankheit modulierende Effekte müssen in zukünftigen Studien untersucht werden.

Kognitives Training & Gamification

Kognitives Training hat einen positiven Effekt auf die Kognition bei PmMP. Gamification kann die Attraktion und Adhärenz zum traditionellen kognitiven Training unterstützen. S. Weijer et al führten eine randomisierte klinische online Gaming Studie an PmMP mit milden kognitiven Defiziten durch und erreichten eine Besserung der Kognition bei guter Zufriedenheit der Patienten [26].

Definition Von Krankheit Mit Blick in Die Zukunft

Digitalisierung als neuer Treiber innovativer Versorgungsanwendung

Die zunehmende Verfügbarkeit von Wissen und Information, die zu jederzeit von jedem abrufbar sind, hat die Arzt Patienten Beziehung in den letzten Jahrzehnten verändert. Ärzte werden zu Partnern von mündigen Patienten, die nicht nur heilen, sondern im besten Fall Bürgern auf ihrem gesunden Lebensweg zur Seite stehen. Digitale Ergebnisse verändern unsere Diagnostik und Versorgung. Wearables liefern objektivere Ergebnisse, APP's verbessern Patienten erhobene Daten.

Der erste Schritt DIGA's auf Rezept

Seit Oktober 2020 können in Deutschland Wearables und APP's auf Rezept verordnet werden. Digitalisierung und Innovation sollen die individuelle Betreuung der Patienten verbessern, einen sogenannten "positiven Versorgungseffekt" erreichen. Mit "positiver Versorgungseffekt" wurde ein völlig neuer Bewertungsbegriff in der Medizin rechtlich geschaffen. Dieser Effekt tritt ein, wenn die App die Therapie/Behandlung des Patienten direkt gegenüber einer herkömmlichen Therapie verbessert. Alternativ können die Unternehmen nachweisen, dass das Verfahren die Behandlung effizienter oder einfacher macht. Es folgt der Nachweis des Herstellers durch wissenschaftliche Studien innerhalb eines Erprobungsjahres. Erst

im Anschluss an dieses Jahr müssen die Anbieter tatsächlich eine solche Studie vorlegen, wenn ihre APP weiter erstattungsfähig sein soll. Hintergrund ist, dass Studien gerade für Start-ups schwer finanzierbar sind. Interessanter Weise benutzen viele PmMP digitale Medien, haben ein Smartphone und einen Zugang zu digitaler Technologie [2]. Daher sind PmMP sicher interessierter und offener als der Durchschnittspatient. Es ist ein großer Schritt diese technischen Innovationen in den Alltag der Patienten zu integrieren. Inwieweit das dem einzelnen Patienten individuell hilft, nicht im Rahmen von Studien oder dem Kollektiv, bleibt abzuwarten.

International Classification of Function (ICF) zeigt den Wandel der Zeit

Bei der ICF geht es darum den Gesundheitsstatus eines Patienten zu definieren, nicht Krankheit zu betonen, wie bei der international Classification of Disease. Es ist ein umfassender Ansatz, Behinderung im Leben zu klassifizieren, dazu werden verschiedene Bereiche einbezogen: Die physiologische Körperfunktion, die anatomische Körperstruktur mit sich daraus ergebenden Beeinträchtigungen, die Aktivität, die Teilnahme am täglichen Leben (ADL), die Limitationen in der Aktivität und Einschränkungen der Teilnahme am täglichen Leben, sowie die Einflüsse von Umweltfaktoren. Die ICF bietet ein internationales, wissenschaftliches Tool für den Paradigma Wechsel vom rein medizinischen Modell zum integrierten biosozialen Modell von humanen Funktionen und Beeinträchtigungen. Es soll uns helfen besser zu erfassen, was den Patienten im Alltag stört und wie er sozial eingebunden ist, nicht Todesursachen klassifizieren, sondern Gesundheit.

Wechsel von Diagnose-assoziierten Leistungen zu funktions-einschränkungs-basierten Behandlungsbewertungen

Die Notwendigkeit den einzelnen Patienten mit seinen Bedürfnissen und Einschränkungen im Alltag besser zu erfassen, rückt zunehmend in das Bewusstsein der Ärzte. Übertragungen von Daten, die im Rahmen von Studien am Kollektiv erhoben wurden, lassen sich nur begrenzt auf den einzelnen Patienten übertragen und wird mit dem Begriff „value-based-medicine“ zum Ausdruck gebracht. Patienten zentrierte Informationen und Diagnostik wird verfügbar, Wearables und APP's führen zu neuen Versorgungsmodellen.

FAZIT

Zusammenfassend liefern Wearables viele Vorteile

- Die Reliabilität der gemessenen Parameter wird verbessert
- Diagnostik und Differenzialdiagnostik wird genauer
- Endpoints im Rahmen von Studien optimiert
- Interventionen über Cueing, Gamification, Coaching
- Optimierung von Compliance und Adhärenz
- neue personalisierte Diagnostik und Behandlung
- Langzeitnutzen für den einzelnen individuellen Patienten muss in weiteren Studien belegt werden
- digitalen Information müssen in optimierte Versorgungsmodelle besser integriert werden

Danksagung

Prof. Dr. Francois Alesch hat mir wesentlich bei der Korrektur geholfen.

Interessenkonflikt

Prof. Klucken ist im Angestelltenverhältnis beim Universitätsklinikum Erlangen (stellv. Abteilungsleiter), Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen, Erlangen (Arbeitsgruppenleiter) und dem Medical Valley Digital Health Application Center, Bamberg (Medizinischer Direktor). Er leitet verschiedene nationale und internationale Arbeitsgruppe im Bereich Digital Health und Telehealth-Technologien unterschiedlicher Fachgesellschaften. In den letzten 5 Jahren erhielt er im Rahmen seines Angestelltenverhältnis öffentliche und industrielle Förderung für Forschungsprojekte zum Thema sensor-basierte Bewegungsanalyse und Digital Health. Für Vorträge und Beratung erhielt er persönliche Kompensationen und Honorare von LicherMT GmbH, Desitin GmbH, Abbvie GmbH, UCB Pharma GmbH, Athenion GmbH und Thomashilfen GmbH. Er hält Anteile an den Firmen Portables GmbH, Portables HCT GmbH, alphaTelemed AG und ein Patent zur Ganganalyse.

Literatur

- [1] Hansen C, Sanchez-Ferro A, Maetzer W. How Mobile Health Technology and Electronic Health Records Will Change Care of Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2018; 8: S41–S45
- [2] Prell T, Siebecker F, Lorrain M et al. Recommendations for Standards of Network Care for Patients with Parkinson's Disease in Germany. *J Clin Med* 2020; 9: 1455
- [3] Odin P, Chaudhuri KR, Volkmann J et al. Viewpoint and practical recommendations from a movement disorder specialist panel on objective measurement in the clinical management of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2018; 4: 14
- [4] van Wamelen DJ, Hota S, Podlowska A et al. Non-motor correlates of wrist-worn wearable sensor use in Parkinson's disease: an exploratory analysis. *NPJ Parkinsons Dis* 2019; 5: 22
- [5] Silva de Lima AL, Smits T, Darweesh SKL et al. Home-based monitoring of falls using wearable sensors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2020; 35: 109–115
- [6] Zampogna A, Mileti I, Palermo E et al. Fifteen Years of Wireless Sensors for Balance Assessment in Neurological Disorders. *Sensors (Basel)* 2020; 20: 3247
- [7] Pardoel S, Kofman J, Nantel J et al. Wearable-Sensor-based Detection and Prediction of Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Review. *Sensors (Basel)* 2019; 19: 5141
- [8] Bouça-Machado R, Jalles C, Guerreiro D et al. Gait Kinematic Parameters in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Parkinsons Dis* 2020; 10: 843–853
- [9] Morgan C, Rolinski M, McNaney R et al. Systematic Review Looking at the Use of Technology to Measure Free-Living Symptom and Activity Outcomes in Parkinson's Disease in the Home or a Home-like Environment. *J Parkinsons Dis* 2020; 10: 429–454
- [10] di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML et al. Gait Analysis in Parkinson's Disease: An Overview of the Most Accurate Markers for Diagnosis and Symptoms Monitoring. *Sensors (Basel)* 2020; 20: 3529
- [11] Klucken J, Winkler J, Krüger R et al. Die Geschichte des 'Freezing-of-gait' beim Parkinson-Syndrom – vom Phänomen zum Symptom. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020; 88: 573–581
- [12] Gaßner H, Raccagni C, Eskofier BM et al. The Diagnostic Scope of Sensor-Based Gait Analysis in Atypical Parkinsonism: Further Observations. *Front Neurol* 2019; 10: 5
- [13] van den Heuvel L, Dorsey RR, Prainsack B et al. Quadruple Decision Making for Parkinson's Disease Patients: Combining Expert Opinion, Patient Preferences, Scientific Evidence, and Big Data Approaches to Reach Precision Medicine. *J Parkinsons Dis* 2020; 10: 223–231
- [14] Klucken J, Krüger R, Schmidt P et al. Management of Parkinson's Disease 20 Years from Now: Towards Digital Health Pathways. *J Parkinsons Dis* 2018; 8: S85–S94
- [15] Klucken J, Gladow T, Hilgert JG et al. "Wearables" in der Behandlung neurologischer Erkrankungen – wo stehen wir heute? [Wearables in the treatment of neurological diseases-where do we stand today?]. *Nervenarzt*. 2019; 90: 787–795
- [16] Erb MK, Karlin DR, Ho BK et al. mHealth and wearable technology should replace motor diaries to track motor fluctuations in Parkinson's disease. *NPJ Digit Med* 2020; 3: 6
- [17] Del Din S, Elshehaby M, Galna B et al. Gait analysis with wearables predicts conversion to parkinson disease. *Ann Neurol* 2019; 86: 357–367. doi: 10.1002/ana.25548.
- [18] Pahwa R, Bergquist F, Horne M et al. Objective measurement in Parkinson's disease: a descriptive analysis of Parkinson's symptom scores from a large population of patients across the world using the Personal KinetiGraph®. *J Clin Mov Disord* 2020; 7: 5
- [19] Espay AJ, Hausdorff JM, Sánchez-Ferro Á et al. Movement Disorder Society Task Force on Technology. A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies. *Mov Disord* 2019; 34: 657–663
- [20] Rovini E, Maremmani C, Cavallo F. How Wearable Sensors Can Support Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Front Neurosci* 2017; 11: 555
- [21] Silva de Lima AL, Hahn T, Evers LJW et al. Feasibility of large-scale deployment of multiple wearable sensors in Parkinson's disease. *PLoS One* 2017; 12: 12
- [22] Zampogna A, Manoni A, Ascì F et al. Shedding Light on Nocturnal Movements in Parkinson's Disease: Evidence from Wearable Technologies. *Sensors (Basel)* 2020; 20: 5171
- [23] Dorsey ER, Okun MS, Bloem BR. Care. Convenience, Comfort, Confidentiality, and Contagion: The 5 C's that Will Shape the Future of Telemedicine. *J Parkinsons Dis* 2020; 10: 893–897
- [24] Zajki-Zechmeister T, Kögl M, Kalsberger K et al. Quantification of tremor severity with a mobile tremor pen. *Heliyon*. 2020; 6: e04702
- [25] Sturchio A, Dwivedi AK, Marsili L et al. Kinematic but not clinical measures predict falls in Parkinson-related orthostatic hypotension. *J Neurol* 2020 Sep 26. doi: 10.1007/s00415-020-10240-8
- [26] van de Weijer SCF, Duits AA, Bloem BR et al. Feasibility of a Cognitive Training Game in Parkinson's Disease: The Randomized Parkin'Play Study. *Eur Neurol* 2020; 83: 426–432
- [27] Lee A, Hellmers N, Vo M et al. Can google glass™ technology improve freezing of gait in parkinsonism? A pilot study. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2020; 1–11
- [28] van der Kolk NM, de Vries NM, Kessels RPC et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 998–1008
- [29] Evans L, Mohamed B, Thomas EC. Using telemedicine and wearable technology to establish a virtual clinic for people with Parkinson's disease. *BMJ Open Qual* 2020; 9: e001000
- [30] Silva de Lima AL, Evers LJW, Hahn T et al. Freezing of gait and fall detection in Parkinson's disease using wearable sensors: a systematic review. *J Neurol* 2017; 264: 1642–1654
- [31] Muthukrishnan N, Abbas JJ, Shill HA et al. Cueing Paradigms to Improve Gait and Posture in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Sensors (Basel)* 2019; 19: 5468
- [32] Marxreiter F, Gaßner H, Borozdina O et al. Sensor-based gait analysis of individualized improvement during apomorphine titration in Parkinson's disease. *J Neurol* 2018; 265: 2656–2665