

Aus der
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie
mit Poliklinik

**Ist eine erhöhte Gangvariabilität unter "Dual-Task"-
Konditionen ein Prädiktor für spätere kognitive
Beeinträchtigung?**

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

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

vorgelegt von

Wagner, geb. Zitzmann, Antonia Carolina

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Metzger
2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

Tag der Disputation: 04.10.2021

„In meinem Kopf ist ganz viel weg. Gell, du hilfst mir beim Suchen und dann hilfst du mir, das wieder in meinen Kopf zu bekommen?“

Für meine Oma
Für meine Familie

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis.....	I
II. Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 ... Motivation.....	1
2 ... Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund	3
2.1 Kognitive Beeinträchtigung.....	3
2.1.1 Mild Cognitive Impairment (MCI)	3
2.1.2 Demenzerkrankungen	5
2.1.3 Risikofaktoren	10
2.1.4 Prodromalmarker und Früherkennung.....	12
2.2 Gangvariabilitäten und Dual-Tasking.....	14
2.2.1 Gangbildveränderungen	15
2.2.2 Einfluss der Exekutivfunktion (EF).....	18
2.2.3 Dual-Tasking (DT).....	19
2.2.4 Gangveränderungen unter DT-Konditionen als Prädiktor demenzieller Entwicklung	22
3 ... Ziele der Arbeit und Fragestellung	23
4 ... Material und Methoden.....	26
4.1 Allgemeines zur TREND-Studie	26
4.2 Studienpopulation	27
4.3 Untersuchungen im 3. Follow-Up (3.FU).....	30
4.4 Neuropsychologische Testverfahren	32
4.4.1 CERAD	32
4.4.2 Ermittlung der CERAD-Gesamtsumme	36
4.4.3 Ermittlung der kognitiven Flexibilität (Δ TMT)	36
4.5 Untersuchung der Gangparameter.....	37
4.5.1 Ermittlung der Single-Task-Werte (ST-Werte).....	38
4.5.2 Ermittlung der Dual-Task-Werte (DT-Werte)	39
4.5.3 Ermittlung der Dual-Task-Kosten (DTC)	40
4.6 Statistische Auswertung	41
5 ... Ergebnisse	43
5.1 Stichprobenbeschreibung.....	43
5.1.1 Charakteristika der Kohorte	43
5.1.2 Aufteilung der Kohorte nach kognitiver Leistung anhand des Δ TMT	44

5.2	Charakteristika der Gruppen und Hypothese 1: Kognitive Testungen .	45
5.3	Hypothese 2: Unterschiede der Gangparameter im ST und im DT	49
5.3.1	ST-Untersuchungen.....	49
5.3.2	DT-Untersuchungen.....	54
5.4	Hypothese 3: Lineare gemischte Modelle zur Analyse der DTC	60
5.4.1	DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ im linearen gemischten Modell	62
5.4.2	DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ im linearen gemischten Modell	64
5.4.3	DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ im linearen gemischten Modell	67
5.4.4	DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ im linearen gemischten Modell	70
5.5	Hypothese 4: Δ TMT und DTC bei Konvertierten zu einer Demenz und Gesunden	72
6 Diskussion.....	78
6.1	Diskussion der Ergebnisse.....	79
6.1.1	Beurteilung der kognitiven Beeinträchtigung	79
6.1.2	Beurteilung der Parameter im ST und im DT	81
6.1.3	Beurteilung der DTC.....	91
6.1.4	Beurteilung der DTC bei Konvertierten zu einer Demenz und Gesunden	98
6.2	Stärken und Limitationen der Arbeit	100
6.2.1	Die Studie	100
6.2.2	Material und Methodik	102
6.3	Fazit und Ausblick	105
7 Zusammenfassung	110
8 Abbildungsverzeichnis.....	111
9 Tabellenverzeichnis	112
10	.. Literaturverzeichnis.....	113
11	.. Erklärung zum Eigenanteil.....	128
12	.. Danksagung	129
13	.. Anhang	130
13.1	Trail Making Test A (TMT-A)	130
13.2	Trail Making Test B (TMT-B).....	132

II. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer´s disease, Alzheimer Demenz
aMCI	amnesic Mild Cognitive Impairment
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BL	Baseline, Untersuchung zu Beginn
BNT	Boston Naming Test
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease
CERAD-NP	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease - neuropsychologische Testbatterie
CERAD-Plus	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease - neuropsychologische Testbatterie ergänzt mit TMT und phonematischer Wortflüssigkeit.
DemTect	Demenz-Detektions-Test
d.h.	das heißt
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DT	Dual-Task/Tasking, Durchführung zweier Aufgaben simultan
DTC	Dual-task-costs, Dual-Task-Kosten
EF	Exekutivfunktion
etc.	et cetera
FU	Follow-Up, Untersuchungen im Verlauf
GDS	Geriatrische Depressions Skala
ggf.	gegebenenfalls
m	Meter
MCI	Mild Cognitive Impairment, milde kognitive Beeinträchtigung
MCR	Motoric cognitive risk syndrome, motorisch-kognitives Risikosyndrom
min	Minute
MMSE/MMST	Mini-Mental State Examination, Mini-Mental-Status-Test

N	Anzahl
naMCI	non-amnestic Mild Cognitive Impairment
o.g.	oben genannt
s	Sekunde
s.	siehe
sog.	sogenannt
ST	Single-Task, Durchführung einer Aufgabe
TMT	Trail Making Test
Δ TMT	Delta-Trail Making Test = TMT-B (in s) – TMT-A (in s)
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
U	Untersuchungszeitpunkt
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1 Motivation

Schätzungsweise 50 Millionen Menschen weltweit leiden unter einer demenziellen Erkrankung. Dies entspricht etwas mehr als der ganzen Bevölkerung Spaniens. Gemäß dem World Alzheimer Report aus dem Jahr 2019 wird sich die Zahl der Erkrankten zukünftig aufgrund des demographischen Wandels alle 20 Jahre verdoppeln. Bis 2050 wird die Zahl der Demenzkranken auf über 150 Millionen steigen; dies entspricht der kompletten Bevölkerung Russlands [1].

Bei allen neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. bei den häufigsten, der Alzheimer-Demenz (AD) oder des Morbus Parkinson, gehen Nervenzellen fortwährend zugrunde. Die Ursache dafür ist bis heute noch nicht gänzlich bekannt. Anfangs kann der Verlust der Nervenzellen kompensiert werden, sodass die Erkrankten zu Beginn keine Symptome aufweisen. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es jedoch unaufhaltsam zu einem zunehmenden Abbau kognitiver Fähigkeiten bis zum Verlust der Selbstständigkeit. Aufgrund der milden Symptomatik zu Beginn werden Demenzerkrankungen oft erst in einem späten Stadium der Erkrankung diagnostiziert, wenn der neurodegenerative Prozess bereits weit fortgeschritten ist.

Die zunehmende kognitive Beeinträchtigung geht einher mit dem Verlust an emotionalen und körperlichen Kompetenzen; auch Gangstörungen nehmen zu und infolgedessen auch das Sturzrisiko [2]. Dies korreliert mit einer vermehrten stationären Behandlung Demenzkranker [3]. Durch eine Hospitalisation verschlechtern sich wiederum die Symptome der Demenz [4].

Die Erkrankung mit all ihren Facetten und Komplikationen ist nicht nur eine große Belastung für die Patienten; auch pflegende Angehörige und Krankenhäuser stehen vor wachsenden Herausforderungen. Demenzen sind folglich im Begriff, zu einer der bedeutendsten globalen, sozialen, ökonomischen und gesundheitlichen Krisen des 21. Jahrhunderts zu werden.

Bis dato existiert keine kurative Therapie für eine Demenz; mit symptomatischen medikamentösen Therapien und psychosozialen Therapieansätzen kann lediglich das Voranschreiten einer Demenz verzögert werden.

Vor dem Hintergrund, dass zur Zeit nur die Hälfte aller Demenzen im Frühstadium erkannt werden, sind Prävention und Früherkennung von besonderem Interesse, um dem Krankheitsprogress entgegenzuwirken [5].

Leider gibt es bisher noch wenige valide Früherkennungstests, die auch beim Hausarzt durchgeführt werden könnten. Frühdiagnose-Instrumente wie Bildgebungen oder Liquoruntersuchungen sind invasiv, teuer und aufwendig. Optimal für die Zukunft sind Testverfahren, die sowohl einfach und ökonomisch als auch sensitiv und spezifisch sind.

Die Studie TREND untersucht als Langzeitstudie Risikofaktoren und Symptome neurodegenerativer Erkrankungen von Beginn an mit dem Ziel, neue Erkenntnisse insbesondere in der Frühdiagnostik zu erlangen. Die Erfassung von Gangunregelmäßigkeiten stellt dabei einen Ansatz dar, der in Zukunft dazu beitragen kann, die Diagnose Demenz frühzeitig zu sichern [6].

Diese Arbeit zielt darauf ab, Gangveränderungen als möglichen Prädiktor kognitiver Beeinträchtigungen an einer großen Kohorte im Längsschnitt zu untersuchen.

Auch meine Großmutter leidet seit vielen Jahren an einer Demenz, die unaufhaltsam voranschreitet und erst spät erkannt wurde. Aufgrund der Häufigkeit und Tragweite dieser Erkrankung ist es mir ein besonderes persönliches Anliegen, in dieses Forschungsgebiet einzutauchen.

2 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Kognitive Beeinträchtigung

Bei allen Individuen werden ab einem gewissen Alter sowohl die körperliche als auch die geistige Leistungsfähigkeit geringer. Diese Altersgrenze ist individuell verschieden. Auffassung, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Merkfähigkeit, Handlungsplanung und geistige Flexibilität nehmen schleichend ab und es kann zu Wesensänderungen kommen [7]. Dabei schreitet die physiologische, gutartige Altersvergesslichkeit nicht voran. Davon abzugrenzen sind Demenzerkrankungen und die leichte kognitive Beeinträchtigung.

Die leichte kognitive Beeinträchtigung ist in der Wissenschaft besser bekannt unter dem englischen Begriff Mild Cognitive Impairment (MCI).

2.1.1 Mild Cognitive Impairment (MCI)

Die MCI ist eine subjektive und objektivierbare Leistungseinschränkung, die eine oder mehrere kognitive Domänen betrifft. Sie geht mit einem erhöhten Risiko für eine spätere Demenzerkrankung einher. Dabei ist per definitionem nach Petersen und Kollegen die Bewältigung der Alltagsaktivitäten nicht oder allenfalls minimal beeinträchtigt. Die kognitiven Defizite werden auch von Außenstehenden als solche wahrgenommen und überschreiten die Symptome eines physiologischen altersbedingten Abbaus. Kriterien einer Demenz werden hingegen nicht erfüllt. Die MCI beschreibt somit einen Übergangszustand auf dem Weg zur Demenz; allerdings sind auch Stagnation oder Rückbildung möglich [8, 9].

Dabei können verschiedene Funktionsbereiche betroffen sein, wodurch zwischen zwei Subformen unterschieden wird. Bei der sog. amnestischen MCI (aMCI) überwiegen Gedächtnisbeschwerden, die sowohl subjektiv als auch objektiv erfassbar sind. Andere kognitive Bereiche außerhalb des Gedächtnisses wie z.B. die Sprache und visuell-räumliche Fähigkeiten bleiben jedoch ebenso erhalten wie die funktionellen Aktivitäten [10]. Im Gegensatz dazu liegen bei einer nicht-amnestischen MCI (naMCI) keine Gedächtnisdefizite vor, sondern kognitive

Defizite in anderen Domänen wie z.B. der Exekutivfunktion (EF) oder der Sprache [11]. Angaben zur Prävalenz der MCI in der allgemeinen Bevölkerung variieren zwischen 5 und 36,7%; nach Inklusion aller Kriterien kann von einer ca. 5,9%-igen Prävalenz ausgegangen werden [12].

Die Konversionsrate von MCI zu einer manifesten Demenz, insbesondere zu einer AD, ist abhängig vom Untersuchungssetting und von der MCI-Subform. Die Studienlage legt nahe, dass 10 bis 20% aller nachgewiesenen MCIs jährlich in eine Demenz übergehen [13]. In einer Studie mit amnestischem MCI-Kollektiv von Schmidtke und Kollegen liegt das Risiko einer Konversion in eine AD sogar bei 30% jährlich, sodass davon ausgegangen wird, dass insbesondere aMCI-Patienten später eine AD entwickeln [14]. Beeinträchtigungen einer kognitiven Domäne im Sinne einer MCI können dabei häufig schon bis zu zehn Jahre vor Diagnosestellung einer Demenz beobachtet werden [15].

Schnell durchführbare neuropsychologische Testverfahren, die Kurzzeitgedächtnis und Aufmerksamkeit bewerten, eignen sich im Praxisalltag gut zur Basisdiagnostik einer MCI [16]. Da der Übergang zur leichten Demenz fließend ist, ist eine Abgrenzung zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern schwierig. Eine Differenzierung zwischen Gesunden, Patienten mit MCI und Patienten mit beginnender AD gelingt beispielsweise mit der ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP [17]. Prädiktiv für das Fortschreiten einer MCI sind neben dem Ausmaß der kognitiven Einschränkung auch spezifische Ergebnisse der Liquordiagnostik und Bildgebung [18]. Schlussendlich muss die MCI aber noch immer, wie auch die Demenz, durch Zusammenschau aller Befunde diagnostiziert werden und ist eine klinische Diagnose [10].

Insgesamt bedürfen Patienten mit einer MCI aufgrund des erhöhten Risikos für Demenzen im weiteren Verlauf vermehrter Aufmerksamkeit. Die Heterogenität der MCI und die daraus resultierende Herausforderung an die Diagnostik erfordert die zeitnahe Identifikation geeigneter und zuverlässiger Früherkennungsverfahren. Obwohl kognitive Beeinträchtigungen Haupt-

charakteristika einer MCI sind, werden in der Literatur auch motorische Dysfunktionen wie Gangveränderungen beschrieben [19]. Erste Studien konnten zeigen, dass Gangveränderungen statistisch signifikant assoziiert sind mit einer Progression der MCI in eine Demenz [20, 21].

2.1.2 Demenzerkrankungen

Der Begriff „Demenz“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet so viel wie „ohne Verstand“. Demenz ist ein syndromaler Begriff für objektiv nachweisbare erworbene Beeinträchtigungen, die durch verschiedene Pathomechanismen Denken, Gedächtnis, Urteilsvermögen, Verhalten und Emotionen beeinflussen. Nach einer gewissen individuell unterschiedlichen Zeit sind Erkrankte nicht mehr zur selbstständigen Versorgung in der Lage. Im Endstadium besteht vollkommene Pflegebedürftigkeit [22, 23].

Man geht davon aus, dass in Deutschland gegenwärtig ca. 1,6 Millionen Menschen unter einer Demenzerkrankung leiden und ca. 250.000 jährlich neu an einer Demenz erkranken. Schätzungen zufolge sind in der westlichen Welt rund 10% der über 65-Jährigen und 30-40% der über 80-Jährigen durch eine demenzielle Erkrankung in ihrer Lebensführung eingeschränkt [1].

Betrachtet man die demographischen Veränderungen und Tendenzen, werden diese Zahlen in Zukunft weiter steigen. Zu beachten ist, dass die Rate an Neuerkrankungen nicht wie erwartet steigt, sondern um bis zu 30% sinkt. Die Krankheitsdauer der einzelnen Patienten jedoch nimmt durch eine höhere Lebenserwartung zu, was zu einer steigenden Gesamttendenz führt [24]. Gründe für die tendenziell abnehmende Anzahl an Neuerkrankungen in der westlichen Welt sind u.a. eine bessere Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen und chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus [25].

Die Diagnose Demenz ist ein klinisches Syndrom, das sich aus dem Kontext der Symptome ergibt. Demenzen gehören nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation zu den „organischen psychischen Störungen“. Nach den ICD-10-Kriterien liegt eine Demenz vor, wenn

über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten höhere kortikale Funktionen gestört sind, die zu einer Beeinträchtigung der Alltagskompetenz führen [26]. Dazu zählen Störungen des Gedächtnisses wie Aufnahme- und Wiedergabeprobleme neuer Informationen sowie Verlust früher erlernter Inhalte, Störungen des Denkvermögens wie beeinträchtigte Informationsverarbeitung, verminderter Ideenfluss, Orientierungsverlust und gestörte Urteilsfindung.

In den DSM V-Kriterien (Klassifikationssystem der American Psychiatric Association) wurde der Begriff „Demenz“ durch die Diagnosegruppe „Neurokognitive Störungen“ ersetzt, die eine deutlich breitere Auslegung erlaubt [27]. „Neurokognitive Störungen“ sind hier definiert als Einbußen in den Bereichen Aufmerksamkeit, EF, Sprache, Gedächtnis, perzeptuell-motorische Fähigkeiten oder soziale Kognition, wobei schon Einbußen in einer der o.g. Domänen zur Diagnose einer „neurokognitiven Störungen“ führt. Ein später Erkrankungsbeginn, schwere Symptome und viele Begleiterkrankungen gehen dabei mit einer schlechten Prognose einher [28].

Die Syndromdiagnose Demenz kann durch viele Erkrankungen verursacht werden, die differenziert betrachtet werden müssen, um eine fundierte Aussage über Verlauf und Therapie treffen zu können. Zunächst kann anhand der Ätiologie zwischen primären und sekundären Demenzsyndromen differenziert werden.

Sekundäre Demenzsyndrome sind Folgen organischer Ursachen und nicht primär von zerebraler Ätiologie. Sie können z.B. durch eine zugrundeliegende Infektion wie Borreliose oder HIV, durch eine intrakranielle Raumforderung oder durch eine metabolische Störung wie Elektrolytentgleisungen bedingt sein. Die kognitiven Einschränkungen sind hierbei nach Therapie der Grunderkrankung potenziell reversibel; die Prävalenz sekundärer Demenzsyndrome liegt bei ca. 9% [29].

Primäre Demenzsyndrome hingegen sind von zerebraler Ätiologie, bedingt durch Neurodegeneration oder durch vaskuläre Störungen.

Neurodegeneration führt zu einem Absterben von Nervenzellen und dem Verlust von Nervenzellkontakten, was zu einer geistigen Verarmung eines Individuums führt. Abhängig von der jeweiligen Unterform sind unterschiedliche Teilbereiche

kortikaler Funktionen gestört [30]. Die aktuelle Therapie primärer Demenzsyndrome besteht aus symptomatischen medikamentösen Therapien und psychosozialen Therapieansätzen, die den degenerativen Prozess lediglich verlangsamen und Beschwerden lindern.

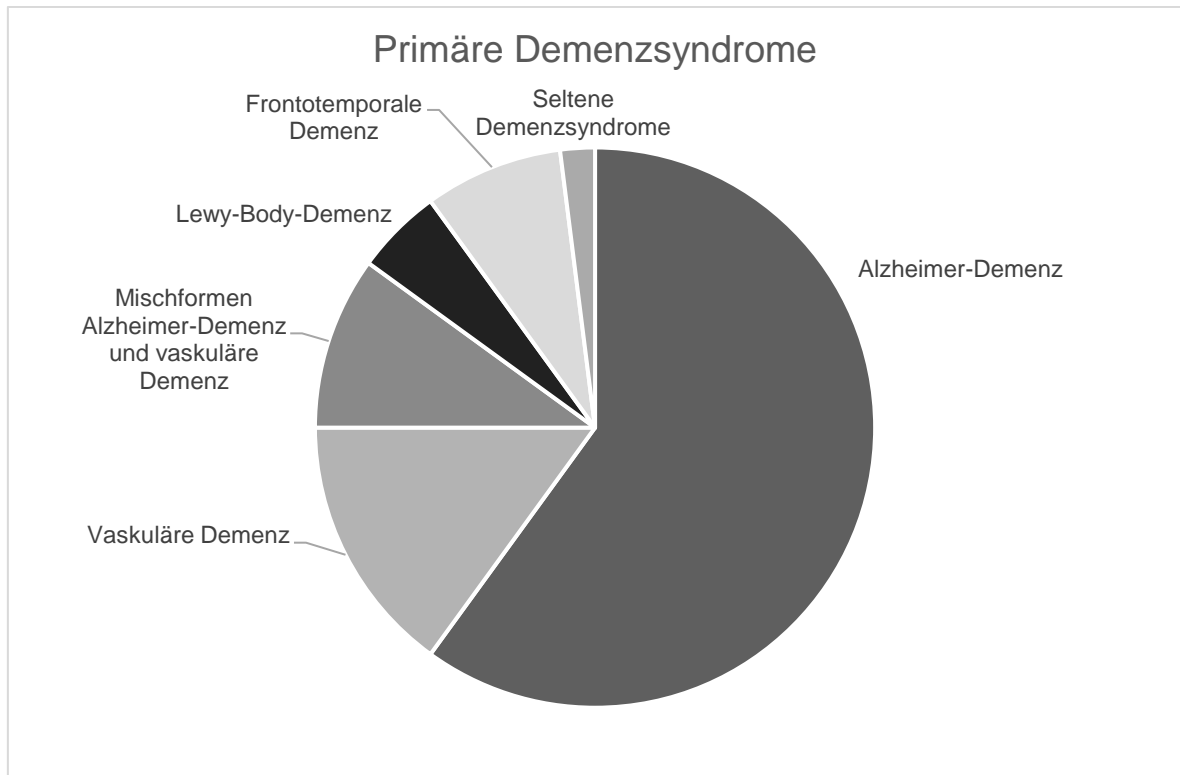


Abbildung 1: Primäre Demenzsyndrome [26, 31-34]

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (Alzheimer's disease, AD) macht etwa 60-70% aller Demenzen aus und ist somit die häufigste Demenzform, die im Folgenden nochmals genauer beleuchtet wird [32].

Die Lewy-Body-Demenz, bei der sich in der Hirnrinde in vielen Nervenzellen sog. Lewy-Körperchen auffinden lassen, und die frontotemporale Demenz sind wie die AD ebenfalls neurodegenerativ bedingt. Sie machen etwa 20% aller Demenzformen aus. Die Lewy-Body-Demenz ist v.a. durch Fluktuationen der kognitiven Leistung und Halluzinationen geprägt. Hinzu kommen extrapyramidale Störungen verbunden mit einer erhöhten Sturzneigung [33].

Die frontotemporale Demenz beginnt meist schon vor dem 60. Lebensjahr und kommt zunehmend häufiger vor; in 30-50% der Fälle wird ein familiäres Auftreten

beobachtet. Im Vordergrund stehen frühzeitige Persönlichkeitsstörungen und ein auffälliges Sozialverhalten, gefolgt von Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Sprache [34].

Vaskuläre Demenzen machen bis zu 15% aller Demenzerkrankungen aus und entstehen als Folge einer vaskulären Schädigung des Gehirns [31]. Zwischen der Schädigung, z.B. einem Apoplex, und der Entwicklung der Demenz muss ein plausibler zeitlicher Zusammenhang nachgewiesen werden können.

Viele ältere Patienten haben eine gemischte Pathologie aus neurodegenerativen und vaskulären Läsionen; diese Gruppe der Mischformen macht bis zu 20% aller Demenzerkrankungen aus [26].

Treten neben kognitiven Störungen weitere neurologische Störungen auf, muss an andere neurodegenerative Erkrankungen gedacht werden, die mit Demenzsyndromen einhergehen, wie z.B. an die Demenz bei Parkinson-Syndromen oder bei der Huntington-Krankheit.

Alzheimer-Demenz (AD)

Die AD gilt mit 70% als die häufigste Ursache einer Demenz hierzulande [35]. Sie ist benannt nach ihrem Erstbeschreiber Alois Alzheimer, einem deutschen Pathologen, der 1906 bei einer 51-jährigen Patientin in Tübingen erstmals mikroskopisch kleinste Veränderungen des Gehirns beschrieb.

Diese Veränderungen, die Amyloidplaques und Neurofibrillen, charakterisieren die AD und gehen den ersten klinischen Symptomen vermutlich um zwei Jahrzehnte voraus. Neurofibrillen, auch Alzheimer-Fibrillen genannt, entstehen aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen, die sich in den Nervenzellen zusammenschließen und als Filamente ablagern. Amyloide Plaques bestehen hauptsächlich aus einem pathologisch abgespaltenen Amyloidprotein, dem sog. β -Amyloid-Peptid, das sich mit aktivierten Astrozyten, Synapsen und pathologisch veränderten Nervenzellfortsätzen zu harten, unauflösbaren Plaques zusammenlagert. Beide Prozesse sind mit Synapsenverlust und einem konsekutiven Absterben von Neuronen assoziiert. Auch alle bisher bekannten genetischen Mutationen, die zu einer AD führen, gehen mit einer gesteigerten Anreicherung von Amyloidablagerungen einher.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem siebten und achten Lebensjahrzehnt. Ab dem 60. Lebensjahr steigt die Prävalenz exponentiell an. Während zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr 1% aller Deutschen erkrankt ist, sind es bei den über 100-Jährigen zwischen 30 und 40% [36].

Man unterscheidet zwischen frühem und späterem Krankheitsbeginn. Ein früher Beginn vor dem 65. Lebensjahr ist meist mit einer vergleichsweise raschen Progredienz assoziiert. Auch die seltene familiäre Form der AD ist durch einen frühen Beginn gekennzeichnet.

Die AD zeichnet sich durch einen langen präklinischen Verlauf und einen schleichenden Beginn aus. In den frühen Krankheitsphasen wird die Demenz selten als solche erkannt. Patienten leiden unter allgemeiner Leistungsschwäche und dem Gefühl der Überforderung, oft auch in Kombination mit somatischen Symptomen wie Kopfschmerzen oder Schwindel [22, 23]. Erkrankte können v.a. zu Beginn depressive Züge annehmen, was die Diagnose erschwert.

Mit zunehmender Progression der Symptomatik wird der intellektuelle Abbau immer offensichtlicher. Das Erinnerungsvermögen ist gestört und der Überblick über sonst vertraute Aufgaben geht verloren. Urteilsvermögen und Orientierungssinn schwinden und Wortfindungsstörungen treten auf. Persönlichkeit, äußere Haltung und emotionale Reaktionen bleiben hingegen relativ lange erhalten. Die Reaktionen auf die Erkrankung von Seiten der Patienten sind verschieden und reichen von unangemessener Fröhlichkeit über fehlende Krankheitseinsicht bis hin zu Suizidalität. In den späten Krankheitsphasen können sich Patienten selbst wenige, einfache Wörter nicht mehr merken. Themenwechsel sind schwierig und Patienten perservieren oft stark, d.h. sie bleiben gedanklich bei einem Thema oder Wort hängen. Gegen Ende gehen Sprachproduktion, Sprachverständnis und Motorik verloren und es bleiben nur noch automatisierte Wiederholungen von immer gleichen Bewegungen oder Lauten. Die Betroffenen verlieren ihre Persönlichkeit und erkennen schließlich selbst engste Vertraute nicht mehr. Patienten sind in diesem Stadium vollständig auf pflegerische Fürsorge angewiesen.

Die Ursache der AD ist bis heute nicht gänzlich bekannt; am wahrscheinlichsten scheint ein multifaktorielles Geschehen mit genetischer Komponente. Der

wichtigste genetische Faktor für die AD ist das Apolipoprotein E epsilon 4 Allel (ApoE- ϵ 4), das bei ungefähr der Hälfte aller Demenzkranken nachgewiesen werden könnte, sofern dies in der klinischen Praxis regelmäßig untersucht werden würde [37]. Durch einen fortschreitenden Verlust an Nervenzellen schrumpft das Gehirn um bis zu 20%. Die Windungsfurchen an der Hirnoberfläche werden tiefer und die Liquorräume erweitern sich. Der progrediente Verlust an Hirnsubstanz findet v.a. frontal, temporoparietal, basal und hippocampal statt und zeigt sich im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung in der Bildgebung anfangs als Rindenatrophie, später auch als Markatrophie. Betroffen sind auch diverse Neurotransmittersysteme; zu Beginn imponiert insbesondere der Mangel an Acetylcholin.

2.1.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer demenziellen Erkrankung bei einer genetischen oder umweltbedingten Prädisposition, wobei zwischen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden wird.

Der größte nicht beeinflussbare Risikofaktor zur Entwicklung einer Demenz ist das zunehmende Lebensalter. Eine MCI tritt häufiger bei Männern auf [38, 39]. Von einer Demenz, insbesondere einer AD, sind allerdings Frauen häufiger betroffen [1, 26]; mögliche Gründe dafür sind die höhere Lebenserwartung von Frauen und eine geringere sog. kognitive Reserve der heutig erkrankten Generation, da früher oft weniger Wert auf die Bildung des Intellekts bei Mädchen und Frauen gelegt wurde. Je mehr kognitive Reserven, d.h. neuronale Verbindungen, zur Verfügung stehen, desto besser und länger können die Auswirkungen der Pathologie auf die klinische Ausprägung einer Demenz kompensiert werden [40, 41]. Allerdings schützt nach heutigem Kenntnisstand ein hoher Bildungsstand nicht vor der Entwicklung einer Demenz [42].

Ein weiterer nicht beeinflussbarer Risikofaktor, der mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einer Demenz verbunden ist, ist die Multimorbidität [43].

Bei der AD, der häufigsten Demenzform, sind auch familiäre Vorbelastungen und genetische Mutationen, wie z.B. die Trägerschaft des Apo-E- ϵ 4-Allels auf

Chromosom 19, Risikofaktoren für die Entwicklung einer AD. Heterozygote Träger dieser Genvariante erkranken dreimal so häufig an AD, homozygote Träger haben sogar ein achtfach erhöhtes Risiko an AD zu erkranken [44].

Davon abzugrenzen sind beeinflussbare Risikofaktoren. Dazu zählen kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen im mittleren Lebensalter wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas, Diabetes mellitus und Nikotinabusus [45]. Studien zeigen, dass eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche, soziale und geistige Aktivitäten zur allgemeinen Risikoreduktion einer demenziellen Erkrankung beitragen [46, 47]. Regelmäßiges körperliches Training fördert beispielsweise die Produktion des Wachstumsfaktors BDNF (brain-derived neurotrophic factor) in Muskulatur und im Motorkortex, der das Überleben von Nervenzellen sichert und Wachstum und Umbau von Nervenzellkontakten unterstützt [48, 49].

Demenzkranke sind u.a. aufgrund von bestehenden Komorbiditäten und Kommunikationsschwierigkeiten tendenziell häufiger von Multimedikation betroffen. Multimedikation geht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher; durch das Vermeiden unnötiger Medikation kann dieses Risiko zumindest minimiert werden [50, 51].

Weitere Risikofaktoren, die bereits mehrfach in Studien als solche identifiziert wurden, sind Schlafstörungen und Depressionen [52-54]. Dabei sind v.a. Depressionen in einem frühen Lebensalter und rezidivierende Depressionen mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert, während eine Depression in spätem Lebensalter auch ein Prodrom der Demenz darstellen kann [55]. Auch eine Hyposmie, d.h. eine verminderte Geruchswahrnehmung, die lange Zeit hauptsächlich als Risikofaktor für Morbus Parkinson beschrieben wurde, steht in engem Zusammenhang v.a. mit der Entwicklung einer MCI bzw. dem Übergang in eine AD [56], aber auch in Zusammenhang mit der Entwicklung weiterer primärer Demenzsyndrome [57]. Probanden mit Hyposmie haben nachweislich eine mehr als doppelt so schnelle Abnahme des episodischen Gedächtnisses und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wie Menschen ohne

Geruchsdefizite [58]. Derzeit stehen auch Mikroorganismen im Darm im Verdacht, bei der Entwicklung der AD eine Rolle zu spielen [59].

2.1.4 Prodromalmarker und Früherkennung

Demenzielle Erkrankungen werden meist erst in einem fortgeschrittenen neurodegenerativen Stadium erfasst, wenn der Beginn der Neurodegeneration schon einige Jahre zurück liegt. Grund dafür ist u.a. auch der komplexe und zeitaufwendige Prozess der Diagnosestellung, da mehrere Testergebnisse und Befunde zusammengeführt werden müssen.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine frühzeitige Diagnose die Behandlungsmöglichkeiten Betroffener verbessert und auch bessere Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Therapien bieten könnte, liegt der Fokus in der heutigen Zeit v.a. auf der Früherkennung.

Unspezifische Symptome prägen die prodromale oder präklinische Phase, die verschieden lang sein kann und oft von den Betroffenen selbst, den Angehörigen und auch von dem betreuenden medizinischen Personal nicht als solche erkannt wird. Auch die Stigmatisierung der Krankheit in der Gesellschaft mag mögliche Ursache für eine späte Diagnosestellung sein. Viele trauen sich nicht, mit ihrem Arzt zu sprechen, wenn sie erste Gedächtnislücken bei sich bemerken. Auch von Seiten der Ärzte wird dieses Thema aufgrund mangelnder therapeutischer Möglichkeiten und schlechter Prognose ungern angesprochen.

Mittlerweile ist eine Vielzahl an Prodromalmarkern bekannt. Eine verlässliche Aussage ob, wann und in welcher Ausprägung sich die kognitive Beeinträchtigung manifestieren wird, kann jedoch keiner der heute verfügbaren Marker in Aussicht stellen.

Zu den heute anerkannten Prodromalmarkern für Demenzen gehören Hyposmie, Depressionen, REM-Schlafstörungen, Abnormalitäten in Bildgebungen des Gehirns wie Volumenminderung oder Hyperechogenität der Substantia nigra und für die AD ApoE- ϵ 4-Allel Träger. Diese weisen jedoch nur eine geringe Spezifität auf, treten selten zusammen auf und keiner dieser Marker kann z.B. eine AD mit Sicherheit vorhersagen [60].

Erniedrigte Konzentrationen von β -Amyloid 1-42 und erhöhte Konzentrationen

von Gesamt-Tau und Phospho-Tau im Liquor haben eine Sensitivität und Spezifität von über 85% für das Vorliegen einer AD [61]. Die Verwendung von Biomarkern aus dem Liquor in Kombination mit beispielsweise fortschrittlicher molekularer Bildgebung, wie z.B. dem Nachweis positiver Amyloid- oder Tau-Tracer-Retentionen in der Positronen-Emissions-Tomographie [62], können zur verbesserten frühzeitigen Krankheitsidentifikation der AD beitragen. Allerdings eignen sich diese diagnostischen Hilfsmittel nicht für den Praxisalltag; sie sind teuer, aufwendig und nur in spezialisierten Zentren durchführbar.

Bis heute fehlen leicht und ubiquitär einsetzbare Marker, die weder kostspielig noch zeitaufwändig sind. Fokus vieler Studien ist daher die Identifikation validierter Biomarker, die sich durch hohe Sensitivität und Spezifität auszeichnen. Ein vielversprechendes mögliches Früherkennungsinstrument sind Gangbildveränderungen. Sie waren in den letzten Jahren Gegenstand vieler Studien und bilden auch den Schwerpunkt vorliegender Arbeit [6, 63, 64].

2.2 Gangvariabilitäten und Dual-Tasking

Gehen ist eine dynamische Bewegung, bei der die Beine abwechselnd symmetrisch voreinander gesetzt werden. Messungen von Schrittlänge, Schrittgeschwindigkeit, Symmetrie, Balance und die Bestimmung weiterer Gangparameter helfen, den Gang zu analysieren.

Lange Zeit wurde angenommen, dass das Gehen ein automatischer Bewegungsablauf ist, der von subkortikalen Zentren gesteuert wird und ohne zusätzliche kognitive Mehrarbeit abläuft [65]. Heute ist bekannt, dass die sichere Ausführung der Gangbewegung nur durch die komplexe Interaktion zwischen Sensorik, Motorik und kognitiven Funktionen wie Bewegungsplanung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Wahrnehmung möglich ist [66]. Das Zusammenspiel von automatisierten Prozessen und höheren kognitiven Leistungen ermöglicht durch dauerhafte Re-Evaluierung der internen und externen Umwelteinflüsse einen sicheren Bewegungsablauf, auch in anspruchsvoller Umgebung.

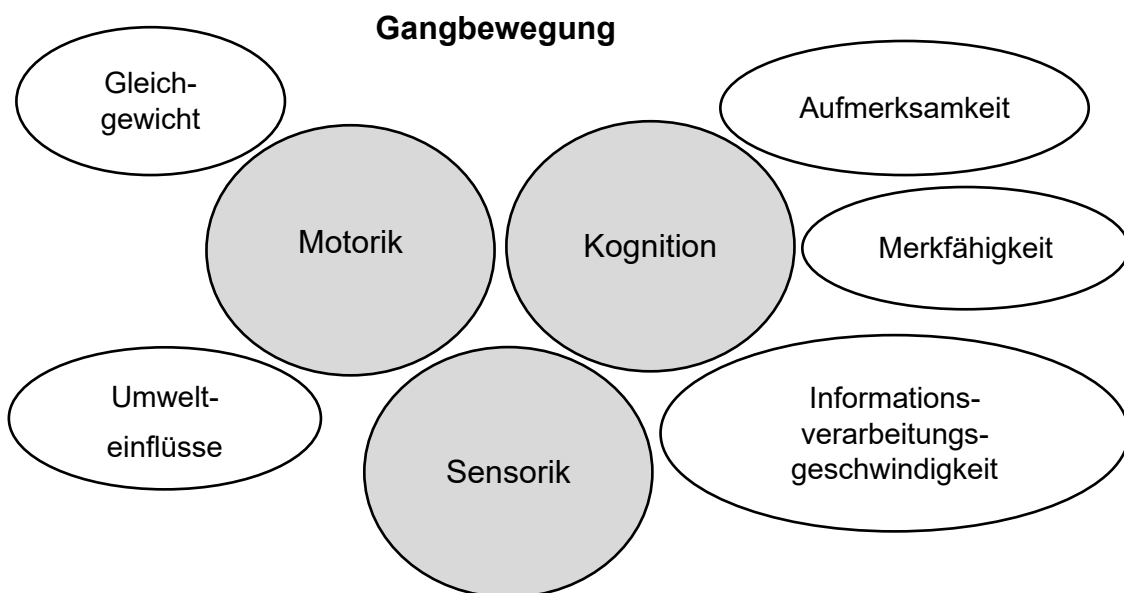


Abbildung 2: *Interaktionen während des Gehens*

2.2.1 Gangbildveränderungen

Die Messung von Gangparametern wird im klinischen Alltag gerne eingesetzt, um Motorik und auch Gesundheit im Allgemeinen zu bewerten [67]. Dabei ist die Ganggeschwindigkeit ein beliebter Parameter, der einfach mit einer Stoppuhr messbar ist und in m/s angegeben wird. Als klinisch relevant wird eine Änderung der Ganggeschwindigkeit um 0,1 m/s angesehen [68].

Zur genaueren Untersuchung von temporalen und räumlichen Gangparametern, wie der Gangvariabilität, müssen Ganganalysen mittels Sensoren durchgeführt werden [69]. Die Gangvariabilität beschreibt die Schritt-zu-Schritt-Veränderung im Gangmuster und gilt als Marker der kortikalen Gangkontrolle [66, 70]. Die Gangvariabilität ist - im Gegensatz zu anderen Gangparametern, wie z.B. zur Schrittlänge oder Gehgeschwindigkeit - nicht von physiologischen Alterungsprozessen betroffen und daher bei gesunden älteren Menschen ähnlich gering wie bei jungen Erwachsenen [71].

2.2.1.1 Gangbildveränderungen im Alter

Im Alter ändert sich auch bei gesunden Personen das Gangbild und die Ganggeschwindigkeit nimmt ab [72]. Ab dem 60. Lebensjahr nimmt die Ganggeschwindigkeit dabei etwa um ein Prozent pro Jahr ab [73]. In der Altersgruppe der über 60-Jährigen haben 15% Gangeinschränkungen, bei den über 85-Jährigen sind es 62% [74].

Gründe dafür sind Muskelgewebsschwund und die Abnahme sensorischer Funktionen und psychomotorischer Geschwindigkeit sowie der veränderte Umgang mit der Aufmerksamkeitsverteilung in fortgeschrittenem Alter [75, 76].

Die Veränderungen der Mobilität im Alter gehen einher mit einem erhöhten Risiko an Hospitalisationen, Komorbiditäten sowie dem konsekutiven Verlust an Lebensqualität und sind mit erhöhter Mortalität assoziiert [77].

Diese physiologischen Altersveränderungen müssen bei der Beurteilung einer Gangstörung von pathologischen Befunden abgegrenzt werden.

2.2.1.2 Gangbildveränderungen bei kognitiver Beeinträchtigung

Die schwedische Physiotherapeutin Lillemor Lundin-Ollson war eine der ersten, die vor über 20 Jahren unter dem Titel "stops walking when talking" den Zusammenhang von Motorik und Kognition untersuchte. Ihr war aufgefallen, dass Patienten, die zum Reden stehen blieben, ein signifikant erhöhtes Risiko an Stürzen aufwiesen [78]. Darauf folgten viele wissenschaftliche Arbeiten und die Erkenntnis, dass übermäßig reduzierte Ganggeschwindigkeiten schon frühzeitig Ausdruck kognitiver Abbauprozesse sind und auf ein erhöhtes Demenzrisiko hindeuten können [79, 80]. Dabei können zwischen ersten Anzeichen einer reduzierten Ganggeschwindigkeit und manifesten kognitiven Defiziten über zehn Jahre vergehen [64]. Auch erhöhte Gangvariabilitäten sind als pathologisch zu werten und können auf eine Demenzentwicklung innerhalb der nächsten Jahre hinweisen [81, 82].

Bei allen manifesten Demenzen sind Störungen von Gang und Balance gehäuft anzutreffen. Das Ausmaß der motorischen Defizite korreliert dabei mit der Schwere der Demenz und der Demenzform. Anfang der 80er Jahre wurden erstmalig bei Patienten mit AD Veränderungen von Gangparametern wie Schrittlängenvariabilität und eine Abnahme der Gehgeschwindigkeit beschrieben [83]. Als Ursache nahm man an, dass transkortikale Verbindungen, die die Voraussetzung für ein physiologisches Gehen sind, im Rahmen einer AD geschädigt werden. Spätere Untersuchungen beschrieben den Gang in frühen Stadien der AD als vorsichtig und langsam und bestätigten somit die Studienergebnisse aus den 80er Jahren [84, 85]. In späten Krankheitsstadien wird der Gang schlurfender, kleinschrittiger und zunehmend langsamer bis hin zur Gangapraxie. Während sich bei der AD Gangstörungen erst in späteren Stadien manifestieren, so zeigen sich bei der Gruppe der Nicht-AD Gangstörungen schon im Frühstadium und sind tendenziell häufiger anzutreffen als bei der AD [2].

Wie bereits erwähnt ist das Gehen keine automatisierte Bewegung, sondern erfordert eine gewisse kognitive Leistung, insbesondere im Alter [66]. Montero-

Odasso und Kollegen regten 2012 an, Untersuchungen zu kognitiver Beeinträchtigung und Untersuchungen zu Einschränkungen im Gang zu vereinen, da diese unzweifelhaft miteinander in Verbindungen stehen [64]. Verghese und Kollegen untersuchten 2014 in einer Mehrländerstudie 26.802 nicht-demente, ältere Probanden im Hinblick auf die Prävalenz des sog. motorisch-kognitiven Risikosyndroms (MCR) und der Frage nach einer demenziellen Entwicklung. MCR-Kriterien wurden mit einfachen Fragen zu kognitiven Beschwerden ohne neuropsychologische Testverfahren und mit einer einfachen Zeitmessung des Gangs erfasst und es ergab sich eine gepoolte MCR-Prävalenz in der Kohorte von 9,7%. Sie wiesen nach, dass das MCR mit einem zweifach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung assoziiert war und somit ein stärkerer Prädiktor für kognitive Beeinträchtigungen darstellte als die Komponenten kognitive Beschwerden oder langsamer Gang einzeln [86].

Mittlerweile ist bekannt, dass auf kognitiver Ebene insbesondere Einschränkungen in der Exekutivfunktion (EF) Auswirkungen auf die Motorik haben [87]. Neuere Studien konzentrierten sich daher zunehmend auf den Einfluss von exekutiven Funktionen auf den Gang [70]. Klinisch objektivierbar sind der Einfluss der EF auf den Gang und die kognitive Komponente des Gangs durch die simultane Ausführung zweier Aufgaben in einer sog. Dual-Task (DT)-Situation, da sich in einer derartig aufmerksamkeitsfordernden Situation das Gangbild ändert [88]. Dies wird im Folgenden nochmals ausführlicher beleuchtet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Gangbildveränderungen und damit einhergehendes Sturzrisiko und Störungen der EF bei kognitiven Beeinträchtigungen kausal eng miteinander verbunden sind [89].

Werden solche Gangunregelmäßigkeiten frühzeitig erkannt, können zum einen rechtzeitig Maßnahmen zur Sturzreduktion und zur Erhaltung der kognitiven und motorischen Fitness im Alter getroffen werden, zum anderen kann frühzeitig ein möglicher Zusammenhang mit bestehenden oder zukünftigen kognitiven Beeinträchtigungen untersucht werden.

2.2.2 Einfluss der Exekutivfunktion (EF)

Für den Begriff „Exekutivfunktion“ (EF) existiert bisher keine eindeutige, allgemein akzeptierte Definition. Unter dem Begriff werden verschiedene kognitive Fähigkeiten subsummiert, die uns helfen, zielgerichtete Aktivitäten zu planen, den Ablauf komplexer motorischer Handlungen zu kontrollieren und Aufmerksamkeitsressourcen zwischen mehreren simultanen Aktivitäten zu koordinieren. Sowohl kognitive Flexibilität als auch Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit werden zu den EF gezählt. Zusammengefasst sind EF somit entscheidend für die Gestaltung des Alltags, da sie viele alltägliche kognitive Prozesse wie auch den Gang steuern [90].

Die EF hat ihren Sitz vermutlich im präfrontalen Kortex und angrenzenden Arealen [91]. Im Alter kann es physiologisch zu Einbußen der EF kommen [92], die abhängig von Geschlecht und Trainingszustand sind [93]. Im Großen und Ganzen geht man bei gesunden Alten allerdings nicht von einer Dysfunktion der EF aus [70].; bei Dementen hingegen sind Verluste der Exekutivleistungen oft nachweisbar [94]. Nachweisen lassen sich Einbußen der EF durch kognitive Testungen oder Bildgebungen [95].

Störungen der Exekutivleistungen gehen mit typischen Beeinträchtigungen im Gang wie reduzierter Geschwindigkeit oder erhöhter Gangvariabilität einher. Auch das Sturzrisiko steigt, da nicht mehr angemessen wahrgenommen und situationsgerecht priorisiert werden kann [87]. Heutzutage ist allgemein anerkannt, dass die Performance in DT-Situationen eng mit der EF korreliert [70, 90], da in derartig anspruchsvollen Situationen ausreichend kognitive Flexibilität, d.h. Exekutivleistung, benötigt wird [96]. Mit Hilfe dieser wird entschieden, welche Aufgabe zu priorisieren ist.

Dieser enge Zusammenhang von EF, DT-Paradigmen und demenziellen Erkrankungen bietet weitere Möglichkeiten hinsichtlich der Fragestellung, ob DT-Paradigmen in Zukunft zur frühen Diagnosestellung beitragen können [6].

2.2.3 Dual-Tasking (DT)

Dual-Tasking (DT) bezeichnet die Durchführung zweier verschiedener Aufgaben zur gleichen Zeit. Die Bewältigung solcher Doppelaufgaben muss im Alltag häufig erfolgen; z.B. beim Gehen oder Autofahren, wenn mental gleichzeitig noch visuelle und auditive Sinneseindrücke verarbeitet werden müssen.

Eine neuropsychologische Methode, um DT zu testen, wird durch das DT-Paradigma beschrieben. Dabei müssen Probanden zwei Aufgaben gleichzeitig lösen. Werden beide oder eine Aufgabe bei gemeinsamer Ausführung schlechter bewältigt, interferiert die Informationsverarbeitung, da auf dieselben Hirnareale zugegriffen wird. Dabei ändert sich abhängig von der jeweiligen Priorisierung in ebendiesem Moment die Leistung einer der beiden Aufgaben oder die Leistung beider Aufgaben [70]. Das DT-Paradigma ist somit ein Test mit geteilter Aufmerksamkeit, mit dessen Hilfe sich der Zusammenhang von Kognition und Motorik analysieren lässt [63].

Wie stark sich die Leistung der Aufgaben ändert, ist abhängig von der Ähnlichkeit der gleichzeitig auszuführenden Aufgaben, der Schwierigkeit der Aufgaben, der vorhandenen Übung und Ressourcen der Versuchsperson. Zudem werden individuell Prioritäten gesetzt, die u.a. abhängig vom Alter [97] und von der Komplexität des Gangbildes [98] sind. Da individuell unterschiedliche Voraussetzungen hinsichtlich körperlicher Fitness und Ausbildungsstand gegeben sind, bedeutet dies, dass individuell verschiedene Anforderungsniveaus in DT-Situationen notwendig sind, um möglichst frühzeitig beginnende Defizite bei älteren Menschen zu demaskieren [99].

Es existieren mehrere Möglichkeiten, das DT-Paradigma im klinischen Umfeld zu testen. Dabei wird Gehen gerne mit einer "non-walking-task" kombiniert.

Ein verbreiteter Test ist beispielsweise das Rückwärtsrechnen während parallel gegangen wird. Dieser Test kombiniert eine motorische und eine kognitive Aufgabe und wird auch im Rahmen der TREND-Studie regelmäßig durchgeführt. Als Resultat zeigen sich z.B. eine verlangsamte Ganggeschwindigkeit und eine Zunahme der Gangvariabilität. Auch Yogev und Kollegen beschrieben in ihren Studienergebnissen, dass Veränderungen im Gang dann sichtbar werden, wenn die zweite Aufgabe ein bestimmtes Maß an Aufmerksamkeit beansprucht [70].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass kognitiv herausfordernde DT-Situationen Gangdefizite aufdecken können und Aufschluss geben über Aufmerksamkeitsverteilung und Rolle der exekutiven Funktion in einer komplexen kognitiven Situation.

Mithilfe der Dual-Task-Kosten (DTC) kann das DT-Paradigma objektiviert werden. Sie erfassen die Qualität der Aufgabenausführung, sobald zu einer Aufgabe eine zweite hinzukommt und liefern somit einen relativen Wert der Leistungsänderung. Für eine Beurteilung und einen Vergleich der Leistungen sind die Bestandteile der DT-Aufgaben zuvor auch im Single-Tasking (ST), d.h. in der alleinigen Ausführung, zu ermitteln. Steigende DTC sind hierbei hinweisgebend auf eine Interferenz der Aufgaben und einen Leistungsverlust. Dabei sprechen relativ größere DTC einer Aufgabe für eine Priorisierung der anderen Aufgabe [100]. Genaueres zur Ermittlung und Berechnung der DTC wird an späterer Stelle in Kapitel 4.5.3 erläutert.

2.2.3.1 Erklärungsmodelle des DT-Effekts

Es gibt unterschiedliche Ansätze, den DT-Effekt zu erklären. Die bedeutendsten Erklärungsmodelle sind die Flaschenhalstheorie und die Kapazitätstheorie. Die Flaschenhalstheorie, besser bekannt als "bottleneck"-Theorie, besagt, dass die Ausführung zweier Aufgaben zur selben Zeit einer fortlaufenden Verarbeitung beider Aufgaben bedarf [101]. Es kommt zu einer DT-Interferenz, wenn beide Aufgaben gleichzeitig um die gleiche Verarbeitungsressource konkurrieren. Soll eine Aufgabe gut ausgeführt werden, wird die Informationsverarbeitung der anderen zeitweise unterbrochen und es kommt somit zu einer schlechteren Ausführung dieser. Die Kapazitätstheorie, besser bekannt als "capacity-sharing"-Theorie, beschreibt die Informationsverarbeitung als Ressource [102]. Jede Aufgabe benötigt einen Teil der zur Verfügung stehenden Gesamtkapazität, die von Person zu Person unterschiedlich groß ist. Bei gleichzeitiger Ausführung mehrerer Aufgaben wird die Kapazität der Ressource knapp. Resultat dieser DT-Interferenz ist, dass eine Aufgabe oder beide Aufgaben schlechter ausgeführt werden. Eine weitere Theorie, das sog. "multiple resource"-Modell, besagt, dass die Prozessverarbeitung auf mehreren kognitiven Ressourcen basiert und es zu

DT-Interferenzen kommt, sobald gleiche Ressourcen beansprucht werden. Konträr dazu steht die "cross-talk"-Theorie, wonach es bei Nutzung gleicher neuronaler Ressourcen im DT nicht zu Defiziten kommt [70].

2.2.3.2 DT im Alter und bei kognitiver Beeinträchtigung

Die Gründe für individuell unterschiedliche Ergebnisse bei DT-Aufgaben sind vielfältig. Zum einen ist die individuelle Gesamtkapazität entscheidend, zum anderen aber auch die Motivation und Konzentration zum Zeitpunkt der dualen Informationsverarbeitung. Schon seit Ende der 80er ist bekannt, dass ältere Menschen größere Probleme bei der Aufmerksamkeitsteilung haben [103]. Pathophysiologisch lässt sich dies mit einem physiologischen Schwund an präfrontalen Hirnarealen im Alter erklären, die zuständig sind für Aufmerksamkeitsverteilung.

Gesunde junge Menschen zeigen in DT-Situationen eine Priorisierung des Gehens und Gleichgewichts, da diese Aufgabe für das Überleben wichtig ist. Diese sog. "posture-first" Strategie dient der Stabilität und minimiert so das Sturzrisiko [104]. Das physiologische Streben nach einer stabilen Körperhaltung und Balance rückt jedoch paradoxerweise bei älteren Menschen und insbesondere bei kognitiv Beeinträchtigten zu Gunsten der kognitiven Aufgabe in den Hintergrund; dies wird auch als "posture-second"-Strategie bezeichnet und ist vermutlich mitursächlich für das bekannte erhöhte Sturzrisiko dieser Generation [105].

Bei Vorliegen einer neurodegenerativen Erkrankung wie der AD oder dem Morbus Parkinson sind Defizite in der Durchführung von DT-Aufgaben noch stärker ausgeprägt und werden bereits im Frühstadium beschrieben [106]. Eine Extremvariante des DT-Paradigmas ist bei ausgeprägter Demenz zu beobachten: Sobald eine zweite kognitive Aufgabe hinzukommt, wird die motorische Aufgabe komplett abgebrochen ("stops walking when talking") [78].

2.2.4 Gangveränderungen unter DT-Konditionen als Prädiktor demenzieller Entwicklung

Die Auswirkung von DT-Situationen auf den Gang ist Gegenstand vieler Studien und bis heute nicht ganz geklärt. Fest steht, dass sich das Gangmuster unabhängig von Alter oder neurodegenerativer Erkrankung unter DT-Konditionen ändert, was sich insbesondere durch eine Reduktion der Ganggeschwindigkeit widerspiegelt. Die Adaption an komplizierte Gangsituationen durch Änderung z.B. der Geschwindigkeit beim Transportieren einer Kaffeetasse ist in gewissem Maße sinnvoll. Übermäßig erhöhte Gangvariabilitäten und stark reduzierte Ganggeschwindigkeiten in derartigen Situationen können jedoch auf verminderte kortikale Reserven und somit auf eine demenzielle Erkrankung hindeuten [107]. Dabei hängen die Gehirnareale, die für die Kontrolle beim Gehen zuständig sind, mit den Netzwerken der Exekutivfunktion (EF) zusammen [108].

Einer Ganganalyse mit einem DT-Testparadigma kommt dabei eine immer wichtigere Rolle zu in der Identifizierung früher Gangdefizite und somit eines erhöhten Demenzrisikos oder Sturzrisikos.

Noch nicht endgültig geklärt ist dabei die Frage, ob eine reduzierte Ganggeschwindigkeit Folge einer Reduzierung der EF oder der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist oder umgekehrt. Auch hinsichtlich der Frage nach der besten Testmethode für DT (Art der zusätzlichen Aufgabe, Auswahl der getesteten Gangparameter und des Aufmerksamkeitsmodus) steht die Identifizierung zum aktuellen Zeitpunkt noch aus.

Insgesamt kann aber festgehalten werden, dass die einfache Messung der Ganggeschwindigkeit in Kombination mit einer kognitiven Aufgabe ein potenzieller Marker zur Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen ist und im klinischen Alltag einfach realisierbar wäre. Dies könnte in Zukunft bei ubiquitärem Einsatz dazu beitragen, Alternde mit einem erhöhten Risiko möglichst frühzeitig zu erkennen, um rechtzeitig agieren zu können [109].

3 Ziele der Arbeit und Fragestellung

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die frühzeitige Erkennung einer demenziellen Entwicklung von besonderer Bedeutung für den Krankheitsverlauf ist, da neuroprotektive Therapien dann am effektivsten sind, wenn neurodegenerative Prozesse noch nicht fortgeschritten sind [110]. Pathologische Prozesse beginnen allerdings lange, bevor sich erste Symptome einer Demenz zeigen [111]. Um einem Fortschreiten der Erkrankung mit geeigneten Therapien somit möglichst lange Zeit entgegenzuwirken, ist eine frühe Diagnosestellung essenziell. Dafür ist es hilfreich, möglichst mehrere unabhängige Marker als verlässliche Prädiktoren einer kognitiven Beeinträchtigung zu identifizieren.

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass neben bekannten nichtmotorischen Prodromalmarkern für eine demenzielle Entwicklung auch Gangbildveränderungen im Alter mit kognitiven Einschränkungen assoziiert sind [88]. Gangbildveränderungen können in kognitiv anspruchsvollen Situationen, wie z.B. unter DT-Konditionen, besonders gut demaskiert werden. Die Testung von veränderten Gangparametern ist risikoarm, unkompliziert und kostengünstig und könnte daher gut im klinischen Alltag als zusätzliches Screeninginstrument für kognitive Beeinträchtigungen eingesetzt werden.

Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung und Identifikation von veränderten Gangparametern unter DT-Konditionen im Hinblick auf spätere kognitive Beeinträchtigungen und somit die Evaluation eines weiteren potenziellen Prodromalmarkers. Dazu werden Gangparameter des Kollektivs der TREND-Studie erstmalig im Längsschnitt über mehrere Folgeuntersuchungen hinweg betrachtet. Die Entwicklung der Gangbildveränderungen kann dadurch über Jahre evaluiert werden.

Für die Identifikation als mögliche Prodromalmarker für spätere kognitive Beeinträchtigungen wird die Kohorte anhand ihrer kognitiven Leistung im Δ -Trail Making Test (Δ TMT) eingeteilt. Die kognitive Flexibilität, welche mittels des Δ TMT erfassbar ist, ist Teil der Exekutivfunktion (EF) und steht in engem Zusammenhang sowohl mit Gangbildveränderungen als auch mit kognitiven

Einbußen. In der hier vorgestellten Analyse dienten die Δ TMT-Werte der Probanden als Hinweise für kognitive Beeinträchtigungen. Je höher der individuelle Δ TMT-Wert, desto schwächer ist die kognitive Flexibilität und desto größer sind mögliche kognitive Beeinträchtigungen. Die Stärke der kognitiven Flexibilität, getestet durch den Δ TMT zum 3. Follow-Up (3.FU) und somit zum aktuellsten Messzeitpunkt der Analyse, unterteilt das Kollektiv in drei Gruppen. Dabei werden die zum Analysezeitpunkt aktuellsten Werte der kognitiven Flexibilität für die Gruppeneinteilung genutzt, um Werte der Ganggeschwindigkeit aus allen vorausgegangenen Messzeitpunkten innerhalb der Gruppen und zwischen den Gruppen zu beurteilen. Zuerst werden die Ergebnisse der Gangmessungen im Single-Tasking (ST) und im Dual-Tasking (DT) aller Untersuchungszeitpunkte seit Start der TREND-Studie zwischen den drei Gruppen verglichen. Im Anschluss erfolgt ein Vergleich der Dual-Task-Kosten (DTC) zwischen den Gruppen. DTC beschreiben die Leistungsänderungen unter DT-Bedingungen im Vergleich zu ST-Bedingungen unabhängig von den Einzelleistungen. Hierdurch ist es möglich, die Gangbildveränderungen unter DT-Bedingungen im Längsschnitt ausführlich zu beurteilen und im Bezug zu den kognitiven Leistungen der Gegenwart zu analysieren. So kann im Rückschluss festgestellt werden, ob einer kognitiven Beeinträchtigung Gangbildveränderungen in kognitiv anspruchsvollen Situationen voraus gehen. Die Hypothesen der Untersuchung sind die folgenden:

1. *Die Gruppen unterschiedlicher kognitiver Flexibilität unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Ergebnisse weiterer kognitiver Messungen, wie der CERAD-Gesamtsumme und des Mini-Mental-Status-Tests (MMST). Der Δ -Trail Making Test (Δ TMT) als Instrument zur Erfassung der kognitiven Flexibilität bzw. Exekutivfunktion (EF) kann somit auch Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen liefern, die mit Ergebnissen etablierter neuropsychologischer Testverfahren übereinstimmen.*

Da mittlerweile allgemein anerkannt ist, dass die EF und somit die kognitive Flexibilität bei Patienten mit AD und mit aMCI sehr früh betroffen sind [112, 113] und dass der Δ TMT diese Veränderungen sensibel erkennt und wiedergibt [114],

gehen auch wir davon aus, dass sich dies in der TREND-Kohorte zeigt.

Um die Gruppen in der weiteren Analyse ohne Störfaktoren unter gleichen Bedingungen miteinander vergleichen zu können, werden wir zudem die Gruppen zunächst hinsichtlich demographischer Charakteristika und klinischer Merkmale untersuchen.

2. *Nichtmotorische und motorische Single- und motorische Dual-Task-Aufgaben unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Ausführungsgeschwindigkeit zwischen Probanden schlechter und Probanden guter kognitiver Flexibilität zu allen analysierten Untersuchungszeitpunkten von der Baseline-Untersuchung (BL) bis zur 3. Follow-Up-Untersuchung (3.FU).*

Auffälligkeiten im Gang, wie eine reduzierte Geschwindigkeit im ST und auch im DT, werden immer häufiger schon in frühen Stadien der Demenz beobachtet und könnten in Zukunft weltweit als weiteres Diagnosemittel der Demenz dienen [115].

3. *Leistungsänderungen im Rahmen der Dual-Task-Aufgaben (die Dual-Task-Kosten, DTC) deuten auf spätere kognitive Beeinträchtigungen hin. Probanden mit schlechter kognitiver Flexibilität zum 3. Follow-Up (3.FU) und somit einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung zeigen bereits in den vorausgegangenen Untersuchungen Unterschiede hinsichtlich der Gangparameter im ST, im DT und auch in den DTC.*

Gangvariabilitäten unter DT-Konditionen sind in der Literatur, wie schon unter Hypothese 2 beschrieben, mit einem Verlust kognitiver Leistungen assoziiert. DTC sind eine geeignete und einfache Möglichkeit, um Gangvariabilitäten zu detektieren [20].

4. *Bei Konvertierten zu einer Demenz, d.h. bei Probanden mit mittlerweile manifester Demenz, deuteten sich erhöhte DTC schon bei Aufnahme in die TREND-Studie und somit Jahre vor Diagnosestellung der Demenz an.*

4 Material und Methoden

4.1 Allgemeines zur TREND-Studie

Bei der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration) handelt es sich um eine prospektive klinische Langzeitstudie zur Identifikation von Frühzeichen und Risikofaktoren neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere der AD und des Morbus Parkinson [116]. Gute Kenntnisse über die präklinische Phase neurodegenerativer Erkrankungen sind wichtig, um einerseits eine effektive Therapie zu etablieren und um andererseits klinische Frühsymptome zu diagnostizieren und somit Screeningstests zu initiieren.

Die Studie begleitet eine Kohorte von älteren Personen, die bei Einschluss gesund und zwischen 50 und 80 Jahren alt waren, über einen Zeitraum von mindestens 20 Jahren. Um neurodegenerative Prozesse von Beginn an zu verfolgen, wurden auch verhältnismäßig „junge Alte“ eingeschlossen. Personen, bei denen bereits bekannte unspezifische Prodromalmarker für Neurodegeneration (Depression, REM-Schlafstörung, Hyposmie, autonome Dysfunktionen) [60, 117-119] vorlagen, wurden dabei explizit mit in die Studie eingeschlossen, da sie vulnerabler für die Entwicklung einer Demenz- oder Parkinson-Erkrankung sind. Die Probanden/-innen (im Folgenden nur noch „Probanden“ genannt) werden im 2-Jahres-Rhythmus ausführlich ambulant hinsichtlich des Auftretens von Frühzeichen dieser Erkrankungen untersucht. Sie absolvieren dafür bei jedem Follow-Up (FU) multiple motorische, neurologische, vaskuläre und neuropsychologische Untersuchungen.

Ziel ist einerseits die Spezifität bekannter präklinischer Marker zu beurteilen und andererseits weitere Marker vor Ausbruch neurodegenerativer Krankheiten zu identifizieren. Zudem können Unterschiede im Verlauf zwischen Probanden mit Risikofaktoren und Kontrollprobanden untersucht werden.

Die TREND-Studie startete in Tübingen 2009/10 mit ca. 700 Probanden und wurde zum ersten Follow-Up (1.FU, zweite Erhebungsrunde) 2011/12 um ca. 500 Probanden erweitert. Das zweite Follow-Up (2.FU, dritte Erhebungsrunde) wurde Ende 2014 beendet, das dritte Follow-Up (3.FU, vierte Erhebungsrunde) begann

im Februar 2015 und endete im November 2016, das vierte Follow-Up (4.FU, fünfte Erhebungsrunde) startete 2017 und endete im Januar 2019 und das fünfte Follow-Up (5.FU, sechste Erhebungsrunde) begann im März 2019. In dieser Arbeit wird mit den Daten bis zum 3.FU gearbeitet.

Die Studie wird gemeinsam von den Abteilungen Neurologie, Psychiatrie und dem Geriatrischen Zentrum der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Das Team der Studie besteht aus Ärzten, Psychologen und Biologen sowie aus Studenten, Studienassistenten und freiwilligen Helfern.

Votum der Ethikkommission und Einverständnis der Probanden

Sowohl die Erstuntersuchung als auch die Folgeuntersuchungen wurden von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen (Projektnummer. 90/2009BO2, 4th Amendment) genehmigt. Jeder Proband wurde zu Beginn umfassend in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt und erteilte seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

4.2 Studienpopulation

Die Rekrutierung der Probanden zur BL-Untersuchung der TREND-Studie erfolgte 2009 bis 2012 v.a. über Informationsveranstaltungen, Zeitungsanzeigen, Fernsehen, Presse und Rundfunk und über niedergelassene Fachärzte, die in Frage kommende Patienten mit Risikofaktoren auf die TREND-Studie aufmerksam machten.

Für die Studienteilnahme mussten alle Probanden folgende **Einschlusskriterien** aufweisen:

- Alter zwischen 50 und 80 Jahren
- schriftliche Einwilligung

Im Gegensatz hierzu galten folgende **Ausschlusskriterien**:

- bereits bestehende Demenz
- Hirntrauma, Schlaganfall oder ähnliche neuronale Erkrankungen
- schwere psychische Erkrankungen (ausgenommen Depression)
- Abhängigkeitserkrankungen

- Immobilität (Pflegestufe >1) oder auch Einschränkung in der selbstständigen Lebensführung
- Einnahme von klassischen Neuroleptika oder Valproat in den letzten drei Monaten oder über einen Zeitraum von >3 Monaten
- Einnahme von Benzodiazepinen von >1,5 mg Lorazepam / Tag.

Ziel der Rekrutierung war es, neben einer Kontrollgruppe von ca. 200 gesunden Älteren risikoreichere Kohorten mit je ca. 200 Personen zu etablieren, die ein höheres Risiko aufwiesen, an AD oder Morbus Parkinson zu erkranken. Konkret bedeutete das, ca. 200 Personen mit aktueller oder wiederkehrender Depression einzuschließen; ca. 200 Personen, die an einer REM-Schlafstörung (Rapid eye movement sleep behaviour disorder, RBD) leiden und zudem ca. 200 Personen mit Geruchswahrnehmungsstörung. Aus Kombinationen von Depression, REM-Schlafstörung und Geruchswahrnehmungsstörungen entstanden zusätzliche Kohorten mit Probanden, die jeweils mehrere Risikofaktoren aufwiesen.

Dabei erfüllte die Depressionskohorte die Kriterien einer depressiven Episode oder Dysthymie entsprechend der ICD-10 Kriterien. Personen der RBD-Kohorte wiesen folgende Symptome auf: 1. Bewegung der Beine oder des Körpers assoziiert mit lebhaften Träumen und 2. entweder potenziell gefährdendes Schlafverhalten oder ein „Ausleben von Träumen“ oder eine Unterbrechung der Schlafkontinuität [120]. Die Hyposmiker wiesen beim Riechtest pathologische Werte auf ohne Hinweis auf eine somatische Ursache der Riechminderung [121]. Personen der gesunden Kontrollkohorte wiesen zum Zeitpunkt der Rekrutierung keine Zugehörigkeit zu einer der drei o.g. Risikogruppen auf.

Für die Datenanalyse dieser Arbeit wurden weitere Ausschlusskriterien definiert, die in Tabelle 1 zusammen mit der Zahl der ausgeschlossenen Probanden abgebildet sind. Ausschlusskriterien waren ein negatives Δ TMT in der individuell ersten Untersuchung und fehlende Daten (d.h. keinen Δ TMT-Wert). Der Δ TMT-Wert ist ein wichtiger Indikator zur kognitiven Verfassung eines Probanden und wird später genauer erklärt. Ausgeschlossen wurden auch Probanden, deren Muttersprache nicht Deutsch ist.

Tabelle 1: Ausgeschlossene Probanden*ΔTMT = Delta-Trail Making Test; N = Anzahl*

Ausschlusskriterium	Ausgeschlossene Probanden (N = 59)
Negatives ΔTMT	6 Probanden
Fehlende Daten	13 Probanden
Deutsch ist nicht Muttersprache	40 Probanden

Von den ursprünglich 1201 Probanden, die an mindestens einem Untersuchungszeitpunkt teilgenommen hatten, blieben nach Ausschluss obiger Kriterien noch 1142 Probanden. Für die Analyse, inwiefern Veränderungen im Gang zu einem frühen Zeitpunkt Auswirkungen auf kognitive Eigenschaften zu einem späteren Zeitpunkt haben, ist es essenziell, Daten im Längsschnitt zu bewerten. Je mehr Untersuchungszeitpunkte auf Gangvariabilitäten analysiert werden können, desto verlässlicher sind die Ergebnisse. Die Tabelle gibt einen Überblick über die Anzahl der Untersuchungszeitpunkte pro Probanden.

Tabelle 2: Anzahl der Untersuchungszeitpunkte der 1142 Probanden*Median = Zentralwert; p25 = unteres Quartil; p75= oberes Quartil; zwischen p25 und p75 liegt die Hälfte der Kohorte*

Anzahl der Untersuchungen	Anzahl der Probanden (%)	Zeitabstände zwischen den Untersuchungszeitpunkten in Monaten		
		p25	Median	p75
1	1142 (100%)			
2	1039 (91%)	19	23	25
3	911 (79,8%)	23	24	27
4	509 (44,6%)	25	27	29

911 Probanden nahmen an insgesamt mindestens drei Untersuchungen teil. Von diesen Probanden gibt es dementsprechend mindestens drei Datenerhebungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten über einen Zeitraum von durchschnittlich 47 Monaten (± 5 Monaten). Die Datenauswertung dieser 911 Probanden ermöglicht im Hinblick auf die Fragestellung eine fundierte Bewertung auf der Basis einer großen Kohorte über einen möglichst langen Zeitraum.

4.3 Untersuchungen im 3. Follow-Up (3.FU)

Anhand des 3.FU wird der Versuchsablauf eines Probanden im Folgenden genauer dargestellt. Alle Untersuchungen im 3.FU fanden in den Räumen der Neurologischen Klinik in der CRONA Klinik in Tübingen statt. Die Probanden durchliefen nacheinander vergleichbar mit einem Zirkeltraining in drei Stunden fünf Untersuchungsstationen, die jeweils ungefähr 30 Minuten in Anspruch nahmen. Pro Untersuchungsrunde konnten somit maximal fünf Probanden getestet werden. Jeden Donnerstag wurden zwei Untersuchungsrounden durchgeführt, eine vormittags und eine nachmittags, und jeden Freitagvormittag eine Untersuchungsrunde. Während der Untersuchungen hatten die Probanden dauerhaft die Möglichkeit, Wasser zu trinken und sich mit kleinen Snacks zu stärken, um einem Konzentrationsverlust entgegenzuwirken.

An den einzelnen TREND-Untersuchungsstationen im 3.FU wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Station 1:

- allgemeine neurologische Untersuchung und zusätzliche Erfassung möglicher afferenter Ataxien; Beurteilung des Armschwungs
- Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS III)
- Blutentnahme für Forschungszwecke
- Familienanamnese bezüglich neurodegenerativer Erkrankungen und deren Risikofaktoren

Station 2

- CERAD-Station: Neuropsychologische Testung zur Früherkennung von AD anhand der standardisierten CERAD-Plus Testbatterie
- Beck-Depressions-Inventar (BDI), Geriatrische Depressionsskala (GDS), Major Depression Inventory nach Bech (MDI)
- Logisches Gedächtnis I bzw. II (Teil des Wechsler Gedächtnistests)

Station 3:

- Riechtestung mit 16 Riechstiften und jeweils vier Antwortmöglichkeiten pro

- Riechstift (Sniffin Sticks, [121])
- Pegboard Test (Test zur Überprüfung der Feinmotorik)
- Transkranielle Sonographie des Hirnstamms, v.a. der Substantia nigra und der Ventrikel; Sonographie zur Erfassung der Dicke der Intima media der Arteria Carotis Communis
- Bioimpedanzmessung zur Bestimmung des Körperfettanteils

Station 4:

- Bewegungsanalyse:
 - o Timed up and go
 - o Stand-and-Walk (iSAW)
 - o Gleichgewichtstest (iSWAY)
 - o Messung der funktionellen Reichweite
 - o Five-Chair-Rise Test
 - o Grip Force
 - o Single- und Dual-Tasking
- Kurzanamnese von Erkrankungen mit Auswirkungen auf die Beweglichkeit, Sturzanamnese und Fragebogen „FRAIL“

Station 5:

- TMT-A und TMT-B aus der Testbatterie CERAD-Plus
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Archimedes Spirale
- Logisches Gedächtnis I bzw. II
- Anamnese: Krankengeschichte, Familien- und Sozialanamnese, Medikamentenanamnese, Erhebung vegetativer Symptome anhand von Fragebögen (Compass 31, UMSARS)

Die für die vorliegende Arbeit relevanten Untersuchungen und Instrumente sind in der Folge ausführlicher dargestellt.

4.4 Neuropsychologische Testverfahren

Logisches Gedächtnis I und II (LG I und II)

Dieser Untertest erfasst die freie Wiedergabe von Geschichten und ist ein Teil des Wechsler Gedächtnistests (WMS-R) [122]. Eine kurze Geschichte wird vorgelesen, die direkt nach dem Hören nacherzählt werden soll (LG I); dadurch wird die Leistung des Sofortgedächtnisses überprüft. Ca. eine Stunde später wird der Proband erneut aufgefordert, die Geschichte so genau wie möglich nachzuerzählen (LG II); dies prüft die Kurzzeitgedächtnisleistung.

Evaluation der Stimmungslage anhand des BDI

Das BDI (Beck-Depressions-Inventar, [123]) ist ein standardisiertes, psychologisches Testverfahren zur Erfassung der Schwere depressiver Symptome. Der Fragebogen mit 21 Fragen deckt die charakteristischen Symptome einer Depression ab (z.B. Traurigkeit, Pessimismus, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Selbstmordimpulse etc.). Pro Frage existieren vier Antwortmöglichkeiten mit jeweils null bis drei Punkten, von denen der Proband selbst die auf sich zutreffende Antwort auswählt. Je höher die Punktzahl (maximal 63 Punkte), desto schwerwiegender ist die depressive Störung.

4.4.1 CERAD

Die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden wird im Rahmen der TREND-Studie mit Hilfe der CERAD-Plus-Version der CERAD-NP (CERAD-neuropsychologische Testbatterie) beurteilt. CERAD steht für "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Diseases". Im Folgenden wird CERAD genauer beschrieben und die darin enthaltenen neuropsychologischen Tests werden vorgestellt. In der CERAD-Plus Version ist CERAD-NP durch drei Tests, den Trail Making Test A und B und den Test zur Überprüfung der phonematischen Flüssigkeit, ergänzt und besteht somit aus sieben Untertests. Dies soll eine bessere Unterscheidung zwischen kortikalen und subkortikalen Störungen ermöglichen [124]. Die Durchführungszeit der Testbatterie beträgt ca. 30-45 Minuten. Tabelle 3 liefert einen Überblick.

Table 3: Components of the CERAD-Test Battery

CERAD-NP = CERAD-neuropsychological Test Battery; MMSE = Mini-Mental State Examination; TMT = Trail Making Test

Bestandteile der CERAD-NP	Im CERAD-Plus zusätzlich enthalten
1. Semantische Flüssigkeit	6. TMT-A und TMT-B
2. Boston Naming Test (BNT)	7. Phonematische Flüssigkeit
3. MMST	
4. Wortliste lernen, abrufen und wiedererkennen	
5. Figuren abzeichnen und abrufen	

1986 began the development of the CERAD by the National Institute on Aging in the USA with the goal of creating an economical and uniform test battery for the diagnosis and course control of AD [125]. At the Memory Clinic of the University Hospital in Basel, the German-speaking version of the CERAD-NP [124, 126] was developed in 1997. CERAD has become the standard procedure for the assessment of cognitive performance in older people. It is also used for course control in dementia patients and for the early detection and differential diagnosis of MCI. This standardized neuropsychological test battery enables a simultaneous, fast and yet detailed and differentiated assessment of cortical abilities. The individual results are compared with norm values (z-values) in relation to the general population. Based on z-values, the individual performance can be evaluated on the basis of age-, gender- and education norms.

1. Semantic Fluency

The subject should count as many animals as possible within one minute. The number of correct names, excluding proper nouns and repetitions, is evaluated. This task tests verbal production speed and association ability, cognitive flexibility, semantic memory and verbal and executive ability [127].

2. Boston Naming Test (BNT)

Dem Probanden werden 15 Zeichnungen unterschiedlicher Schwierigkeit vorgelegt, die erkannt und benannt werden müssen. Entwickelt wurde der BNT bereits 1983 von Kaplan, Goodglass und Weintraub [128]. Er prüft die visuelle Objektwahrnehmung und sprachliche Benennungsfähigkeit bzw. Wortfindung. Die verschiedenen Schwierigkeitsgrade basieren auf der Häufigkeit des jeweiligen Wortes in der Sprache.

3. MMSE (MMST)

Die MMSE (Mini-Mental State Examination bzw. der MMST = Mini-Mental-Status-Test [129]) wurde bereits 1975 von Folstein und Kollegen zur Feststellung kognitiver Leistungsfähigkeit entwickelt. Sie ist ein zuverlässiges Hilfsmittel zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Demenzen und liefert innerhalb der Testbatterie die beste Differenzierungsfähigkeit zwischen Gesunden und Erkrankten [125]. Durch die einfache und schnelle Durchführung (ca. 10-15 min) hat sie sich zu einer der weltweit meistverwendeten Kurzscreening-Verfahren im Hinblick auf kognitive Defizite entwickelt. Mit 22 gezielten Fragen und Aufgaben deckt der Test diverse kognitive Bereiche ab: Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Lesen, räumlich-konstruktive Praxis, Sprache und Sprachverständnis und auch die Rechen- und Zeichenfähigkeiten. Die Maximalpunktzahl beträgt 30 Punkte. Bei einer insgesamt erreichten Punktzahl ≤ 26 kann von einer kognitiven Einschränkung ausgegangen werden; weniger als 20 Punkte sprechen für eine mittelschwere bis schwere Demenz, abhängig von der Punktzahl. Allerdings ist die MMSE ein sehr anfälliger Test; eine störungsfreie Atmosphäre muss gewährleistet sein, sonst muss bei pathologischem Ergebnis eine Testwiederholung zur Diagnosesicherung stattfinden.

4. Wortliste lernen, abrufen und wiedererkennen

Dem Probanden werden nacheinander zehn Begriffe vorgelegt mit der Aufforderung diese laut vorzulesen. Es gibt drei Durchgänge, wobei die Reihenfolge der zehn Begriffe bei jedem Durchgang variiert. Der Proband ruft nach jedem Durchgang möglichst viele Begriffe aus dem Gedächtnis ab. Dabei

werden vom Untersucher auch Intrusionen (nicht in der Liste enthaltene Wörter) des Probanden notiert. Dieser Aufgabenteil beurteilt die Fähigkeit zur Erlernung neuer, nicht assoziierter Informationen. Einige Minuten später wird der Proband gebeten, möglichst viele der zehn zuvor erlernten Begriffe aus dem Gedächtnis wiederzugeben. Dies dient zur Einschätzung der verbalen, episodischen Gedächtnisleistung. Zusätzlich wird dem Probanden im Laufe der Testbatterie eine Wortliste von 20 Begriffen gezeigt, aus denen er die zehn zuvor erlernten Begriffe wiedererkennen muss.

5. Figuren abzeichnen und abrufen

Von einer Vorlage soll der Proband vier Figuren unterschiedlichen Schwierigkeitsgrades abzeichnen; das Ganze wird nach einigen Minuten aus dem Gedächtnis nochmals gezeichnet. Diese Aufgaben helfen, die visuoräumlichen und visuokonstruktiven Fähigkeiten und die figurale Merkfähigkeit aufzuschlüsseln.

6. TMT

Der TMT (Trail Making Test, [130]) ist ein häufig durchgeführter neuropsychologischer Test, um Teile der Exekutivfunktion einzuschätzen. Er ist Bestandteil vieler Testbatterien, auch der CERAD-Plus-Testbatterie und ist dieser Dissertation im Anhang (Kapitel 13) angefügt.

Ursprünglich Teil eines Intelligenztests, fand man heraus, dass der TMT auch ein sensitiver Test zur Erkennung kognitiver Einschränkungen in Folge von Hirnschäden ist. Er besteht aus zwei Teilen und bewertet visuell-motorische Aufmerksamkeit und kognitive Flexibilität. Teil A (TMT-A) zeigt 25 willkürlich angeordnete Zahlen auf einem Blatt Papier, die möglichst schnell in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden sollen. In Teil B (TMT-B) sind die Probanden angehalten, die Zahlen von eins bis 13 und die ersten 13 Buchstaben des Alphabets abwechselnd möglichst schnell und in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden (d.h. 1-A-2-B-3-C etc.). Dabei wird die vom Probanden benötigte Zeit gestoppt. Sobald dem Probanden ein Fehler unterläuft, wird er direkt darauf hingewiesen und korrigiert ihn, bevor er weitermachen darf; Abzüge in der Zeit

gibt es dafür aber nicht. Teil A erfasst v.a. die psychomotorische Geschwindigkeit. Teil B erfasst neben der motorischen Komponente auch eine höhere kognitive Leistung und Flexibilität [131].

7. Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)

Der Proband soll innerhalb einer Minute möglichst viele Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben S aufzählen; nicht erlaubt sind dabei Eigennamen, geographische Namen, Nummern und Wortstammwiederholungen. Durch diesen Test wird die verbale Fluenz eher strategieorientiert und unabhängig vom semantischen Gedächtnis geprüft. Bei Menschen mit AD ist die phonematische Wortflüssigkeit meist erst später gestört als die semantische Fluenz [132].

4.4.2 Ermittlung der CERAD-Gesamtsumme

CERAD-Summenwerte wurden entwickelt, um einen raschen Überblick über die kognitive Leistungsfähigkeit einer Person zu erlangen. Für die Analyse dieser Arbeit wurde die CERAD-Gesamtsumme analog zu Chandler und Kollegen [133] gebildet, da sich diese Berechnungsart bei der deutschsprachigen CERAD-Version als die effektivste Berechnungsmethode erwies [134]. Die Gesamtsumme wird gebildet aus der Punktzahl des BNT, der Gesamtpunktzahl beim Abzeichnen aller Figuren, der Summe der drei Durchgänge beim Erlernen der Wortliste und der richtig genannten Wörter beim Wortlistenabruf. Dazu wird die Punktzahl „verbale Flüssigkeit“ addiert, wobei die maximal erreichbare Punktzahl auf 24 festgelegt wird. Zuletzt wird die Diskriminabilität beim Wiedererkennen der Wortliste addiert, sodass insgesamt eine Maximalpunktzahl von 100 erreicht werden kann.

4.4.3 Ermittlung der kognitiven Flexibilität (Δ TMT)

Kognitive Flexibilität ist notwendig, um sich in Situationsänderungen, die ständig um uns herum stattfinden, schnell neuen Bedingungen anzupassen [135]. Klinisch erfasst wird die kognitive Flexibilität mit dem Δ -Trail Making Test (Δ TMT). Δ TMT wird in Sekunden (s) angegeben und berechnet sich aus der benötigten Zeit für TMT-B minus der Zeit, die der Proband für TMT-A benötigte. Durch die

Subtraktion wird die motorische Komponente der Aufgabe ausgeklammert und allein die Exekutivleistung [136] bzw. die kognitive Flexibilität angegeben. Die kognitive Flexibilität ist Teil der Exekutivleistung, die bei Reduktion zu Beeinträchtigungen im Gang führt [87].

Die individuellen Δ TMT-Werte zum Zeitpunkt des 3.FU dienen für die Analyse dieser Arbeit als Indikator der kognitiven Flexibilität und somit der kognitiven Leistung. Anhand der Δ TMT-Werte wurde die Kohorte im Rahmen dieser Arbeit in drei Gruppen eingeteilt, die so auf Unterschiede hin untersucht werden können, die sich vom Start der Studie bis zum 3.FU entwickelten.

4.5 Untersuchung der Gangparameter

Im 3.FU wurden an der vierten Untersuchungsstation diverse Parameter von Probanden in Bewegung erhoben. Die für die Fragestellung dieser Dissertation relevanten Aufgaben und deren Erhebung werden nun genauer beschrieben.

Zu Beginn der Station wurde den Probanden zur Erfassung quantitativer Gangparameter das Accelerometer-System mit dem MoveTest™ Sensor ("Dynaport Hybrid"), angelegt [137]. Die Accelerometer-Systeme sind klein und können ortsungebunden eingesetzt werden. Sie helfen dabei, frühzeitig Gangmuster bei neurologischen Beeinträchtigungen zu beurteilen. Der Sensor wird mit Hilfe eines dehnbaren Gürtels um die Hüfte des Probanden geschnallt und auf Höhe der unteren Lendenwirbelkörper und somit in maximaler Nähe zum "Center of Mass" angebracht. Gleichzeitig werden Sensoren an Armen, Schienbeinen und Füßen angebracht. Mittels Beschleunigungssensoren entlang der drei Raumachsen (d.h. Transversalebene (*x-Achse*), Frontalebene (*y-Achse*) und Sagittalebene (*z-Achse*)) speichert der Sensor Bewegungen auf einer Micro-SD Karte und ist zudem über Bluetooth mit einem Laptop verbunden. Daraus können anhand von Algorithmen quantitative Bewegungsparameter berechnet werden. Die Analyse dieser Arbeit beruht nicht auf Daten des Sensors, sondern auf benötigten Zeiten für verschiedene Aufgaben, die für die Auswertung der Daten in Geschwindigkeiten umgerechnet wurden.

Für die vorliegende Arbeit sollen Variabilitäten und Geschwindigkeiten im Gang

identifiziert und objektiviert werden. Dazu ist u.a. die Berechnung der Dual-Task-Kosten (DTC), die Defizite im Bewegungsablauf demaskieren, notwendig.

Im Rahmen der TREND-Studie werden die folgenden Aufgaben von den Probanden zuerst einzeln durchgeführt, um die benötigten Zeiten in Sekunden (s) in einer Single-Task-Situation (ST) zu ermitteln. Diese sind wichtig zum späteren Vergleich mit entsprechenden Zeiten im Dual-Tasking (DT) und zur Berechnung der Dual-Task-Kosten (DTC). Für die Datenanalyse dieser Arbeit wurden die Geschwindigkeiten berechnet, die die Probanden für die jeweiligen Aufgaben im ST und im DT benötigten. Die Berechnung erfolgte durch die Division von Strecke durch Zeit bzw. Anzahl der Kreuze oder Anzahl der Subtraktionen durch die dafür benötigte Zeit.

4.5.1 Ermittlung der Single-Task-Werte (ST-Werte)

1. Rechnen

Ausgehend von der dreistelligen Zahl 413 (alternativ 391) subtrahiert der Proband stehend im Kopf zehn Mal fortwährend die Zahl sieben vom jeweiligen Zwischenwert. Die benötigte Zeit in s und die Anzahl der Fehler werden notiert.

2. Kreuzen

Der Proband bekommt, wieder stehend, auf einem Klemmbrett ein Blatt Papier mit 32 leeren Kästchen und soll in möglichst viele Kästchen so schnell wie möglich ein Kreuz setzen. Dabei sollen die Kreuze Spalte für Spalte jeweils von oben nach unten gesetzt werden. Auch hier notiert der Untersucher die dafür benötigte Zeit in s und die Fehleranzahl. Fehler sind hierbei definiert als gezeichnete Linien, die kein Kreuz ergeben oder Linien, die über den Rand des Kästchens hinausgehen.

3. Geradeaus gehen

Der Proband läuft aus dem Stand auf Kommando los. Start und Endpunkt der 20 Meter langen, geraden und hindernisfreien Strecke sind mit Klebestreifen markiert. Insgesamt wird diese Teilübung, die Hinweise zum Gang auf gerader Strecke liefert, vier Mal wiederholt: zwei Durchgänge in selbst gewähltem „normalem“ Gehtempo, zwei Durchgänge in schnellem Tempo, aber nicht

rennend. Für jeden Durchgang wird die benötigte Zeit mit der Stoppuhr gemessen und in s notiert. Für diese Arbeit wurde mit den Daten der Durchgänge in schnellem Tempo gearbeitet.

4.5.2 Ermittlung der Dual-Task-Werte (DT-Werte)

DT-Bedingungen werden im Anschluss an die Ermittlung der ST-Werte durch Kombination der obigen Aufgaben wie folgt geschaffen:

1. 20 m Gehen in schnellem Tempo und gleichzeitig so viele Kreuze wie möglich setzen (d.h. zusätzliche motorische Komponente).

2. 20 m Gehen in schnellem Tempo und gleichzeitig ausgehend von der Zahl 408 (alternativ 393) in Siebener-Schritten subtrahieren (d.h. zusätzliche kognitive Komponente).

Bei den DT-Aufgaben werden dem Probanden vorher keine Angaben dazu gemacht, welche der zwei Aufgaben zu priorisieren ist. Der Untersucher notiert pro Durchgang die jeweils gestoppte Zeit, die für 20 m benötigt wird, sowie zusätzlich die Anzahl der Kreuze bzw. Subtraktionen und die Anzahl der Fehler. Dabei kann für beide DT-Situationen die Geschwindigkeit des Kreuzens bzw. Subtrahierens oder die Geschwindigkeit des Gehens berechnet werden.

Für die obig genannten zwei DT-Aufgaben wurden für die Datenauswertung pro DT-Aufgabe dementsprechend folgende vier Geschwindigkeiten bzw. Leistungen im DT berechnet:

1.1. Gehen während Kreuze gesetzt werden in m/s („Gehen während Kreuzen“)

1.2. Kreuze setzen während gegangen wird in Anzahl der Kreuze/s („Kreuzen während Gehen“)

2.1. Gehen während gerechnet wird in m/s („Gehen während Rechnen“)

2.2. Rechnen während gegangen wird in Anzahl der Subtraktionen/s („Rechnen während Gehen“)

Die Herausforderung unter DT-Bedingungen ist, an sich unnötige Zwischenergebnisse im Gedächtnis aufrechtzuerhalten und aktiv zu verarbeiten. Zudem muss im DT ständig zwischen Aufmerksamkeit und Koordination zweier Aufgaben hin- und hergewechselt werden.

4.5.3 Ermittlung der Dual-Task-Kosten (DTC)

Der Wert DTC beschreibt die Leistungsveränderung in einer Aufgabe (d.h. ST), die sich durch gleichzeitige Ausführung einer zweiten Aufgabe (d.h. DT) ergibt. Angegeben werden DTC als prozentuale Leistungsveränderungen im Vergleich zur alleinigen Ausführung, d.h. DTC ist ein relativer Wert, der die individuelle Änderung der Leistung unabhängig von der Stärke der Einzelleistungen angibt. Dabei bedeutet ein positiver DTC-Wert eine Leistungsminderung im DT gegenüber dem ST und ein negativer DTC-Wert deutet auf eine verbesserte Leistung unter DT-Bedingungen hin.

Zur Berechnung der DTC wurde folgende Formel angewandt [76, 138]:

$$DTC = \frac{(ST - DT)}{ST} \times 100 \quad \left(ST \text{ und } DT \text{ in } \frac{m}{s} \text{ bzw. in } \frac{\text{Anzahl}}{s} \right)$$

Um die DTC anhand dieser Formel zu berechnen, wurden die benötigten Zeiten im ST und im DT wie oben beschrieben in Geschwindigkeiten umgerechnet. Um nun die Leistungsänderungen in einer Aufgabe bei gleichzeitiger Ausführung zweier Aufgaben zu evaluieren, wurden in o.g. Formel nacheinander die einzelnen ST-Werte und DT-Werte eingesetzt.

Für eine DT-Aufgabe ergeben sich analog zu den Geschwindigkeiten im DT je zwei zu berechnende DTC, da die Leistungsänderung beider ST-Aufgaben bei gemeinsamer Ausführung im DT jeweils separat betrachtet werden kann.

Für diese Arbeit wurden daher insgesamt folgende vier DTC berechnet:

1. **DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“** (Leistungsänderung des Gehens bei gleichzeitigem Gehen und Kreuzen im Vergleich zu alleinigem Gehen)
2. **DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“** (Leistungsänderung des Kreuzens bei simultanem Kreuzen und Gehen im Vergleich zu alleinigem Kreuzen)
3. **DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“** (Leistungsänderung des Gehens bei gleichzeitigem Gehen und Rechnen im Vergleich zu alleinigem Gehen)
4. **DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“** (Leistungsänderung des Rechnens bei simultanem Rechnen und Gehen im Vergleich zu alleinigem Rechnen)

4.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 25 gearbeitet.

Zunächst wurden Merkmalsausprägungen mit Hilfe deskriptiver Statistik ermittelt. Die Darstellung erfolgte anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen bei Normalverteilung. Nicht normalverteilte Werte wurden mit Median und Interquartilsabständen beschrieben. Die Kohorte wurde anhand ihrer Δ TMT-Werte zum 3.FU in drei Gruppen geteilt; die Mittelwertsunterschiede von Ausbildung, Alter und CERAD-Gesamtsumme wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hin untersucht. Bei nicht normalverteilten Variablen (Zeitabstände zwischen den Untersuchungen, MMST-Ergebnissen und BDI) erfolgte der Vergleich zwischen den Gruppen mittels des Kruskal-Wallis-Tests und post-hoc Analysen zum Vergleich der Gruppen untereinander erfolgten mittels Dunn´s Test mit Bonferroni Adjustierung. Die kategorielle Variable „Geschlecht“ wurde mittels Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede zwischen den drei Gruppen analysiert.

Unterschiede wurden generell als signifikant bewertet bei einem Signifikanzniveau von $p \leq .05$. Die statistischen Werte wurden in dieser Arbeit auf maximal 3 Nachkommastellen gerundet.

Die Bewegungsdaten im ST und im DT aller Untersuchungszeitpunkte wurden auf Normalverteilung geprüft. Ausreißer konnten durch die Visualisierung der Daten in Form von Boxplots identifiziert werden. Mittels einer z-Wert-Standardisierung wurden Ausreißer (z -Werte ≥ 3 & ≤ -3) im Anschluss ausgeschlossen. Aufgrund der großen Anzahl der vorliegenden Daten können Ausreißer ausgeschlossen werden, ohne dass es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommt [139].

Die Daten der Geschwindigkeiten im ST und im DT wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Die Kovarianzanalyse ist ein lineares Analyseverfahren, das Kovariaten aufnehmen kann und nach Aufnahme die korrigierten Mittelwertsunterschiede zwischen Gruppen untersuchen kann. Kovariaten sind Variablen, die einen möglichen Effekt auf das Ergebnis haben; dieser Effekt ist für die Bewertung der Auswirkungen nicht erwünscht und die

störenden Effekte können dank einer Kovarianzanalyse ausgeblendet werden, sodass gezielt der Effekt einer einzigen unabhängigen Variable auf die Zielvariable nachgewiesen werden kann [140]. In unserem Fall wurden Alter und Ausbildung in das lineare Regressionsmodell als Kovariaten mit aufgenommen, da diese sich zwischen den Gruppen unterschieden. Somit konnten wir die um Alter und Ausbildung korrigierte Korrelation von kognitiver Leistung und Gangvariabilitäten analysieren.

Um herauszufinden, inwiefern Gangvariabilitäten bzw. die relativen Leistungseinbußen unter Dual-Task-Konditionen mit späteren kognitiven Beeinträchtigungen in Zusammenhang stehen und gleichzeitig von anderen Faktoren wie der Zeit zwischen den Untersuchungszeitpunkten, Alter, Ausbildung und der Interaktion von Zeit und kognitiver Flexibilität beeinflusst werden, bedienten wir uns eines linearen gemischten Modells [141]. Diese Regressionsmodelle ermöglichen, mittels random intercepts (zufälliger Achsenschnittpunkte) und random slopes (zufälliger Steigungen), verschachtelte Daten über wiederholte Messungen darzustellen. Lineare gemischte Modelle mit zufälligen und festen Effekten sind besonders geeignete Methoden, wenn über einen längeren Zeitraum Messwiederholungen an derselben Kohorte stattfinden. Vorteile dieses Regressionsmodells sind der flexible Umgang mit fehlenden Daten und uneinheitlichen Zeitabständen. Ein weiterer Vorteil ist, dass sowohl intraindividuelle, als auch interindividuelle Unterschiede in einem Modell analysiert werden können [142]. Für die Analysen wählten wir in unseren Modellen die autoregressive Struktur erster Ordnung mit heterogenen Varianzen (ARH1) als Kovarianzstruktur. Kovarianzstrukturen legen die Form der Varianz-Kovarianz Matrix fest und ARH1 ist geeignet für Daten mit mehreren Messzeitpunkten.

Zur Analyse der Konvertierer zu einer Demenz wurden die Mediane der Δ TMT-Werte und der vier DTC mittels Liniengraphen mit Fehlerbalken dargestellt und die Mediane der Gesunden und der Erkrankten mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen.

5 Ergebnisse

5.1 Stichprobenbeschreibung

5.1.1 Charakteristika der Kohorte

Für diese Arbeit ist von Bedeutung, dass die Probanden an möglichst vielen TREND–Untersuchungszeitpunkten teilgenommen haben, damit eine lange Zeitspanne analysiert werden kann.

In dieser Analyse wurden deshalb nur die Probanden berücksichtigt, die an mindestens drei oder z.T. auch sogar an vier Untersuchungszeitpunkten teilnahmen. In der Folge werden die Untersuchungszeitpunkte (U) mit U1, U2, U3 und U4 bezeichnet; damit sind die Untersuchungszeitpunkte BL, 1.FU, 2.FU und 3.FU gemeint.

Die generellen und speziellen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie wurden an früherer Stelle beschrieben (s. Kapitel 4.2.).

Tabelle 4 zeigt die demographischen und klinischen Charakteristika der Kohorte. Von den 911 Probanden, die an mindestens drei Untersuchungen teilnahmen, hatten fünf Probanden zum letzten mit in die Analyse eingeschlossenen Untersuchungszeitpunkt (3.FU) keinen Δ TMT Wert, daher gehen 906 Probanden in die Analyse ein. Von diesen 906 Probanden nahmen alle an drei Untersuchungszeitpunkten und 506 Probanden an vier Untersuchungszeitpunkten teil.

Das Alter der Probanden lag bei Eintritt in die Studie im Mittel bei 63,3 Jahren (Standardabweichung \pm 6,6 Jahre). Von den untersuchten Probanden waren etwas mehr als die Hälfte Männer (53,3%). Die durchschnittliche Ausbildungsdauer der Probanden betrug 14,5 Jahre (Standardabweichung \pm 2,6 Jahre).

Tabelle 4: Charakteristika der Kohorte

U = Untersuchung; SD = Standardabweichung; p25 = 25. Quartil; p75 = 75. Quartil

Charakteristika der Stichprobe		Wert
Probanden (Anzahl)	3 Untersuchungen	906
	4 Untersuchungen	davon 506
Geschlecht (Anzahl (%))	weiblich	423 (46,7%)
	männlich	483 (53,3%)
Ausbildungsjahre	Mittelwert (\pm SD)	14,5 (\pm 2,6)
Alter zum Zeitpunkt U1 in Jahren	Mittelwert (\pm SD)	63,3 (\pm 6,6)
Zeit zwischen U1 und U2 in Monaten	Median (p25/p75)	23 (19/24)
	Minimum/Maximum	12/54
Zeit zwischen U2 und U3 in Monaten	Median (p25/p75)	24 (23/27)
	Minimum/Maximum	15/50

5.1.2 Aufteilung der Kohorte nach kognitiver Leistung anhand des Δ TMT

Die Studienteilnehmer, die die Kohorte für diese Analyse bildeten, wurden anhand ihres Δ TMT-Werts zum Zeitpunkt des 3.FU in Gruppen geteilt. Δ TMT gibt die Zeit in Sekunden an, die die rein kognitive Leistung des Trail Making Tests (TMT) widerspiegelt. Je höher der Wert der benötigten Zeit, desto schlechter die kognitive Flexibilität und somit die Exekutivfunktion des Probanden.

Durch Bildung von Terzilen wurde die Kohorte in drei Gruppen unterteilt. Probanden mit einem Δ TMT-Wert > 53 s sind Teil des unteren Terzils und bilden die Gruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“ (- -). Probanden mit einem Δ TMT-Wert zwischen 33 s und 53 s bilden die Gruppe der „mittleren kognitiven Flexibilität“ (+ -) und diejenigen mit Δ TMT-Werten < 33 s die Gruppe der „guten kognitiven Flexibilität“ (+ +; oberes Terzil). Diese Gruppen wurden für die weiteren Analysen unverändert beibehalten.

5.2 Charakteristika der Gruppen und Hypothese 1: Kognitive Testungen

Nach Einteilung der Kohorte in drei Gruppen anhand ihrer kognitiven Flexibilität fiel auf, dass die Probanden der Gruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“ bei Eintritt in die Studie im Mittel älter waren als der Rest der Probanden und insgesamt eine kürzere Ausbildungszeit vorzuweisen haben. Es wurden einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Bildung (gemessen an Ausbildungsjahren) und kognitiver Flexibilität und den Zusammenhang zwischen Alter und kognitiver Flexibilität zu untersuchen. Hier zeigte sich ein signifikanter Effekt für das Alter zwischen den drei Gruppen ($F(2,903)=46.88$, $p<.01$, $\eta^2=.094$) und für die absolvierte Ausbildung in Jahren ($F(2,903)=16,40$, $p<.01$, $\eta^2=.035$). Für die Analyse und den Vergleich der kognitiven Eigenschaften und der Bewegungsdaten zwischen den Gruppen wurden daher für die weitere Datenauswertung sowohl das Alter als auch die Ausbildung als Kovariaten aufgenommen.

Zwischen Geschlecht und kognitiver Flexibilität ergab sich im Chi-Quadrat-Test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2(1,906)=2,51$, $p=.29$). Auch depressive Symptome (BDI) hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gruppe der kognitiven Flexibilität, wie der Kruskal-Wallis-Test zeigte ($H(2)=2,67$, $p=.26$). Ebenso wenig entscheidend für die kognitive Flexibilität waren die Zeitabstände zwischen den Untersuchungen (Zeit zwischen U1 und U2: $H(2)=3,57$, $p=.17$; Zeit zwischen U2 und U3: $H(2)=1,90$, $p=.39$).

Der Kruskal-Wallis-Test bestätigte, dass die Ergebnisse des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) mit der Stärke der kognitiven Flexibilität in Zusammenhang stehen und sich die Ergebnisse signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden (U1: $H(2)=48,70$, $p<.01$, $\eta^2=.052$; U2: $H(2)=37,94$, $p<.01$, $\eta^2=.04$; U3: $H(2)=37,49$, $p<.01$, $\eta^2=.039$).

Paarweise Vergleiche der Gruppen untereinander mit bereinigten Signifikanzwerten zeigten, dass sich die Ergebnisse des MMST zwischen den drei Gruppen zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant unterscheiden bis

auf Untersuchungszeitpunkt 2.

Zu Untersuchungszeitpunkt 1 waren die Ergebnisse des MMST signifikant verschieden zwischen der Gruppe - - und + - mit $p < .01$, $\eta^2 = .009$, zwischen der Gruppe - - und + + mit $p < .01$, $\eta^2 = .053$ und zwischen der Gruppe + - und + + mit $p < .01$, $\eta^2 = .019$.

Die MMST-Werte der Gruppe der mittleren kognitiven Flexibilität (+ -) unterschieden sich zu Untersuchungszeitpunkt 2 mit einem korrigierten Signifikanzniveau von $p = .064$, $\eta^2 = .006$ knapp nicht signifikant von den Werten der Gruppe der schlechten kognitiven Flexibilität (- -).

Die Unterschiede zwischen - - und + + waren mit $p < .01$, $\eta^2 = .041$ signifikant, ebenso die Unterschiede zwischen + - und + + ($p < .01$, $\eta^2 = .0164$).

Zu Untersuchungszeitpunkt 3 waren alle Unterschiede signifikant:

zwischen - - und + - mit $p < .01$, $\eta^2 = .015$; zwischen - - und + + mit $p < .01$, $\eta^2 = .041$ und zwischen + - und + + mit $p < .01$, $\eta^2 = .007$.

Insgesamt zeigte sich, dass Probanden mit schwächeren Ergebnissen im TMT, anhand dessen die Gruppeneinteilung stattfand, auch im MMST schwächere Leistungen erbrachten.

Auch die CERAD-Summenwerte, die ebenfalls Hinweise auf die kognitiven Leistungen geben, unterscheiden sich statistisch signifikant zwischen den drei Gruppen. Analysiert wurden die Summenwerte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA), in der Alter und Ausbildung als Kovariaten aufgenommen wurden, da sie die Gruppenzugehörigkeit wie oben beschrieben mit beeinflussten.

Die Kovariate Alter hatte zu allen 3 Untersuchungszeitpunkten einen signifikanten Effekt auf die Gruppen mit $F(1,900) = 63,08$, $p < .01$, $\eta^2 = .065$ zu U1, mit $F(1,897) = 91,66$, $p < .01$, $\eta^2 = .093$ zu U2 und mit $F(1,898) = 120,69$, $p < .01$, $\eta^2 = .118$ zu U3.

Ebenso war die Kovariate Ausbildung in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit signifikant zu U1 mit $F(1,900) = 33,21$, $p < .01$, $\eta^2 = .036$, zu U2 mit $F(1,897) = 22,88$, $p < .01$, $\eta^2 = .003$ und zu U3 mit $F(1,898) = 32,19$, $p < .01$, $\eta^2 = .035$.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der CERAD-Summenwerte in Tabelle 5 sind korrigiert für Alter und Ausbildung und unterschieden sich

statistisch signifikant zu U1 ($F(2,900)=24,13$, $p<.01$, $\eta^2=.051$), zu U2 ($F(2,897)=16,55$, $p<.01$, $\eta^2=.036$) und zu U3 ($F(2,898)=28,49$, $p<.01$, $\eta^2=.060$).

Die korrigierten Mittelwerte lassen die Annahme zu, dass im Laufe der Zeit die kognitiven Leistungen in allen drei Gruppen über die Jahre hinweg abnahmen mit generell schwächsten Leistungen in der Gruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“. Die Bonferroni-korrigierten post hoc Vergleiche der Gruppen untereinander zeigten, dass sich die drei Gruppen unterschiedlicher kognitiver Flexibilität zu allen drei Untersuchungszeitpunkten auch jeweils in paarweisen Vergleichen signifikant in ihren Ergebnissen der CERAD-Testbatterie unterscheiden ($p \leq .01$).

Tabelle 5: Charakteristika der Δ TMT-Gruppen

Δ TMT = Delta-Trail Making Test; ++ = gute kognitive Flexibilität (Δ TMT<33 s); 3.FU = 3.Follow-Up; +- = mittlere kognitive Flexibilität (Δ TMT 33-53 s); -- = schlechte kognitive Flexibilität (Δ TMT>53 s); U = Untersuchungszeitpunkt; BDI = Beck-Depressions-Inventar; MMST = Mini-Mental-Status-Test; CERAD- Σ = Summenscore der CERAD-Testbatterie; IQR = Interquartilsabstand; SD = Standardabweichung; CQ = Chi-Quadrat-Test; AN = einfaktorielle Varianzanalyse; KW = Kruskal-Wallis-Test; ANC = ANCOVA

		Einteilung anhand Δ TMT zum Zeitpunkt des 3.FU			p-Wert	statistisches Verfahren
		++	+-	--		
Demographische und klinische Eigenschaften						
Probanden	Anzahl	297	310	299		
Zeit zw. U1 und U2 in Monaten	Median (IQR)	22 (18-24)	23 (19-24)	23 (19-24)	0,17	KW
Zeit zw. U2 und U3 in Monaten	Median (IQR)	24 (23-27)	24 (23-27)	24 (23-28)	0,39	KW
Männliche Probanden	Anzahl (%)	150 (50,5%)	176 (56,8%)	157 (52,5%)	0,29	CQ
Weibliche Probanden	Anzahl (%)	147 (49,5%)	134 (43,2%)	142 (47,5%)	0,29	CQ
Ausbildung in Jahren	Mittelwert (\pm SD)	15 (\pm 2,8)	14,6 (\pm 2,5)	13,8 (\pm 2,4)	<0,01	AN

		Einteilung anhand Δ TMT zum Zeitpunkt des 3.FU			p-Wert	statistisches Verfahren
		++	+-	--		
Alter U1	Mittelwert (\pm SD)	61,2 (\pm 6,2)	62,6 (\pm 6,0)	66,0 (\pm 6,6)	<0,01	AN
BDI U1	Median (IQR)	5 (2-8)	4 (2-9)	5 (2-10)	0,26	KW
Kognitive Eigenschaften						
MMST U1	Median (IQR)	29,0 (29,0- 30,0)	29,0 (28,0- 30,0)	29,0 (28,0- 29,0)	<0,01	KW
MMST U2	Median (IQR)	29,0 (28,0- 30,0)	28,0 (27,0- 29,0)	28,0 (27,0- 29,0)	<0,01	KW
MMST U3	Median (IQR)	29,0 (28,0- 30,0)	29,0 (28,0- 30,0)	28,0 (27,0- 29,0)	<0,01	KW
CERAD- Σ U1	Mittelwert (\pm SD)	86,8 (\pm 0,37)	85,3 (\pm 0,36)	83,0 (\pm 0,38)	<0,01	ANC
CERAD- Σ U2	Mittelwert (\pm SD)	85,7 (\pm 0,43)	84,0 (\pm 0,41)	82,1 (\pm 0,43)	<0,01	ANC
CERAD- Σ U3	Mittelwert (\pm SD)	87,3 (\pm 0,40)	85,2 (\pm 0,38)	82,8 (\pm 0,41)	<0,01	ANC

Die CERAD-Testbatterie und der MMST sind bekannte neuropsychologische Testverfahren und unsere erste Hypothese, dass sich die Gruppen unterschiedlicher kognitiver Flexibilität hinsichtlich der kognitiven Leistungen, getestet durch bekannte neuropsychologische Testverfahren, unterscheiden, kann hiermit angenommen werden. Der Δ TMT-Wert kann somit gut als Einteilungskriterium der Gruppen dienen.

5.3 Hypothese 2: Unterschiede der Gangparameter im ST und im DT

Die folgenden Analysen der Gangparameter liefern uns Hinweise zu Gangvariabilitäten in den drei Gruppen. Dadurch können wir Hypothese 2 prüfen, die besagt, dass nichtmotorische und motorische Single- und motorische Dual-Task-Aufgaben hinsichtlich ihrer Ausführungsgeschwindigkeit zwischen Probanden schlechter und Probanden guter kognitiver Flexibilität verschieden waren zu allen analysierten Untersuchungszeitpunkten von U1 bis U4.

Dabei wurden zunächst die Geschwindigkeiten im Single- (ST) und im Dual-Tasking (DT) zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Ausschluss der Ausreißer mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Diese sind in den folgenden Tabellen jeweils der kognitiven Flexibilität zum letzten Analysezeitpunkt (Δ TMT zum Zeitpunkt des 3.FU) gegenübergestellt. Signifikante Unterschiede ($p \leq .05$) sind in den Tabellen fett hervorgehoben. Obwohl der vierte Untersuchungszeitpunkt nicht die Daten der gesamten Kohorte der 906 Probanden abbildet, wurde er gezielt mit aufgenommen. So kann die maximale Zeitspanne von bis zu ca. sechs Jahren von Beginn der TREND-Studie mit der BL-Untersuchung bis hin zur 3.FU-Untersuchung betrachtet werden.

5.3.1 ST-Untersuchungen

Tabelle 6 gibt die Mittelwerte der Geschwindigkeiten der drei ST-Werte „Kreuzen“, „Rückwärtsrechnen“ und „schnell geradeaus Gehen“ in den drei Gruppen wieder. Die ST-Werte „Kreuzen“ und „Rückwärtsrechnen“ werden angegeben in Anzahl der Kreuze bzw. Anzahl der Subtraktionen pro Zeit in Sekunden. Die ST-Werte „schnell geradeaus Gehen“ werden in Metern pro Sekunden angegeben und der ST wird im Folgenden oft auch nur „Gehen“ genannt.

Die abgebildeten Mittelwerte sind um Alter und um Ausbildung bereinigt und sind somit unabhängig von diesen Faktoren. Probanden der Gruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“ waren dabei bei allen drei ST-Aufgaben zu allen Untersuchungszeitpunkten langsamer in der Ausführung verglichen mit Probanden mit höherer kognitiver Flexibilität. Auch innerhalb der Gruppen nahmen die Geschwindigkeiten im Laufe der Jahre ab.

Die Mittelwerte der Gruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) auf

statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Geschwindigkeiten verglichen. Zu jedem Zeitpunkt wurde zudem untersucht, ob zwischen guter (+ +) und schlechter (- -) kognitiver Flexibilität, zwischen guter (+ +) und mittlerer (+ -) kognitiver Flexibilität oder zwischen mittlerer (+ -) und schlechter (- -) kognitiver Flexibilität der Unterschied der ST-Geschwindigkeiten signifikant war. Haben die Geschwindigkeiten in der ST-Aufgabe einen signifikanten Zusammenhang mit der kognitiven Flexibilität (bei $p \leq .05$), so zeigten paarweise Vergleiche zwischen den Gruppen, dass die Unterschiede in der Geschwindigkeitsausführung v.a. zwischen guter und schlechter kognitiver Flexibilität bestanden. Der ST „Rückwärtsrechnen“ lieferte die eindeutigsten Ergebnisse: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt waren die Unterschiede im paarweisen Vergleich zwischen allen Gruppen signifikant. Auch im „Kreuzen“ unterschieden sich die Ergebnisse statistisch signifikant zwischen guter und schlechter kognitiver Flexibilität.

Im ST „schnell geradeaus Gehen“ unterschieden sich die um Alter und Ausbildung korrigierten Mittelwerte statistisch signifikant zu U1 ($F(2,896)=5,47$, $p<.01$, $\eta^2=.012$) und zu U4 ($F(2,485)=3,74$, $p=.02$, $\eta^2=.015$).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede gab es zu U2 ($F(2,888)=0,82$, $p=.44$, $\eta^2=.002$) und zu U3 ($F(2,886)=0,61$, $p=.54$, $\eta^2=.001$).

Im ST „Rückwärtsrechnen“ unterschieden sich die bereinigten Mittelwerte zwischen den Gruppen statistisch signifikant zu allen Untersuchungszeitpunkten. Zu U1 mit $F(2,876)=27,25$, $p<.01$, $\eta^2=.059$, zu U2 mit $F(2,871)=28,61$, $p<.01$, $\eta^2=.081$, zu U3 mit $F(2,847)=41,39$, $p<.01$, $\eta^2=.089$ und zu U4 mit $F(2,474)=20,07$, $p<.01$, $\eta^2=.078$.

Auch im ST „Kreuzen“ unterschieden sich die korrigierten Mittelwerte zwischen den Gruppen statistisch signifikant zu allen Untersuchungszeitpunkten. Zu U1 mit $F(2,898)=6,36$, $p<.01$, $\eta^2=.014$, zu U2 mit $F(2,892)=13,84$, $p<.01$, $\eta^2=.030$, zu U3 mit $F(2,884)=10,14$, $p<.01$, $\eta^2=.022$ und zu U4 mit $F(2,488)=7,59$, $p<.01$, $\eta^2=.030$.

Tabelle 6: ST-Werte der Gruppen

Δ TMT = Delta-Trail Making Test; ST = Single-Task; m = Meter; s = Sekunden;
 + + = gute kognitive Flexibilität (Δ TMT < 33 s); + - = mittlere kognitive Flexibilität (Δ TMT 33-53 s); - - = schlechte kognitive Flexibilität (Δ TMT > 53 s);
 U = Untersuchungszeitpunkt; IQR = Interquartilsabstand; SD = Standardabweichung;
 ANC = Kovarianzanalyse (ANCOVA)

		Δ TMT			p-Wert	statistisches Verfahren
		+ +	+ -	- -		
ST „schnell geradeaus Gehen“ in m/s						
U1	Mittelwert \pm SD	1,70 (\pm 0,014)	1,70 (\pm 0,014)	1,64 (\pm 0,015)	<0,01	ANC
U2	Mittelwert \pm SD	1,66 (\pm 0,013)	1,67 (\pm 0,012)	1,64 (\pm 0,013)	0,44	ANC
U3	Mittelwert \pm SD	1,65 (\pm 0,013)	1,65 (\pm 0,012)	1,63 (\pm 0,013)	0,54	ANC
U4	Mittelwert \pm SD	1,64 (\pm 0,018)	1,62 (\pm 0,018)	1,56 (\pm 0,021)	0.02	ANC
ST „Rückwärtsrechnen“ in Subtraktionen/s						
U1	Mittelwert \pm SD	0,44 (\pm 0,009)	0,39 (\pm 0,008)	0,35 (\pm 0,009)	<0,01	ANC
U2	Mittelwert \pm SD	0,44 (\pm 0,009)	0,38 (\pm 0,009)	0,33 (\pm 0,009)	<0,01	ANC
U3	Mittelwert \pm SD	0,37 (\pm 0,007)	0,31 (\pm 0,007)	0,28 (\pm 0,007)	<0,01	ANC
U4	Mittelwert \pm SD	0,36 (\pm 0,009)	0,31 (\pm 0,009)	0,27 (\pm 0,010)	<0,01	ANC
ST „Kreuzen“ in Kreuze/s						
U1	Mittelwert \pm SD	1,59 (\pm 0,015)	1,58 (\pm 0,014)	1,52 (\pm 0,015)	<0,01	ANC
U2	Mittelwert \pm SD	1,58 (\pm 0,014)	1,54 (\pm 0,014)	1,47 (\pm 0,014)	<0,01	ANC

		Δ TMT			p-Wert	statistisches Verfahren
		++	+-	--		
U3	Mittelwert \pm SD	1,53 ($\pm 0,014$)	1,49 ($\pm 0,013$)	1,43 ($\pm 0,014$)	<0,01	ANC
U4	Mittelwert \pm SD	1,57 ($\pm 0,017$)	1,50 ($\pm 0,018$)	1,47 ($\pm 0,020$)	<0,01	ANC

Die Grafiken 3, 4 und 5 visualisieren den Verlauf der Ergebnisse der drei ST-Aufgaben. Es ist erkennbar, dass zum einen innerhalb der Gruppen unterschiedlicher kognitiver Flexibilität die Geschwindigkeiten im Laufe der Jahre abnahmen. Zum anderen wird deutlich, dass Probanden der Gruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“ (in grün dargestellt) bei allen drei ST-Aufgaben zu allen Untersuchungszeitpunkten langsamer waren in der Ausführung verglichen mit Probanden höherer kognitiver Flexibilität.

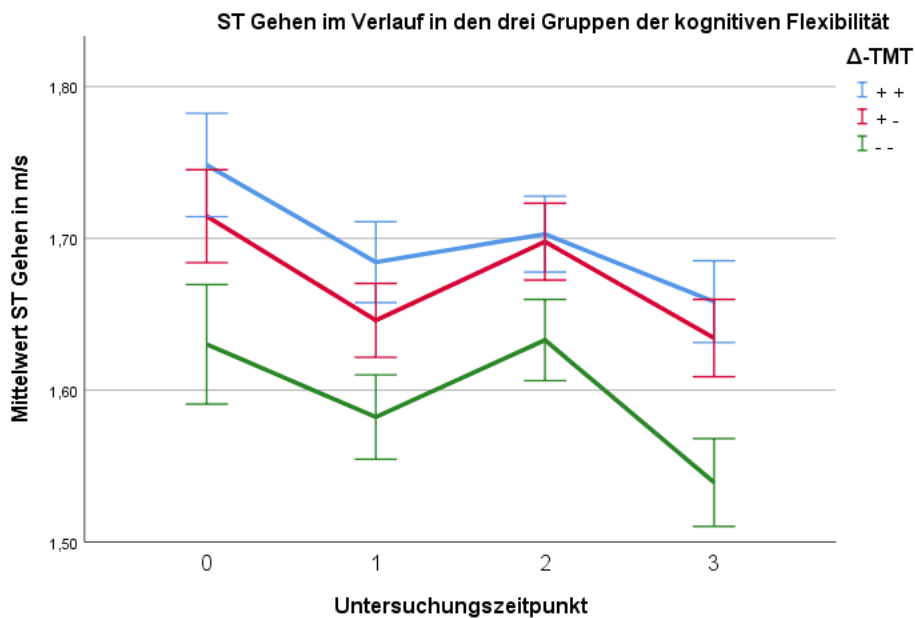


Abbildung 3: ST „schnell geradeaus Gehen“ in m/s im Verlauf

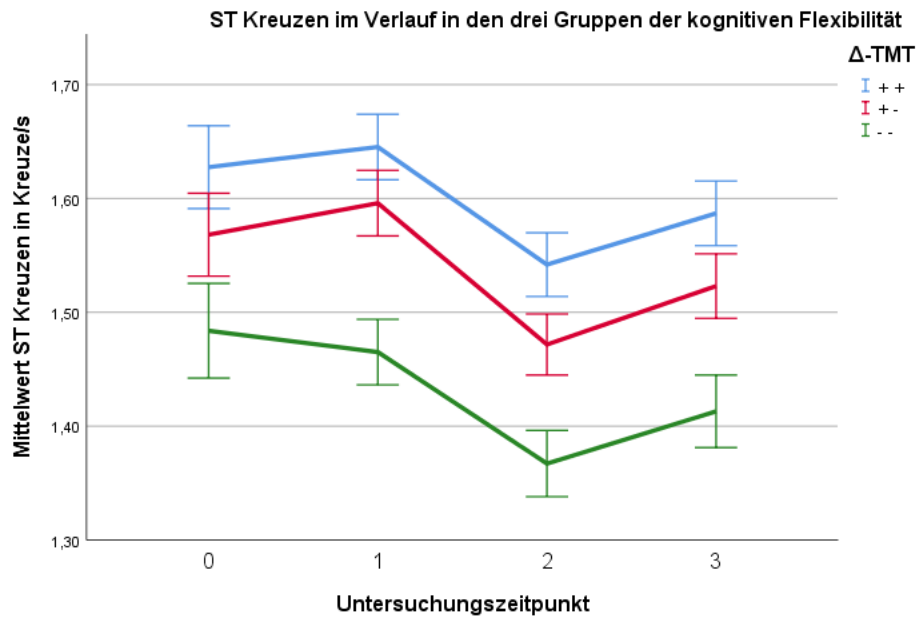


Abbildung 4: ST „Kreuzen“ in Kreuze/s im Verlauf

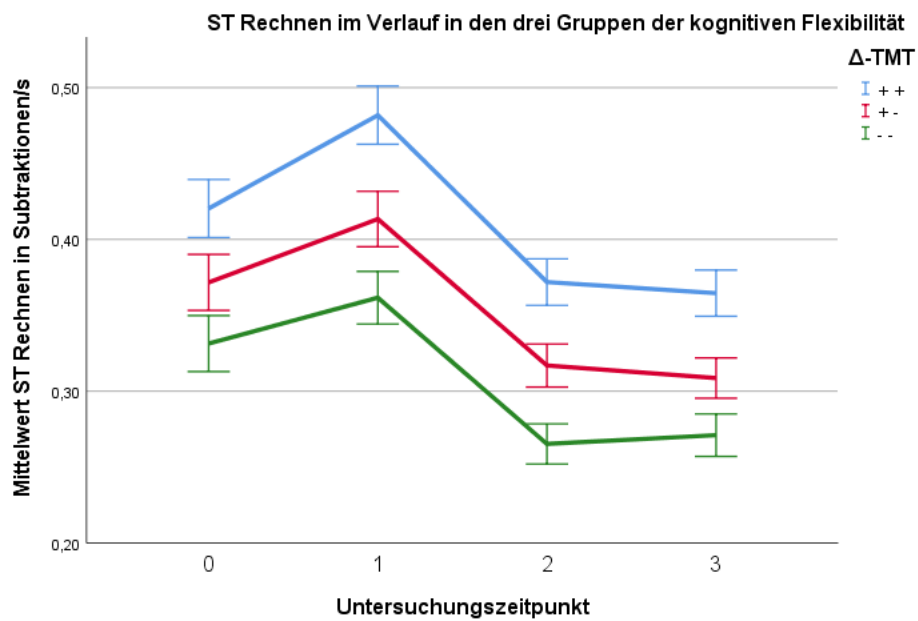


Abbildung 5: ST „Rückwärtsrechnen“ in Subtraktionen/s im Verlauf

5.3.2 DT-Untersuchungen

Analog zu den ST-Werten zeigt Tabelle 7 in Gruppen sortiert die um Alter und um Ausbildung korrigierten Mittelwerte der vier DT-Geschwindigkeiten „Gehen während Kreuzen“, „Kreuzen während Gehen“, „Gehen während Rechnen“ und „Rechnen während Gehen“ über die Zeit.

Auch hier ist erkennbar, dass Probanden der Gruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“ die Aufgaben ab dem ersten Untersuchungszeitpunkt weniger schnell ausführten als Probanden, die kognitiv flexibler waren. Betrachtet man die Geschwindigkeiten über die Zeit, fällt erneut auf, dass im Laufe der Zeit auch innerhalb jeder Gruppe die Geschwindigkeit durch den normalen Alterungsprozess abnahm.

In den Kovarianzanalysen bestätigten sich die Unterschiede im DT als signifikant, insbesondere zwischen schlechter und guter kognitiver Flexibilität. Die Geschwindigkeiten des Rechnens und des Gehens in der DT-Aufgabe „Gehen und Rechnen“ waren dabei zu jedem Untersuchungszeitpunkt zwischen Probanden guter und schlechter kognitiver Flexibilität signifikant verschieden.

Im DT „Gehen während Kreuzen“ unterschieden sich die korrigierten Mittelwerte für Alter und Ausbildung statistisch signifikant zu U1 ($F(2,887)=5,98$, $p<.01$, $\eta^2=.013$), zu U3 ($F(2,877)=5,45$, $p<.01$, $\eta^2=.012$) und zu U4 ($F(2,477)=4,09$, $p=.02$, $\eta^2=.017$).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab es zu U2 ($F(2,891)=1,82$, $p=.16$, $\eta^2=.004$).

Im DT „Kreuzen während Gehen“ unterschieden sich die korrigierten Mittelwerte zwischen den Gruppen statistisch signifikant zu U1 mit $F(2,887)=7,04$, $p<.01$, $\eta^2=.016$, zu U2 mit $F(2,892)=11,25$, $p<.01$, $\eta^2=.025$ und zu U3 mit $F(2,879)=3,86$, $p=.02$, $\eta^2=.009$.

U4 erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede mit $F(2,476)=2,59$, $p=.08$, $\eta^2=.011$.

Im DT „Gehen während Rechnen“ und im DT „Rechnen während Gehen“ unterschieden sich die um Alter und Ausbildung bereinigten Mittelwerte zwischen den Gruppen statistisch signifikant zu allen Untersuchungszeitpunkten.

Im DT „Gehen während Rechnen“ zu U1 mit $F(2,887)=9,56$, $p<.01$, $\eta^2=.021$, zu U2 mit $F(2,883)=9,97$, $p<.01$, $\eta^2=.022$, zu U3 mit $F(2,867)=12,01$, $p<.01$, $\eta^2=.027$ und zu U4 mit $F(2,458)=5,62$, $p<.01$, $\eta^2=.024$.

Im DT „Rechnen während Gehen“ mit $F(2,876)=24,20$, $p<.01$, $\eta^2=.052$ zu U1, mit $F(2,863)=24,63$, $p<.01$, $\eta^2=.054$ zu U2, mit $F(2,831)=18,73$, $p<.01$, $\eta^2=.043$ zu U3 und mit $F(2,447)=13,42$, $p<.01$, $\eta^2=.057$ zu U4.

Table 7: DT-Werte der Gruppen

Δ TMT = Delta-Trail Making Test; m = Meter; s = Sekunden; ++ = gute kognitive Flexibilität (Δ TMT<33 s); +- = mittlere kognitive Flexibilität (Δ TMT 33-53 s); -- = schlechte kognitive Flexibilität (Δ TMT>53 s); U = Untersuchungszeitpunkt; IQR = Interquartilsabstand; SD = Standardabweichung; ANC = Kovarianzanalyse (ANCOVA)

		Δ TMT			p-Wert	statistisches Verfahren
		++	+-	--		
DT „Gehen während Kreuzen“ in m/s						
U1	Mittelwert \pm SD	1,49 ($\pm 0,012$)	1,49 ($\pm 0,011$)	1,44 ($\pm 0,012$)	<0,01	ANC
U2	Mittelwert \pm SD	1,46 ($\pm 0,012$)	1,46 ($\pm 0,011$)	1,43 ($\pm 0,012$)	0,16	ANC
U3	Mittelwert \pm SD	1,44 ($\pm 0,011$)	1,43 ($\pm 0,011$)	1,39 ($\pm 0,012$)	<0,01	ANC
U4	Mittelwert \pm SD	1,41 ($\pm 0,016$)	1,41 ($\pm 0,016$)	1,35 ($\pm 0,019$)	0,02	ANC
DT „Kreuzen während Gehen“ in Kreuze/s						
U1	Mittelwert \pm SD	1,41 ($\pm 0,015$)	1,39 ($\pm 0,014$)	1,33 ($\pm 0,015$)	<0,01	ANC

		ΔTMT			p-Wert	statistisches Verfahren
		+ +	+ -	- -		
U2	Mittelwert ±SD	1,32 (±0,016)	1,26 (±0,015)	1,21 (±0,016)	<0,01	ANC
U3	Mittelwert ±SD	1,15 (±0,013)	1,14 (±0,013)	1,10 (±0,014)	0,02	ANC
U4	Mittelwert ±SD	1,22 (±0,019)	1,19 (±0,020)	1,15 (±0,022)	0,08	ANC
DT „Gehen während Rechnen“ in m/s						
U1	Mittelwert ±SD	1,40 (±0,013)	1,40 (±0,013)	1,32 (±0,014)	<0,01	ANC
U2	Mittelwert ±SD	1,41 (±0,013)	1,38 (±0,013)	1,32 (±0,013)	<0,01	ANC
U3	Mittelwert ±SD	1,37 (±0,012)	1,36 (±0,012)	1,29 (±0,012)	<0,01	ANC
U4	Mittelwert ±SD	1,36 (±0,016)	1,35 (±0,017)	1,28 (±0,019)	<0,01	ANC
DT „Rechnen während Gehen“ in Subtraktionen/s						
U1	Mittelwert ±SD	0,48 (±0,010)	0,41 (±0,010)	0,38 (±0,010)	<0,01	ANC
U2	Mittelwert ±SD	0,42 (±0,009)	0,36 (±0,009)	0,32 (±0,009)	<0,01	ANC
U3	Mittelwert ±SD	0,34 (±0,008)	0,30 (±0,008)	0,26 (±0,009)	<0,01	ANC
U4	Mittelwert ±SD	0,34 (±0,010)	0,29 (±0,010)	0,26 (±0,012)	<0,01	ANC

Die Abbildungen 6, 7, 8 und 9 visualisieren die Ergebnisse der DT-Aufgaben in Form von Liniendiagrammen mit Fehlerbalken. Es wird deutlich, dass alle DT-Aufgaben von Probanden der Gruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“ (in grün dargestellt) langsamer ausgeführt wurden als von Probanden höherer kognitiver Flexibilität. Auch innerhalb jeder Gruppe nahmen die Geschwindigkeiten der DT-Aufgaben, wie auch bei den ST-Aufgaben, im Verlauf der Jahre ab.

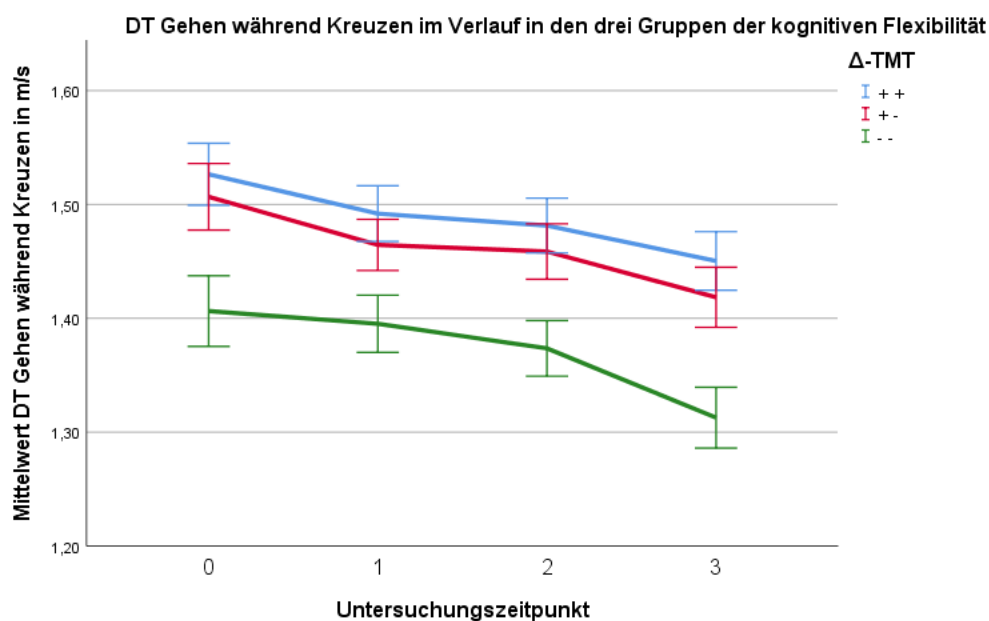


Abbildung 6: DT „Gehen während Kreuzen“ in m/s im Verlauf

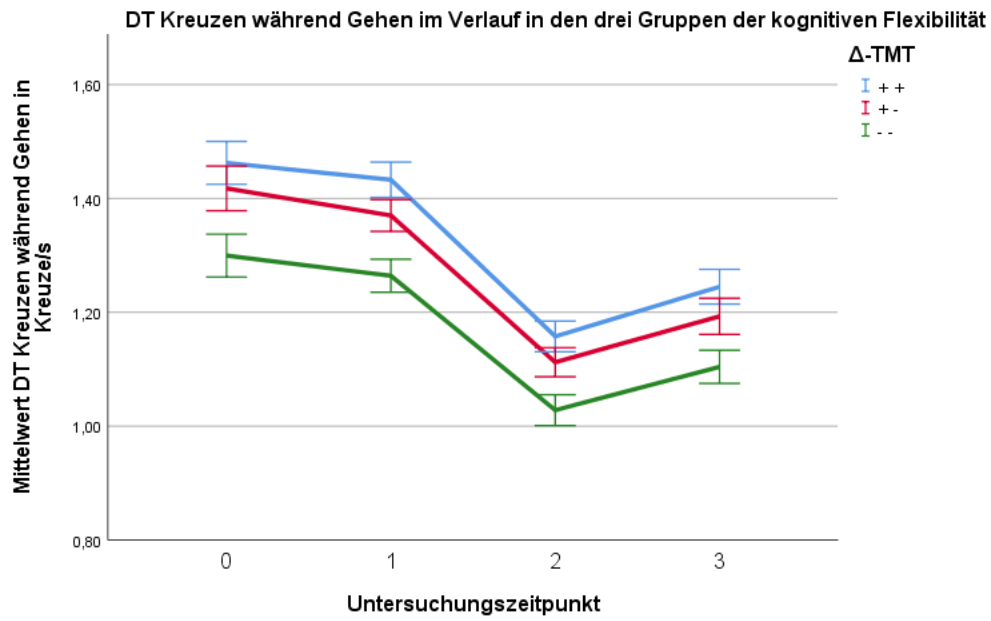


Abbildung 7: DT „Kreuzen während Gehen“ in Kreuze/s im Verlauf

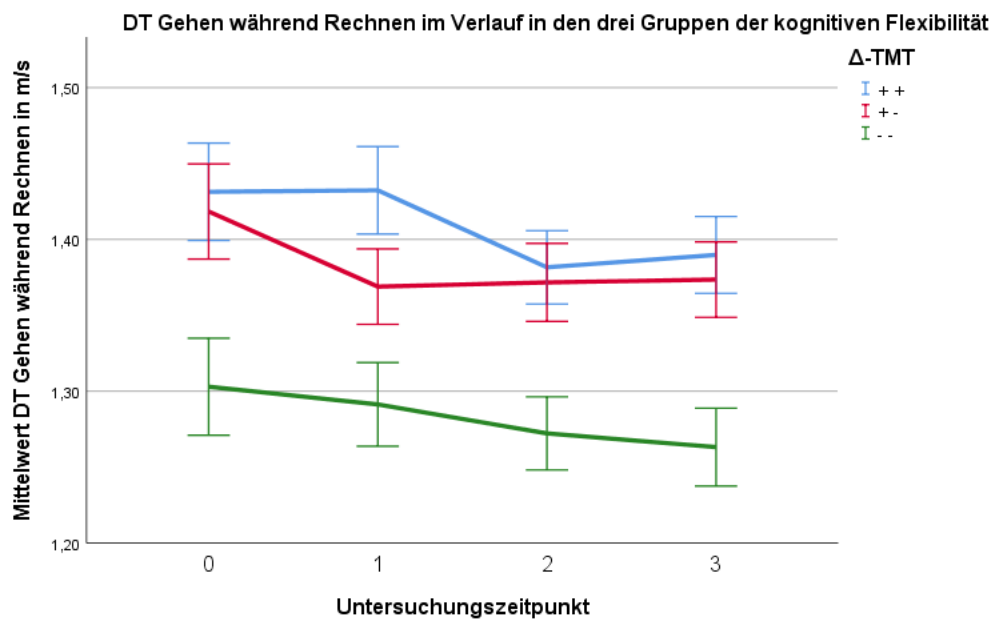


Abbildung 8: DT „Gehen während Rechnen“ in m/s im Verlauf

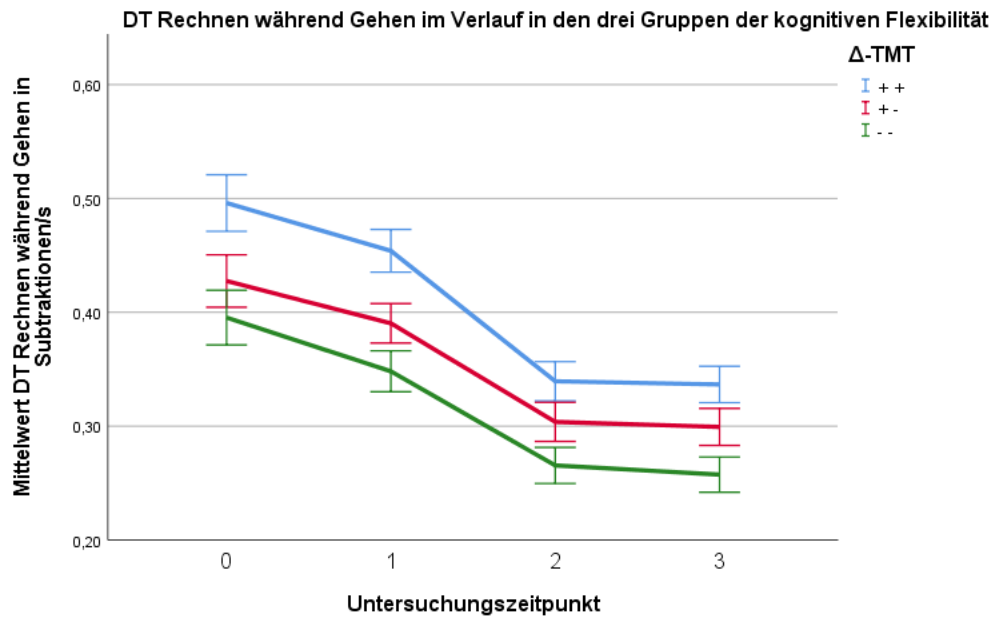


Abbildung 9: DT „Rechnen während Gehen“ in Subtraktionen/s im Verlauf

Die Ergebnisse der Untersuchungen im ST und im DT unterstützen unsere zweite Hypothese, dass sich Probanden schlechter und Probanden guter kognitiver Flexibilität zu allen analysierten Untersuchungszeitpunkten in der Ausführungsgeschwindigkeit der Single-Task- und Dual-Task-Aufgaben unterscheiden.

Diese Analysen sind ein starkes Indiz dafür, dass Probanden, die zum letzten Analysezeitpunkt eine schlechtere kognitive Flexibilität (gemessen durch den Δ TMT) aufwiesen, auch schon Jahre zuvor in ST- und in DT-Aufgaben schlechter abschnitten als Probanden mit besseren kognitiven Leistungen zum letzten Analysezeitpunkt.

5.4 Hypothese 3: Lineare gemischte Modelle zur Analyse der DTC

Um nun die relative Leistungsveränderung in DT-Situationen abzubilden, wurden die Dual-Task-Kosten (DTC) der Probanden berechnet. Ein positiver DTC-Wert bedeutet eine Leistungsminderung im DT gegenüber dem ST und ein negativer DTC-Wert deutet auf eine verbesserte Leistung unter DT-Bedingungen hin (s. Kapitel 4.5.3.).

Die DTC wurden mittels eines linearen gemischten Modells analysiert. Dank linearer gemischter Modelle können wir herausfinden, inwiefern kognitive Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit relativen Leistungseinbußen unter DT-Konditionen stehen und gleichzeitig von anderen festen und zufälligen Faktoren bzw. sog. Effekten beeinflusst werden. Regressionsmodelle mit "random intercepts" (zufälligen Achsenschnittpunkten) und "random slopes" (zufälligen Steigungen) lassen dabei interindividuell Varianzen in den Koeffizienten (Achsenschnittpunkt und Steigung) zu.

Die vier verschiedenen DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“, „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“, „Gehen zu Gehen und Rechnen“ und „Rechnen zu Rechnen und Gehen“, wurden in vier unterschiedlichen Analysen als abhängige Variable in ein lineares gemischtes Modell gesetzt. Es wurde zum einen untersucht, ob sich die abhängige Variable über die Zeit ändert und zum anderen, ob andere unabhängige Variablen mit dieser assoziiert sind und die abhängige Variable über die Zeit hinweg beeinflussen. Werden diese unabhängigen Variablen in der Analyse als signifikant angegeben, bedeutet dies, dass sie einen prädiktiven Einfluss auf die abhängige Variable haben.

Als unabhängige Variablen wurden die drei Δ TMT-Gruppen, das Eintrittsalter in die TREND-Studie, der Ausbildungsstatus der Probanden in abgeschlossenen Jahren und der Einfluss der Zeit zwischen der ersten Untersuchung und den jeweiligen weiteren Untersuchungen eines jeden Probanden untersucht. Außerdem wurde die Interaktion zwischen den Zeitabständen und der kognitiven Flexibilität hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Resultate der DTC beurteilt („ Δ TMT * Zeit“).

Die Tabellen „Schätzungen fester Parameter“ zeigen die Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen und die jeweiligen Konfidenzintervalle mittels Likelihood-Ansatzes an.

Dabei gibt die erste Spalte „Schätzung“ den Regressionskoeffizienten b an, der die Art des Zusammenhangs zwischen der jeweils unabhängigen Variable und der abhängigen Variable (DTC) angibt. Sind die Werte in der Spalte „Signifikanz“ (d.h. der p -Wert) $\leq .05$, so ist der Effekt der unabhängigen auf die abhängige Variable signifikant. Die Vorzeichen des Regressionskoeffizienten geben dabei Auskunft darüber, ob der Zusammenhang gleich- oder gegengerichtet ist, d.h. ob die unabhängige Variable einen positiven oder negativen Effekt auf die abhängige Variable hat.

Die Spalte „Standardfehler“ gibt an, wie genau die geschätzten Regressionskoeffizienten ermittelt werden konnten; je kleiner der Standardfehler, desto näher liegen die geschätzten Werte an den tatsächlichen Werten; in den letzten zwei Spalten wird das zugehörige 95% Konfidenzintervall mit Unter- und Obergrenze angegeben. Ist die 0 Bestandteil dieses Intervalls, muss davon ausgegangen werden, dass kein signifikanter Effekt besteht.

Bei der trichotomen Variable Δ TMT mit ihren drei Ausprägungen bzw. Gruppen „ Δ TMT + +“, „ Δ TMT + -“ und „ Δ TMT - -“ wurde die Gruppe „ Δ TMT - -“ als Referenzkategorie gewählt. Die Ergebnisse der Variablen „ Δ TMT + +“ und „ Δ TMT + -“ sind somit stets im Vergleich zur Variablen „ Δ TMT - -“ zu werten und die Variable „ Δ TMT - -“ wurde folglich aufgrund der Redundanz auf null gesetzt.

Weil wir ein gemischtes Modell nutzen, werden die interindividuellen Varianzen der Steigungen ("slopes") und Achsenschnittpunkten ("intercepts") geschätzt, ebenso wie die Kovarianzen zwischen den Steigungen und Achsenschnittpunkten („ARH1, rho“). Diese Schätzungen bzw. die zufälligen Effekte im Modell werden durch die Tabellen „Schätzungen der Kovarianzparameter“ wiedergegeben. Dabei werden die Signifikanzen der Varianzschätzungen für die Steigungen und die Achsenschnittpunkte mit der Wald-Statistik (Wald Z) getestet.

5.4.1 DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ im linearen gemischten Modell

Tabelle 8: DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ – Schätzungen fester Parameter

Zeit = Zeitabstand zwischen den Untersuchungszeitpunkten; $\Delta TMT ++$ = gute kognitive Flexibilität; $\Delta TMT +-$ = mittlere kognitive Flexibilität; $\Delta TMT --$ = schlechte kognitive Flexibilität; Alter = Alter zum Zeitpunkt 0; Ausbildung = Ausbildungsjahre

DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ - Schätzungen fester Parameter							
Parameter	Schätzung	Standardfehler	Freiheitsgrade	T-Statistik	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	-6,41	2,29	919,34	-2,79	<0,01	-10,92	-1,91
Zeit	0,69	0,11	881,40	5,98	<0,01	0,46	0,91
$\Delta TMT ++$	-0,29	0,62	944,47	-0,46	0,64	-1,51	0,94
$\Delta TMT +-$	-0,45	0,60	926,05	-0,74	0,46	-1,63	0,74
$\Delta TMT --$	0	0
Alter	0,20	0,03	894,70	6,51	<0,01	0,14	0,27
Ausbildung	0,38	0,08	905,63	5,04	<0,01	0,23	0,53
$\Delta TMT ++ * \text{Zeit}$	-0,42	0,16	800,83	-2,66	<0,01	-0,72	-0,11
$\Delta TMT +- * \text{Zeit}$	-0,25	0,16	834,67	-1,58	0,12	-0,56	0,06
$\Delta TMT -- * \text{Zeit}$	0	0

Sowohl das Alter ($b=0,20$, $t(894,70)=6,51$, $p<.01$) als auch die Ausbildungsjahre ($b=0,38$, $t(905,63)=5,04$, $p<.01$) nehmen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable „DTC Gehen zu Gehen und Kreuzen“, wie auch schon in Kapitel 5.2. beschrieben. Dabei sind die DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ pro weiteres Lebensjahr um den Regressionskoeffizienten 0,20 höher; d.h. die relativen Leistungen im DT sind schlechter mit steigendem Lebensalter. Ebenfalls signifikant ist der Anstieg der DTC über die Zeit; mit jedem Follow-Up steigt die DTC um geschätzt 0,69 ($b=0,69$, $t(881,40)=5,98$, $p<.01$). Die Werte der DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ sind bei der Gruppe der „guten kognitiven

Flexibilität“ um den geschätzten Wert - 0,29 geringer als bei der Gruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“. Auch die DTC der Probanden mit mittlerer kognitiver Flexibilität sind um den geschätzten Wert - 0,45 geringer als bei Probanden schlechterer kognitiver Flexibilität. Dies steht in Einklang mit unserer Hypothese, dass Probanden mit besseren Δ TMT-Ergebnissen weniger Leistungseinbußen im DT haben; die Unterschiede der DTC zwischen den Δ TMT-Gruppen sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Interaktion von Zeit und kognitiver Flexibilität („ Δ TMT + + * Zeit“) prädiziert mit $b = -0,42$, $t(800,83) = -2,66$, $p < .01$ signifikante Unterschiede der DTC zwischen Probanden der Δ TMT-Gruppe + + im Vergleich zu Probanden der Δ TMT-Gruppe - -. Das negative Vorzeichen des Regressionskoeffizienten deutet dabei an, dass die DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ über die Zeit bei Probanden der Δ TMT-Gruppe + + niedriger waren als bei Probanden der Referenzgruppe Δ TMT - -, was ebenso in Einklang mit unserer Hypothese steht.

Tabelle 9: DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ – Schätzungen der Kovarianzparameter

Zeit = Zeitabstand zwischen den Untersuchungszeitpunkten bzw. zufällige Steigungen;
intercept = zufällige Achsenschnittpunkte

DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ – Schätzungen der Kovarianzparameter							
Parameter		Schätzung	Standardfehler	Wald Z	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Residuum		48,34	1,80	26,91	<0,01	44,94	51,99
Intercept + Zeit	Varianz: intercept	18,13	2,77	6,55	<0,01	13,44	24,45
	Varianz: Zeit	0,29	0,19	1,51	0,13	0,08	1,06
[Subjekt = Proband]	ARH1, rho	0,06	0,28	0,22	0,83	-0,45	0,54

Tabelle 9 präsentiert die zufälligen Effekte auf die abhängige Variable DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“. Sie geben an, inwiefern Achsenschnittpunkte und Steigungen zwischen den Probanden verschieden sind. Die Schätzung 18,13 gibt die Varianz der zufälligen Achsenschnittpunkte ("random intercepts") an. Dies weist darauf hin, dass schon zum ersten Untersuchungszeitpunkt die Werte der DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ zwischen den einzelnen Probanden signifikant verschieden waren. Die Varianz der Zeit bzw. der zufälligen Steigungen ("random slopes") von 0,29 zeigt, dass die DTC über die Zeit stiegen und somit die Leistungseinbußen zunahmen. Allerdings waren die Anstiege der DTC über die Zeit zwischen den Probanden nicht signifikant verschieden ($p=.13$). Die Zeile „ARH1, rho“ gibt an, ob es zwischen dem zufälligen Achsenschnittpunkt und der Steigung einen Zusammenhang gibt und ob diese Verbindung, je nach Vorzeichen in der Spalte „Schätzung“ gegen- oder gleichgerichtet ist. In diesem Fall deutet die positive Kovarianz von 0,06 darauf hin, dass bei Anstieg des Achsenschnittpunktes auch die Steigung ansteigt, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=.83$).

5.4.2 DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ im linearen gemischten Modell

Tabelle 10: DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ - Schätzungen fester Parameter

Zeit = Zeitabstand zwischen den Untersuchungszeitpunkten; $\Delta TMT ++$ = gute kognitive Flexibilität; $\Delta TMT +-$ = mittlere kognitive Flexibilität; $\Delta TMT --$ = schlechte kognitive Flexibilität; Alter = Alter zum Zeitpunkt 0; Ausbildung = Ausbildungsjahre

DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ - Schätzungen fester Parameter							
Parameter	Schätzung	Standardfehler	Freiheitsgrade	T-Statistik	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	-2,65	3,39	922,56	-0,78	0,44	-9,29	4,00
Zeit	2,02	0,19	919,51	10,55	<0,01	1,64	2,39

DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ - Schätzungen fester Parameter							
Parameter	Schätzung	Standardfehler	Freiheitsgrade	T-Statistik	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Δ TMT + +	-0,28	0,97	966,22	-0,29	0,77	-2,19	1,62
Δ TMT + -	0,66	0,94	944,67	0,70	0,49	-1,19	2,51
Δ TMT - -	0	0
Alter	0,19	0,05	891,53	4,04	<0,01	0,10	0,28
Ausbildung	0,25	0,11	908,81	2,19	0,03	0,03	0,47
Δ TMT + + * Zeit	0,23	0,26	847,34	0,89	0,37	-0,28	0,75
Δ TMT + - * Zeit	-0,06	0,26	883,18	-0,23	0,82	-0,58	0,46
Δ TMT - - * Zeit	0	0

Die verstrichene Zeit zwischen den Untersuchungszeitpunkten bedingt einen statistisch signifikanten Anstieg der DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ um den geschätzten Wert 2,02 ($b=2,02$, $t(919,51)=10,55$, $p<.01$). Auch Alter und absolvierte Ausbildung in Jahren beeinflussen die abhängige Variable DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ im selben Sinne statistisch signifikant wie sie auch die DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ beeinflussen; das Alter mit $b=0,19$, $t(891,53)=4,04$, $p<.01$ und die Ausbildung mit $b=0,25$, $t(908,81)=2,19$, $p=.03$. Die Werte der DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ waren zwischen den Gruppen der unterschiedlichen kognitiven Flexibilität nicht statistisch signifikant verschieden; auch hier zeigt sich aber durch das negative Vorzeichen des Regressionskoeffizienten der Δ TMT-Gruppe + +, dass Probanden dieser Gruppe niedrigere DTC haben als Probanden der Referenzgruppe Δ TMT - -, d.h. weniger Leistungseinbußen im DT „Kreuzen und Gehen“.

Die Interaktion von Zeit und kognitiver Flexibilität („ Δ TMT + + * Zeit“) hat keinen prädizierenden Effekt auf die DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“.

Tabelle 11: DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ - Schätzungen der Kovarianzparameter

Zeit = Zeitabstand zwischen den Untersuchungszeitpunkten bzw. zufällige Steigungen;
intercept = zufällige Achsenschnittpunkte

DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ – Schätzungen der Kovarianzparameter							
Parameter		Schätzung	Standardfehler	Wald Z	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Residuum		137,32	5,01	27,39	<0,01	127,84	147,51
Intercept + Zeit [Subjekt = Proband]	Varianz: intercept	30,68	6,84	4,49	<0,01	19,83	47,49
	Varianz: Zeit	0,77	0,52	1,49	0,14	0,21	2,87
	ARH1, rho	-0,004	0,32	-0,01	0,99	-0,56	0,55

Tabelle 11 gibt Aufschluss über die Schätzungen der Kovarianzparameter. Es ergeben sich dabei ähnliche Erkenntnisse bezüglich der abhängigen Variable DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ wie zuvor bei den DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“. Die Varianz der zufälligen Achsenschnittpunkte (30,68) bestätigt die Annahme, dass die DTC schon seit Beginn statistisch signifikant zwischen den Probanden differierten ($p < .01$). Die Veränderungen der DTC über die Zeit hingegen variierten mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,14$ nicht signifikant zwischen den Probanden; die Varianz der Zeit von 0,77 deutet jedoch darauf hin, dass die DTC über die Zeit anstiegen und nicht abnahmen.

5.4.3 DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ im linearen gemischten Modell

Tabelle 12: DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ - Schätzungen fester Parameter

Zeit = Zeitabstand zwischen den Untersuchungszeitpunkten; $\Delta TMT ++$ = gute kognitive Flexibilität; $\Delta TMT +-$ = mittlere kognitive Flexibilität; $\Delta TMT --$ = schlechte kognitive Flexibilität; Alter = Alter zum Zeitpunkt 0; Ausbildung = Ausbildungsjahre

DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ - Schätzungen fester Parameter							
Parameter	Schätzung	Standardfehler	Freiheitsgrade	T-Statistik	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	17,06	3,02	487,14	5,65	<0,01	11,12	22,99
Zeit	-0,38	0,13	2287,64	-2,89	<0,01	-0,64	-0,12
$\Delta TMT ++$	-3,64	0,82	904,43	-4,44	<0,01	-5,24	-2,03
$\Delta TMT +-$	-3,23	0,79	934,80	-4,07	<0,01	-4,78	-1,67
$\Delta TMT --$	0	0
Alter	0,01	0,04	477,32	0,35	0,73	-0,07	0,10
Ausbildung	0,20	0,10	484,18	1,96	0,051	-0,001	0,39
$\Delta TMT ++ * \text{Zeit}$	0,23	0,18	2277,83	1,26	0,21	-0,13	0,58
$\Delta TMT +- * \text{Zeit}$	0,32	0,18	2285,19	1,77	0,08	-0,04	0,67
$\Delta TMT -- * \text{Zeit}$	0	0

Die Werte der DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ waren bei Probanden der Gruppe der „guten kognitiven Flexibilität“ mit einem Regressionskoeffizienten von -3,64 statistisch signifikant geringer als bei Probanden der Referenzgruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“ ($b = -3,64$, $t(904,43) = -4,44$, $p < .01$). Ebenso waren die DTC der Probanden der „mittleren kognitiven Flexibilität“ mit einem geschätzten Wert von -3,23 statistisch signifikant geringer als die der Probanden mit „schlechter kognitiver Flexibilität“ ($b = -3,23$, $t(934,80) = -4,07$, $p < .01$). D.h., dass bessere kognitive Flexibilität im Vergleich zu einer schlechteren kognitiven Flexibilität mit statistisch signifikant niedrigeren DTC „Gehen zu Gehen und

Rechnen“ verbunden sind.

Auch signifikant ist der Einfluss der Zeit auf die DTC; mit jedem Follow-Up sinken die DTC um den geschätzten Wert $b = -0,38$, $t(2287,64) = -2,89$, $p < .01$.

Weder das Alter noch die Ausbildungsjahre nehmen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable „DTC Gehen zu Gehen und Rechnen“- im Gegensatz zu den DTC im DT „Gehen und Kreuzen“.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass die DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ maßgeblich beeinflusst werden von der jeweiligen Δ TMT und somit der kognitiven Flexibilität bzw. der kognitiven Leistung.

Diese Ergebnisse zeigen somit, dass wir zu Recht davon ausgehen können, dass Gangbildveränderungen unter der DT-Aufgabe „Gehen und Rechnen“ im Vergleich zur ST-Aufgabe „Gehen“ stärker ausgeprägt sind bei Probanden mit schlechteren kognitiven Leistungen bzw. dass die DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ nachweislich durch die kognitive Flexibilität bedingt werden.

Dies zeigte sich bereits zu Beginn der Untersuchungen.

Gemäß dieser Ergebnisse können die DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ somit ein geeignetes Messinstrument darstellen für spätere kognitive Beeinträchtigungen und unterstützen unsere Hypothese Nummer 3.

Tabelle 13: DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ - Schätzungen der Kovarianzparameter

intercept = zufällige Achsenschnittpunkt; $\Delta TMT ++$ = gute kognitive Flexibilität; $\Delta TMT +- =$ mittlere kognitive Flexibilität; $\Delta TMT -- =$ schlechte kognitive Flexibilität

DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“							
– Schätzungen der Kovarianzparameter							
	Parameter	Schätzung	Standardfehler	Wald Z	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
$\Delta TMT ++$	Residuum	65,12	3,36	19,36	<0,01	58,85	72,06
	Intercept [Subjekt = Proband]	40,81	4,97	8,21	<0,01	32,15	51,81
$\Delta TMT +-$	Residuum	67,78	3,50	19,38	<0,01	61,26	74,99
	Intercept [Subjekt = Proband]	34,62	4,56	7,59	<0,01	26,75	44,82
$\Delta TMT --$	Residuum	74,26	3,99	18,63	<0,01	66,84	82,50
	Intercept [Subjekt = Proband]	41,40	5,40	7,66	<0,01	32,05	53,47

Die Schätzungen der Kovarianzparameter zu den DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ sind für jede der drei kognitiven Flexibilitätsgruppen getrennt dargestellt. Die Varianz der zufälligen Achsenschnittpunkte ("random intercepts") nimmt in allen drei Gruppen statistisch signifikante Werte zwischen 34 und 42 an ($p < .01$), was darauf hindeutet, dass die DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ seit Beginn auch innerhalb der Gruppen bei den einzelnen Probanden signifikant unterschiedlich waren.

5.4.4 DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ im linearen gemischten Modell

Tabelle 14: DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ - Schätzungen fester Parameter

Zeit = Zeitabstand zwischen den Untersuchungszeitpunkten; $\Delta TMT ++$ = gute kognitive Flexibilität; $\Delta TMT +-$ = mittlere kognitive Flexibilität; $\Delta TMT --$ = schlechte kognitive Flexibilität; Alter = Alter zum Zeitpunkt 0; Ausbildung = Ausbildungsjahre

DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ - Schätzungen fester Parameter							
Parameter	Schätzung	Standardfehler	Freiheitsgrade	T-Statistik	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	-22,72	7,47	3017,00	-3,04	<0,01	-37,37	-8,07
Zeit	2,47	0,55	3017,00	4,45	<0,01	1,38	3,56
$\Delta TMT ++$	0,80	2,50	3017,00	0,32	0,75	-4,11	5,71
$\Delta TMT +-$	1,80	2,45	3017,00	0,73	0,46	-3,00	6,60
$\Delta TMT --$	0	0
Alter	0,04	0,10	3017,00	0,35	0,73	-0,16	0,23
Ausbildung	0,79	0,25	3017,00	3,22	<0,01	0,31	1,27
$\Delta TMT ++ * \text{Zeit}$	0,51	0,75	3017,00	0,68	0,50	-0,97	1,99
$\Delta TMT +- * \text{Zeit}$	0,21	0,76	3017,00	0,27	0,79	-1,28	1,69
$\Delta TMT -- * \text{Zeit}$	0	0

Die Tabelle zeigt, dass die Variable Zeit, d.h. der Zeitabstand zwischen den Untersuchungszeitpunkten den Wert der abhängigen Variable DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ statistisch signifikant um den Regressionskoeffizienten 2,47 steigen lässt ($b=2,47$, $t(3017,00)=4,45$, $p<.01$). Auch die Ausbildungsjahre haben einen signifikanten Effekt auf die DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ ($b=0,79$, $t(3017,00)=3,22$, $p<.01$). Die kognitive Flexibilität hat allerdings keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der DTC, ebenso wenig wie die Interaktion zwischen Zeit und kognitiver Flexibilität.

Tabelle 15: DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ - Schätzungen der Kovarianzparameter

intercept = zufällige Achsenschnittpunkte; $\Delta TMT ++$ = gute kognitive Flexibilität; $\Delta TMT +-$ = mittlere kognitive Flexibilität; $\Delta TMT --$ = schlechte kognitive Flexibilität

DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“								
– Schätzungen der Kovarianzparameter								
	Parameter		Schätzung	Standardfehler	Wald Z	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
							Untergrenze	Obergrenze
$\Delta TMT ++$	Residuum		1008,86	52,56	19,20	<0,01	910,93	1117,31
	Intercept [Subjekt = Proband]	Varianz	34,04	30,83	1,10	0,27	5,77	200,89
$\Delta TMT +-$	Residuum		1175,32	61,51	19,11	<0,01	1060,74	1302,26
	Intercept [Subjekt = Proband]	Varianz	9,43	34,43	0,27	0,78	0,01	12096,23
$\Delta TMT --$	Residuum		1329,93	74,76	17,79	<0,01	1191,19	1484,82
	Intercept [Subjekt = Proband]	Varianz	105,09	50,44	2,08	0,04	41,02	269,23

Die mit $p=.04$ statistisch signifikante Varianz der zufälligen Achsenschnittpunkte der kognitiv Unflexibleren von 105,09 weist darauf hin, dass die DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ zwischen den Probanden zum Ursprungszeitpunkt innerhalb der ΔTMT -Gruppe -- variierten.

5.5 Hypothese 4: Δ TMT und DTC bei Konvertierten zu einer Demenz und Gesunden

Als Konvertierer werden Probanden bezeichnet, bei denen im Verlauf sicher ein Morbus Parkinson oder eine Demenz diagnostiziert wurde, was zum Ausscheiden aus der TREND-Studie führt, weil sie durch ihre Erkrankung einen Studienendpunkt erreicht haben. Von den 906 Probanden der Kohorte sind zum Analysezeitpunkt 13 Probanden an einer Demenz erkrankt. Sechs davon leiden unter Alzheimer Demenz, ein Proband unter einer vaskulären Demenz, zwei unter einer Mischform und vier unter einer Demenz unklarer Genese. Diese 13 Probanden stellen zwar nur 1,4% der gesamten Kohorte da, dennoch deuten die folgenden Abbildungen 10, 11, 12, 13 und 14 denselben Trend an, der sich auch in den vorherigen Ergebnissen zeigte.

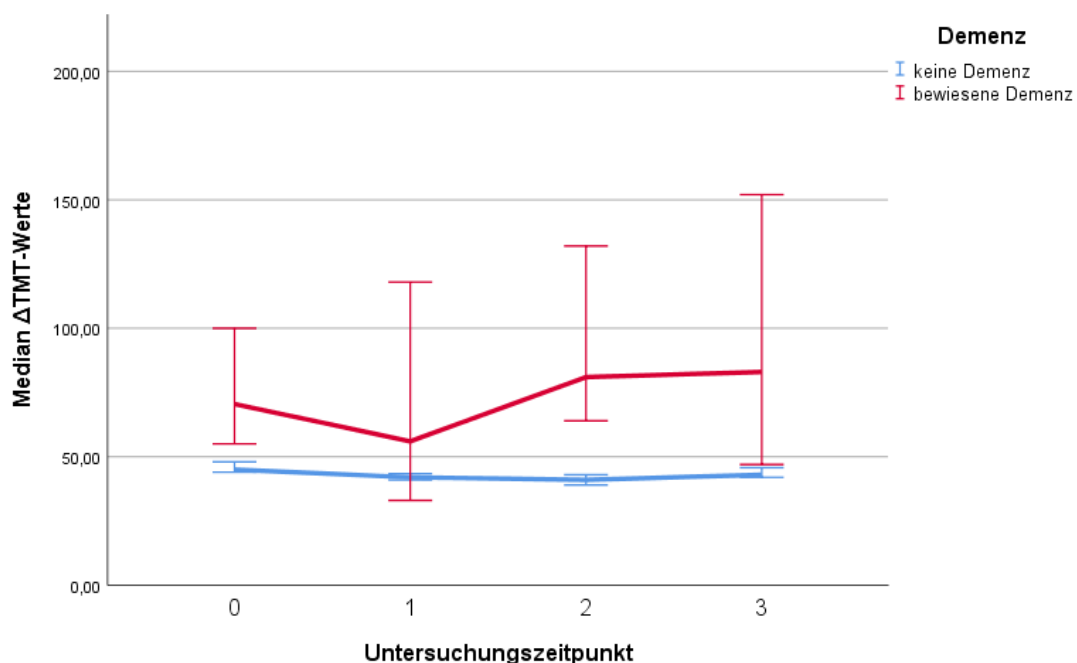


Abbildung 10: Kognitive Flexibilität (Δ TMT) im Verlauf bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz

Die Δ TMT-Ergebnisse der dementen Probanden waren ab Beginn der TREND-Studie signifikant höher und stiegen insbesondere im Laufe der Zeit stärker an. Ebenso waren die vier DTC zu allen Untersuchungszeitpunkten höher; d.h. die Leistungseinbußen der Dementen unter DT-Konditionen waren größer als der

relative Leistungsverlust bei Nicht-Erkrankten, allerdings ohne statistische Signifikanz. Diese Tendenz zeigte sich ab Beginn der Studie mit Zunahme der Leistungseinbußen im Verlauf der Untersuchungen.

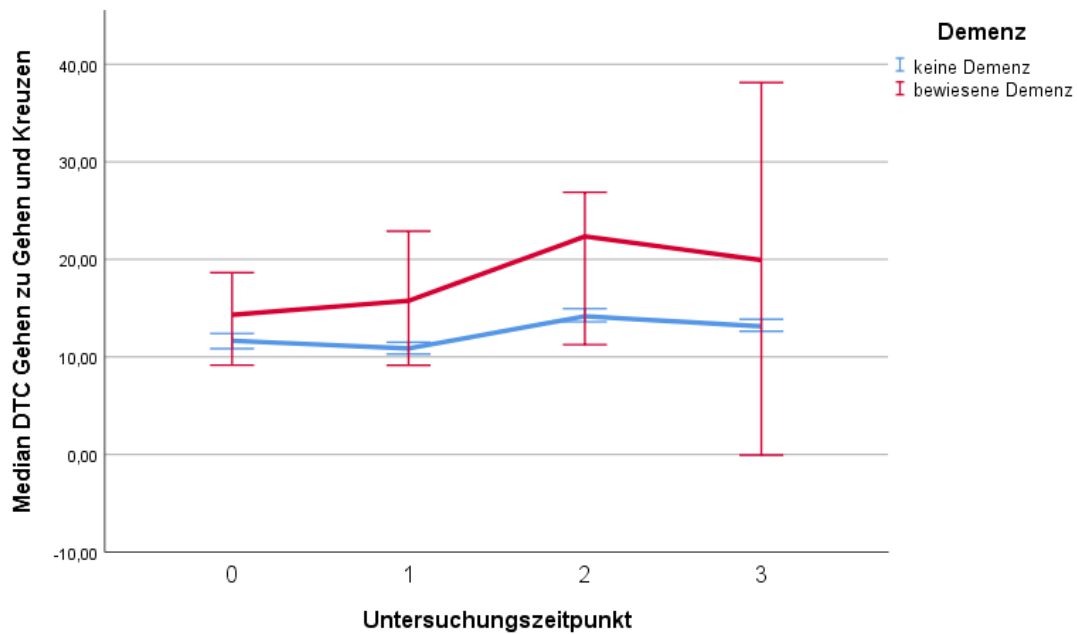


Abbildung 11: DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz im Verlauf

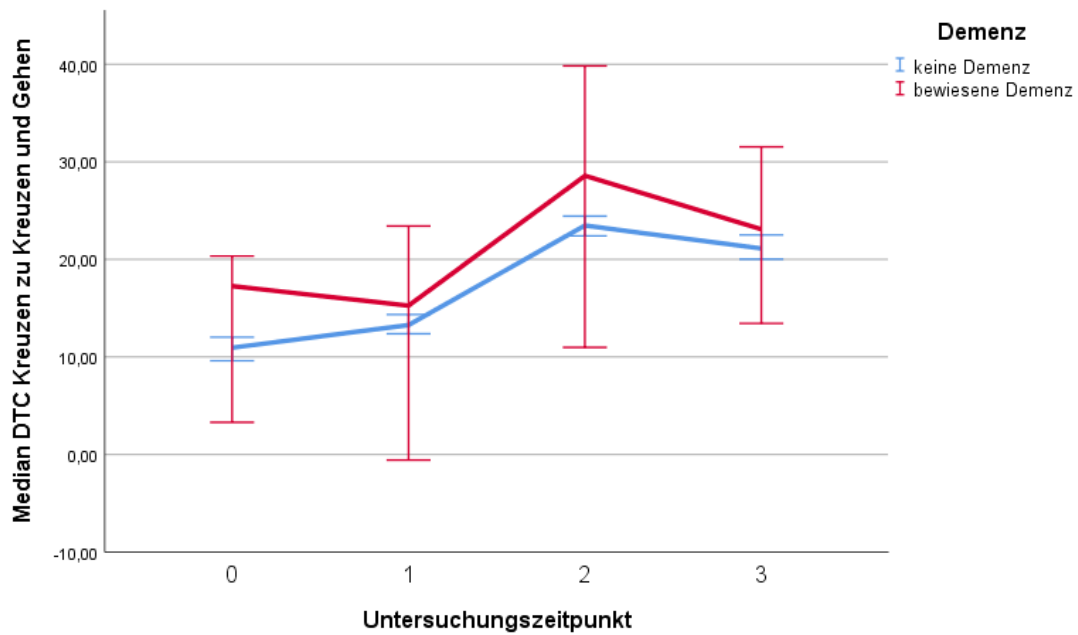


Abbildung 12: DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz im Verlauf

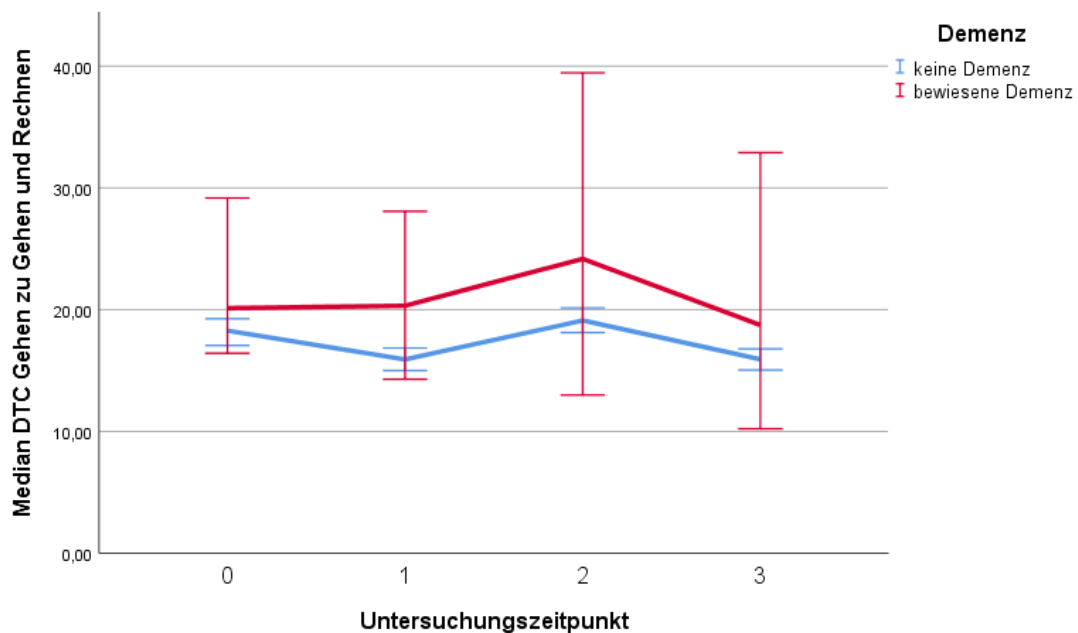


Abbildung 13: DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz im Verlauf

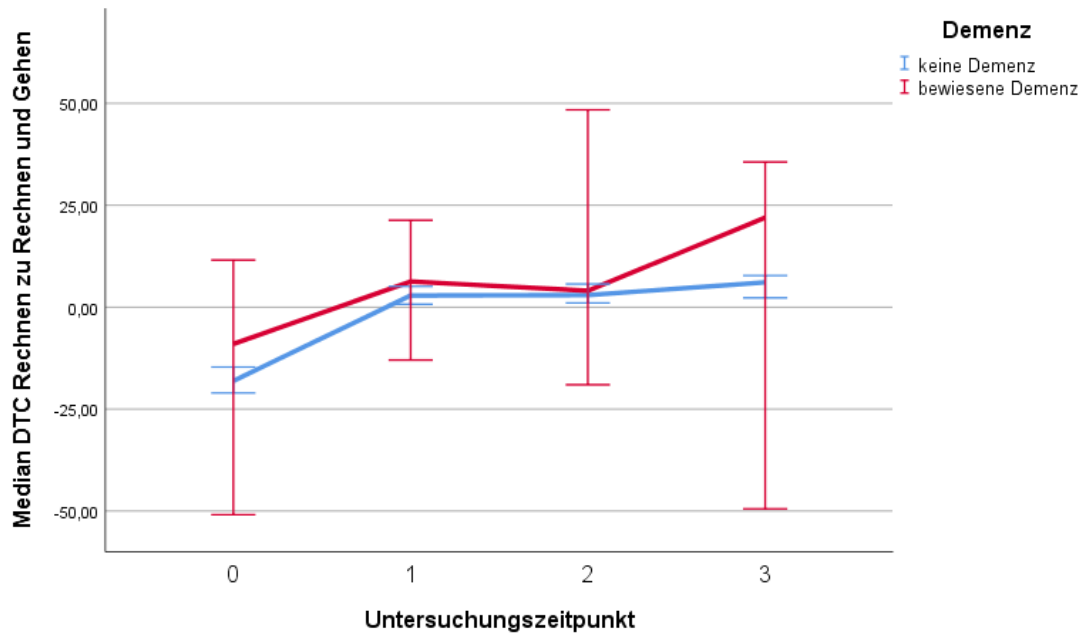


Abbildung 14: DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz im Verlauf

Gangvariabilitäten deuteten sich demnach, wie in Hypothese 4 angenommen, bei Konvertierten zu einer Demenz schon Jahre vor Diagnosestellung an; die Vergleiche zwischen Konvertierten und Gesunden waren allerdings statistisch aufgrund der geringen Anzahl Konvertierter nicht signifikant.

Tabelle 16 zeigt die Mediane der Variablen, die in den Liniendiagrammen dargestellt sind, über die Zeit. Die Mediane wurden mittels Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede in den Gruppen getestet.

Tabelle 16: Variablen im Verlauf bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz

Δ TMT = Delta-Trail Making Test (kognitive Flexibilität); DTC = Dual-Task-Kosten;
U = Untersuchungszeitpunkt; IQR = Interquartilsabstand; MW = Mann-Whitney-U-Test

		Keine Demenz	Demenz	p-Wert	statistisches Verfahren
ΔTMT in Sekunden					
U1	Median (IQR)	45 (31-62)	71 (56-83)	0,01	MW
U2	Median (IQR)	42 (30-59)	56 (36-100)	0,09	MW
U3	Median (IQR)	41 (28-59)	81 (65-130)	<0,01	MW
U4	Median (IQR)	43 (29-63)	83 (64-147)	<0,01	MW
DTC Gehen zu Gehen und Kreuzen					
U1	Median (IQR)	11,7 (6,8-16,8)	14,3 (10,8-17,9)	0,34	MW
U2	Median (IQR)	10,9 (5,9-16,4)	13,4 (7,7-22,5)	0,09	MW
U3	Median (IQR)	14,2 (9,0-20,2)	22,4 (11,7-26,4)	0,04	MW
U4	Median (IQR)	13,2 (7,9-18,9)	19,9 (8,6-22,8)	0,11	MW
DTC Kreuzen zu Kreuzen und Gehen					
U1	Median (IQR)	10,9 (1,8-19,0)	17,3 (9,1-19,9)	0,18	MW
U2	Median (IQR)	13,3 (5,8-20,9)	15,3 (3,0-23,2)	0,88	MW
U3	Median (IQR)	23,5 (14,9-33,0)	28,6 (14,1-38,1)	0,45	MW
U4	Median (IQR)	21,1 (12,9-29,2)	23,1 (15,6-30,9)	0,52	MW
DTC Gehen zu Gehen und Rechnen					
U1	Median (IQR)	18,3 (11,8-24,8)	20,1 (16,9-25,0)	0,31	MW
U2	Median (IQR)	15,9 (9,9-24,0)	20,3 (14,6-27,3)	0,14	MW
U3	Median (IQR)	19,1 (12,3-26,2)	24,2 (14,2-39,1)	0,09	MW
U4	Median (IQR)	15,9 (9,5-23,1)	18,7 (13,6-29,3)	0,27	MW
DTC Rechnen zu Rechnen und Gehen					
U1	Median (IQR)	-18,1 (-42,3-4,8)	-9 (-41,3-6,7)	0,69	MW
U2	Median (IQR)	2,9 (-14,6-21,3)	6,3 (-7,5-20,7)	0,61	MW
U3	Median (IQR)	3,0 (-16,9-24,0)	4,0 (-15,9-41,6)	0,54	MW
U4	Median (IQR)	6,1 (-15,7-25,2)	22,0 (-26,0-29,3)	0,72	MW

Die Δ TMT-Werte unterscheiden sich zu U1 ($U=4285.5$; $z=2.57$; $p=.01$; $r=0.11$), zu U3 ($U=9862.0$; $z=3.96$; $p<.01$; $r=0.13$) und zu U4 ($U=7045.0$; $z=3.18$; $p<.01$; $r=0.11$) statistisch signifikant zwischen Gesunden und Erkrankten. Zu U2 unterscheiden sich die Mediane nicht signifikant ($U=7703.5$; $z=1.72$; $p=.09$; $r=.06$).

Die Ergebnisse der DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ unterscheiden sich lediglich zu U3 statistisch signifikant zwischen Erkrankten und Gesunden, $U=7495.0$; $z=2.04$; $p=.04$; $r=.07$. Die DTC unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Gesunden und Erkrankten zu U1 ($U=3224.5$; $z=.95$; $p=.34$; $r=.04$), zu U2 ($U=7250.0$; $z=1.7$; $p=.09$; $r=.02$) und zu U4 ($U=5636.0$; $z=1.58$; $p=.11$; $r=.06$).

Die DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Gesunden und Erkrankten zu allen Untersuchungszeitpunkten (U1: $U=3376.5$; $z=1.33$; $p=.18$; $r=.06$. U2: $U=5570.0$; $z=-.16$; $p=.90$; $r=-.01$. U3: $U=5808.5$; $z=.76$; $p=.45$; $r=.03$ und U4: $U=4050.0$; $z=.65$; $p=.52$; $r=.02$).

Die DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Gesunden und Erkrankten zu allen Untersuchungszeitpunkten (U1: $U=3271.5$; $z=1.02$; $p=.31$; $r=.01$. U2: $U=6985.5$; $z=1.48$; $p=.14$; $r=.05$. U3: $U=6655.5$; $z=1.71$; $p=.09$; $r=.06$ und U4: $U=3817.5$; $z=1.10$; $p=.27$; $r=.04$).

Die DTC „Rechnen zu Gehen und Rechnen“ unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Gesunden und Erkrankten zu allen Untersuchungszeitpunkten (U1: $U=2994$; $z=.40$; $p=.69$; $r=.02$. U2: $U=6018.0$; $z=.51$; $p=.61$; $r=.02$. U3: $U=5512.0$; $z=.62$; $p=.54$; $r=.02$ und U4: $U=2027.0$; $z=.36$; $p=.72$; $r=.01$).

6 Diskussion

Wie bereits anfangs dargelegt wird die Anzahl an Demenzerkrankungen in Zukunft weiter ansteigen und ein zunehmendes Problem in unserer Gesellschaft darstellen [1]. Da eine Diagnosestellung zu einem frühen Erkrankungszeitpunkt sowohl Behandlungsmöglichkeiten verbessert als auch Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Therapien eröffnet, liegt der Fokus heutzutage v.a. auf der Früherkennung.

Die TREND-Studie erhebt seit 2009 in regelmäßigen Abständen ausführliche anamnestische und klinische Daten einer großen Anzahl an Probanden im Hinblick auf die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen. Durch die Daten der longitudinalen Studie können bekannte Prodromalmarker evaluiert werden und neue präklinische Marker identifiziert und validiert werden, um in Zukunft eine frühe, einfache, kostengünstige und dennoch valide Diagnosestellung neurodegenerativer Erkrankungen zu ermöglichen.

Dabei sind Gangveränderungen als mögliche Prädiktoren für spätere kognitive Beeinträchtigungen beliebter Gegenstand mehrerer Studien [2, 6, 80, 143]. Mittlerweile gibt es immer mehr Forschungsgruppen, die postulieren, dass Gangveränderungen schon vor Manifestation der kognitiven Symptomatik auftreten und somit mögliche Prädiktoren der Erkrankung sind [20, 80]. Ein beliebtes und einfaches Instrument zur Objektivierung von Gangstörungen ist das DT-Paradigma, da Gangbildveränderungen unter DT-Konditionen aggravieren und auf diese Weise besonders gut demaskiert werden können [144].

Auch die vorliegende Arbeit analysiert Gangparameter im ST und im DT über mehrere Untersuchungszeitpunkte zwischen Gruppen unterschiedlicher kognitiver Leistungen aus der TREND-Studie, um dieser Frage nachzugehen. Von besonderem Interesse waren dabei die Leistungen der Gruppe der kognitiv schwächeren Probanden und die Fragestellung, ob diese möglicherweise schon auf die Prodromalphase einer demenziellen Erkrankung hinweisen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand der aktuellen Studienlage kritisch interpretiert, um im Einzelnen die Hypothesen dieser Arbeit zu überprüfen.

6.1 Diskussion der Ergebnisse

6.1.1 Beurteilung der kognitiven Beeinträchtigung

Hypothese 1:

Die Gruppen unterschiedlicher kognitiver Flexibilität unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Ergebnisse weiterer kognitiver Messungen, wie der CERAD-Gesamtsumme und des Mini-Mental-Status-Tests (MMST).

Der Δ -Trail Making Test (Δ TMT) als Instrument zur Erfassung der kognitiven Flexibilität bzw. Exekutivfunktion (EF) kann somit auch Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen liefern, die mit Ergebnissen etablierter neuropsychologischer Testverfahren übereinstimmen.

Der Δ -Trail Making Test (Δ TMT) repräsentiert die kognitive Flexibilität und somit die Leistung der Exekutivfunktion (EF) und steht in engem Zusammenhang sowohl mit Gangbildveränderungen als auch mit kognitiven Einbußen [90, 138]. Die EF ist bei demenziellen Erkrankungen oft beeinträchtigt [94], daher können zunehmende Defizite der EF auf das Vorliegen oder die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung im Sinne einer MCI oder einer AD hinweisen [145].

Δ TMT wurde in dieser Arbeit als Maß für die kognitive Leistung und somit als Marker einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung der Probanden gesetzt.

Da bis zum jetzigen Zeitpunkt der Studie nur bei wenigen Probanden eine Demenz diagnostiziert wurde, wurden als Grundlage für die Datenanalyse die Probanden anhand ihrer Δ TMT-Ergebnisse des dritten und somit zum Analysezeitpunkt aktuellsten Untersuchungszeitpunktes in drei Gruppen gleicher Größe eingeteilt. Probanden mit einem Δ TMT-Wert > 53 s zählen dabei zur Gruppe der „schlechten kognitiven Flexibilität“ und Probanden mit Δ TMT-Werten < 33 s zur Gruppe der „guten kognitiven Flexibilität“.

Da der Δ TMT jedoch lediglich die kognitive Flexibilität als Teil der EF bewertet und nicht die kognitive Gesamtleistung abbilden kann, wurden die Δ TMT-Werte bzw. die drei Gruppen mit Ergebnissen ausführlicher und etablierter neuropsychologischer Untersuchungen verglichen. Der MMST (Mini-Mental-Status-Test) ist einer der weltweit meistverwendeten Kurzscreening-Tests zur

Feststellung kognitiver Leistungsfähigkeit und die CERAD-NP (CERAD-neuropsychologische Testbatterie) ist das Standardverfahren zur Erfassung kognitiver Leistungen und zur Verlaufskontrolle kognitiv Beeinträchtigter [124, 129].

Sowohl die Gesamtsummen der CERAD-NP als auch die Ergebnisse des MMST unterscheiden sich signifikant zwischen den drei Untergruppen, die durch die Δ TMT-Werte festgelegt wurden.

Die Mediane des MMST variieren signifikant zwischen den Gruppen. Die Punktwerte aller Probanden bewegen sich zwischen 27 und 30. Obwohl erst eine Punktezahl von weniger als 27 beim MMST als verdächtig gilt und eine Punktezahl von weniger als 24 für eine Demenz spricht [134], geben die Unterschiede zwischen den Gruppen Hinweise auf verschieden starke kognitive Leistungsfähigkeiten.

Auch die Gesamtsumme der CERAD-NP zum 3.FU liegt mit einem Mittelwert von 82,8 Punkten in der Gruppe der kognitiv Unflexibleren (Δ TMT - -) deutlich unter dem Mittelwert von 87,3 Punkten in der Gruppe der kognitiv flexiblen Probanden (Δ TMT + +).

Die bekannte Tatsache, dass eine Verschlechterung der exekutiven Funktionen mit zunehmendem Alter und verminderter kognitiver Reserve einhergeht, zeigt sich auch in dieser Kohorte [146]. Diese Unterschiede wurden für den weiteren statistischen Vergleich berücksichtigt und der Effekt wurde bereinigt.

Übereinstimmend mit unserer Hypothese können wir in der Kohorte folglich davon ausgehen, dass der Δ TMT Hinweise auf kognitive Einschränkungen gibt, die mit den Ergebnissen etablierter Testverfahren zur Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit wie der CERAD-NP oder des MMST übereinstimmen. Aussagen bezüglich Schwere und Spezifität der demenziellen Erkrankungen können durch den Δ TMT nicht getroffen werden.

6.1.2 Beurteilung der Parameter im ST und im DT

Hypothese 2:

Nichtmotorische und motorische Single- und motorische Dual-Task-Aufgaben unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Ausführungsgeschwindigkeit zwischen Probanden schlechter und Probanden guter kognitiver Flexibilität zu allen analysierten Untersuchungszeitpunkten von der BL bis zum 3.FU.

Die Geschwindigkeiten der nichtmotorischen und der motorischen ST- und der motorischen DT- Aufgaben wurden jeweils über vier Untersuchungszeitpunkte von der BL bis zum 3.FU berechnet. Dadurch lassen sich retrospektiv über eine Zeitspanne von ca. sechs Jahren Aussagen über die Ausführungsgeschwindigkeiten im ST und im DT treffen. Dabei interessieren insbesondere die Ergebnisse der Gruppe der schlechten kognitiven Flexibilität, da diese einen Hinweis auf das Risiko einer Demenzentwicklung geben könnten.

Primär wurden die Geschwindigkeiten der STs „schnell geradeaus Gehen“, „Rückwärtsrechnen in 7-er Schritten“ und „Kreuze setzen“ ermittelt. Anschließend wurden durch Kombinationen der STs folgende DT-Situationen geschaffen:

1. Gehen als motorische Aufgabe der unteren Extremität und simultanes Kreuzen als zusätzliche motorische Aufgabe der oberen Extremität.
2. Gehen als motorische Aufgabe der unteren Extremität und simultanes Subtrahieren in 7-er Schritten als kognitive bzw. exekutive Aufgabe.

In beiden Fällen wird die DT-Situation durch eine zusätzliche exekutive Komponente erschwert, nämlich die der Aufmerksamkeitsverteilung bei mehreren zu priorisierenden Aufgaben. Im DT wurde für jede der zwei simultan auszuführenden Aufgaben sowohl die Geschwindigkeit des Gehens einerseits als auch die Geschwindigkeit des Kreuzens bzw. des Subtrahierens andererseits berechnet.

Basierend auf der Tatsache, dass kognitive und motorische Leistungen durch den physiologischen Prozess des Alterns progredient abbauen [7, 71], verwundert nicht, dass die Geschwindigkeiten im ST und im DT im zeitlichen Verlauf von der BL bis zur 3.FU innerhalb aller Gruppen progredient abnehmen.

6.1.2.1 Beurteilung der Parameter im ST

Hinsichtlich der Ausführungsgeschwindigkeiten der "non-walking-Parameter" Rechnen und Kreuzen im ST zeigte sich zu allen Untersuchungszeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Probanden guter ($\Delta\text{TMT}++$) und schlechter kognitiver Flexibilität ($\Delta\text{TMT}--$). Probanden aus der Gruppe der schlechten kognitiven Flexibilität benötigten stets mehr Zeit, um dieselbe Anzahl an Subtraktionen durchzuführen bzw. um dieselbe Anzahl an Kreuzen zu setzen als Probanden aus der Gruppe der guten kognitiven Flexibilität.

In der Annahme, dass zum Rechnen und Kreuzen kognitive Flexibilität benötigt wird, können die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen als Bestätigung unterschiedlicher kognitiver Leistungsfähigkeit angesehen werden. Im ST „schnell geradeaus Gehen“ waren Probanden der Gruppe der schlechten kognitiven Flexibilität ebenfalls zu jedem Zeitpunkt langsamer als Probanden mit besserer kognitiver Flexibilität, jedoch nicht zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Auch andere aktuelle Studien beschreiben reduzierte Ganggeschwindigkeiten als frühe Hinweise einer Demenz, die teilweise schon Jahre vor kognitiven Defiziten und Diagnosestellung beobachtet werden können [64, 80]. Im Hinblick auf die Frage, ob reduzierte Ganggeschwindigkeiten im ST als Prädiktoren späterer kognitiver Beeinträchtigungen gewertet werden dürfen, ist die Studienlage uneinheitlich.

Rosso und Kollegen hatten an einer Kohorte von 223 initial nicht kognitiv beeinträchtigten Probanden Ganguntersuchungen durchgeführt. Neun Jahre später wurde bei 66 Probanden der Kohorte eine MCI oder eine Demenz nachgewiesen. Die Auswertung ergab, dass ebendiese Probanden Jahre zuvor beim Gehen unter DT-Konditionen und auch beim ST „schnelles Gehen“ signifikant langsamer waren als der Rest der Kohorte. Im Gegensatz dazu waren Gehen in normaler Geschwindigkeit und Gehen auf schmalen Strecken nicht mit späteren kognitiven Einbußen in Zusammenhang zu bringen. Rosso und Kollegen bewerteten somit auch „schnelles Gehen“ im ST als ausreichend komplexe Gangaufgabe, um Defekte aufzudecken, die sonst verborgen blieben und werteten Einbußen im ST „schnelles Gehen“ als einen Prädiktor späterer

kognitiver Einbußen [147].

Montero-Odasso und Kollegen konnten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen reduzierten Ganggeschwindigkeiten im ST „Gehen“ und einer Progression von einer MCI zu einer Demenz nachweisen [20]. Bei ihnen wurde jedoch lediglich Gehen in normaler Geschwindigkeit untersucht.

Auch weitere Studien erfassten bei Probanden mit MCI langsamere Gehgeschwindigkeiten im ST als bei Gesunden gleichen Alters, jedoch ohne signifikante Unterschiede und somit ohne Prädiktionspotenzial [107, 148, 149].

Da die Gruppeneinteilung in unserer Arbeit anhand aktueller kognitiver Leistungen erfolgte, können auch wir durch die Betrachtung der ST-Ergebnisse retrospektiv Aussagen über vergangene Leistungen treffen. Zusammenfassend sind dabei Probanden mit später evaluierter schlechter kognitiver Flexibilität bereits Jahre zuvor langsamer in der Durchführung aller 3 STs im Vergleich zu Probanden mit besserer kognitiver Flexibilität. Gehen wir davon aus, dass sich bereits einige der Probanden in der präklinischen Phase einer Demenz befanden bzw. unter einer unerkannten MCI litten, so können die reduzierten Ausführungsgeschwindigkeiten der Aufgaben möglicherweise auch bei uns Anzeichen kognitiver Defizite darstellen.

Allerdings sind die Ergebnisse der STs in unserer Arbeit nicht signifikant, sodass wir basierend auf der Leistung im ST keine Rückschlüsse auf mögliche länger bestehende kognitive Beeinträchtigungen ziehen können und dürfen.

Zukünftig sollte zudem der ST „Gehen“ in der Studienlandschaft einheitlich in normalem oder in schnellem Tempo gemessen werden, um die Vergleichbarkeit der Studien zu vereinfachen.

6.1.2.2 Beurteilung der Parameter im DT

Während man früher davon ausging, dass motorische und kognitive Systeme anatomisch und funktionell getrennt sind, ist mittlerweile bekannt, dass Motorik und Kognition eng miteinander verbunden sind. So können selbst scheinbar automatische motorische Abläufe, wie z.B. der Gang, durch kognitive Aufgaben beeinflusst werden. Eine solche Wechselwirkung zeigt sich auch im normalen Alterungsprozess und kann im klinischen Alltag durch sog. DT-Paradigmen objektiviert werden [70].

Diese Interaktion mit resultierenden Leistungsabnahmen einer oder beider Aufgaben im DT spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider.

Alle Probanden waren bei gemeinsamer Ausführung zweier Aufgaben langsamer als bei Ausführung der jeweiligen Aufgaben im ST. Dies belegt die Tatsache, dass in einer DT-Situation auch bei gesunden Erwachsenen zusätzliche Aufmerksamkeit und Anpassungsfähigkeit für einen weiterhin sicheren Bewegungsablauf bzw. eine weiterhin sichere Ausführung der Aufgaben notwendig ist.

Die Bewältigung einer DT-Situation erfordert im Vergleich zu einer ST-Situation ein hohes Maß an exekutiven Fähigkeiten, insbesondere an kognitiver Flexibilität. Während im ST kompensatorische Prozesse in kortikalen und subkortikalen Arealen dafür sorgen, dass kognitive und motorische Leistungen auch bei beginnender Neurodegeneration über eine lange Zeit aufrecht erhalten bleiben [150], werden in kognitiv anspruchsvollen DT-Situationen bestehende Defizite demaskiert [151]. Gemäß der aktuellen Studienlage korreliert eine verminderte kognitive Flexibilität im Sinne einer eingeschränkten Exekutivfunktion (EF) mit einer verminderten motorischen Leistung, die sich z.B. durch eine Reduzierung der Ganggeschwindigkeit im DT zeigt [87].

Inwiefern lassen sich unsere Ergebnisse nun in die aktuelle Studienlage einordnen? Wegweisend sind auch hier insbesondere die Ergebnisse der 299 Probanden aus der Gruppe mit den niedrigsten kognitiven Flexibilitäten zum 3.FU. Vergleichbar mit den Geschwindigkeiten der Aufgaben im ST, sind Probanden dieser Gruppe auch bei Ausführung der verschiedenen DT-

Kombinationen zu allen Untersuchungszeitpunkten stets langsamer als die restlichen Probanden.

Besonders eindeutig zeichnen sich die Unterschiede im Umgang mit DT in dieser Kohorte dabei zwischen Probanden guter und schlechter kognitiver Flexibilität im DT „Gehen und Rechnen“ ab.

Die Geschwindigkeit des Gehens bei simultanem Rechnen unterscheidet sich dabei zu allen Untersuchungszeitpunkten statistisch signifikant zwischen den Probanden der Gruppen guter und schlechter kognitiver Flexibilität. Muss gleichzeitig gerechnet werden, gehen Probanden mit schlechter kognitiver Flexibilität seit Beginn der Testreihe im Mittel 8-9 cm/s langsamer als Probanden mit mittlerer oder guter kognitiver Flexibilität. Ähnlich verhält es sich mit der Geschwindigkeit des Rechnens, die bei simultaner Ausführung von Gehen und Rechnen ebenfalls statistisch signifikant geringer ist bei Probanden schlechter kognitiver Flexibilität im Vergleich zu Probanden guter kognitiver Flexibilität.

Im DT „Gehen und Kreuzen“ sind Probanden schlechter kognitiver Flexibilität bei gleichzeitiger Ausführung zwar ebenfalls sowohl im Gehen als auch im Kreuzen zu jeder Zeit langsamer als die restlichen Probanden, jedoch nicht zu jedem Zeitpunkt mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse des DT im zeitlichen Verlauf von der BL bis zur 3.FU in graphischer Form in Kapitel 5.3.2. kann bei beiden DT-Aufgaben eine deutliche Differenz der Ganggeschwindigkeiten zwischen den Probanden schlechter kognitiver Flexibilität einerseits und allen anderen Probanden andererseits ausgemacht werden. Dabei ist o.g. Differenz zwischen den Gruppen sichtbar größer als die Differenz der Subtraktions- und Kreuzgeschwindigkeiten. D.h. sowohl im DT „Gehen während Kreuzen“, als auch im DT „Gehen während Rechnen“ sind die Ganggeschwindigkeiten der Probanden mittlerer und guter kognitiver Flexibilität nur gering verschieden, während die Ganggeschwindigkeiten der Probanden schlechter kognitiver Flexibilität hingegen deutlich geringer sind.

Zusammenfassend liefern unsere Ergebnisse folgende Erkenntnisse: Probanden

unserer Studie, bei denen zu einem späteren Zeitpunkt eine eingeschränkte kognitive Leistung festgestellt wurde, zeigten auch schon sechs Jahre zuvor größere Schwierigkeiten im Umgang mit DT im Sinne von reduzierten Ausführungsgeschwindigkeiten verglichen mit den restlichen Probanden. Diese Schwierigkeiten zeigten sich dabei im DT stärker durch eine Reduzierung der Ganggeschwindigkeit als durch eine Reduzierung der Subtraktions- oder Kreuzgeschwindigkeit. Zudem liefert der DT „Gehen und Rechnen“ statistisch signifikantere Ergebnisse als der DT „Gehen und Kreuzen“ und scheint somit – zumindest für diese Kohorte – geeigneter zur Detektion kognitiv beeinträchtigter Probanden.

In der Annahme, dass sich einige der 299 Probanden der Gruppe Δ TMT - - schon längere Zeit in der Prodromalphase einer demenziellen Erkrankung befinden, lassen unsere Ergebnisse folgende Vermutung zu: Der Verlust der kognitiven und motorischen Leistung kann initial im ST lange Zeit kompensiert werden, sodass sich kein Hinweis auf einen Unterschied zu kognitiv Gesunden finden lässt. Die Nutzung eines geeigneten DT-Paradigmas ermöglicht hingegen, bereits bestehende motorische und kognitive Einbußen, die im Alltag verborgen blieben, offenzulegen und somit Probanden mit einer möglichen beginnenden kognitiven Beeinträchtigung früh zu identifizieren.

Schon länger ist bekannt, dass MCI Patienten und Patienten mit einer Demenzerkrankung bereits früh im Krankheitsverlauf Gangstörungen aufweisen können [2, 6, 152] und dass Gangbildveränderungen mit einem hohen Risiko einer Demenzentwicklung verbunden sind [153]. Die gleichzeitige Ausführung einer kognitiven und motorischen Aufgabe stört somit die Ausführung einer oder beider Aufgaben; dies wird als kognitiv-motorische Interferenz bezeichnet. Sowohl der kognitive als auch der motorische Abbau beruhen dabei auf ähnlichen pathologischen Prozessen [86]. Hirnareale, die für Gangkontrolle und Navigation zuständig sind, sind ebenfalls bedeutsam für höhere kognitive Prozesse wie Arbeitsgedächtnis und EF. Zu diesen Hirnarealen zählen v.a. Hippocampus und präfrontaler Kortex. Infarkte und neurodegenerative Prozesse in diesen Arealen stellen wiederum den pathologischen Ursprung vaskulärer oder

neurodegenerativer Demenzen dar [154].

Man geht davon aus, dass neuropathologische Prozesse, die zu Demenzen führen, lange vor Auftreten der Symptome beginnen [155, 156]. In einer DT-Situation kann im Falle einer Neurodegeneration der Neuronenverlust durch die Ausführung mehrerer Aufgaben, die auf dieselben Hirnareale zugreifen, nicht mehr ausreichend kompensiert werden. Dieser Zusammenhang kann z.B. mit Hilfe der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) als nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur Messung der Aktivität des Gehirns dargestellt werden. Bei Probanden mit beginnender kognitiver Beeinträchtigung zeigen Areale im präfrontalen Kortex eine stärkere Aktivität in DT-Situationen [157]. Gleichzeitig korrelieren reduzierte Geschwindigkeiten unter DT-Konditionen ebenfalls nachweislich mit Volumenminderungen in ebendiesen Arealen [158]. Dabei kann insbesondere die Ausführung einer motorischen Aufgabe, wie z.B. des Gehens, während der Ausführung einer anspruchsvollen kognitiven Aufgabe die Gesamtleistung stark beeinträchtigen [159]. Während bei gesunden jungen Erwachsenen lediglich begrenzte Aufmerksamkeitsressourcen für Gang und Haltungskontrolle unter DT-Konditionen erforderlich sind [160], ist die Aufmerksamkeitsbelastung bei gesunden älteren Menschen und bei Patienten mit Demenzen nachweislich höher [161-163]. Diese Aufmerksamkeitsbelastung im DT zeigt sich auch bei unserer Kohorte wie bereits beschrieben durch eine Reduzierung der Ganggeschwindigkeit.

Aufgrund o.g. neuropathologischer Zusammenhänge und der Tatsache, dass signifikante DT-Interferenzen bei Demenzen nachgewiesen wurden [107, 162] ist die Nutzung eines DT-Paradigmas zur Früherkennung kognitiver Einbußen Gegenstand vieler Studien.

Vergleichbar mit unseren Ergebnissen beschreiben auch Rosso und Kollegen, die 223 Probanden über neun Jahre untersuchten, eine Korrelation zwischen Defiziten im Gang unter DT-Konditionen und späterer kognitiver Beeinträchtigung [164]. Montero-Odasso und Kollegen begleiteten 112 MCI-Patienten in der "Gait und Brain"-Studie über sechs Jahre, von denen 27 eine Demenz entwickelten. Auch sie zeigten eine Assoziation zwischen Gangverlangsamung in DT-

Situationen bei MCI-Patienten und späterem Demenzrisiko auf [20].

Eine weitere Studie befürwortet ebenfalls routinemäßige DT-Testungen im Rahmen der MCI-Diagnostik, da sie bei 119 MCI-Patienten signifikante Reduzierungen der Ganggeschwindigkeit unter DT-Konditionen nachweisen konnten, verglichen mit 133 Probanden ohne MCI [21].

Dennoch ist die Studienlage zu den Auswirkungen von DT-Interferenzen für die Differenzierung von Gesunden und Personen mit einer MCI nach wie vor uneinheitlich. Z.B. konnten Muir und Kollegen signifikante Gangstörungen bei MCI-Patienten unter DT-Konditionen nachweisen; im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten MCI-Patienten reduzierte Gehgeschwindigkeiten und erhöhte Gangvariabilitäten im DT [165]. Nascimbeni und Kollegen hingegen wiesen zwar stärkere Einbußen im DT bei Probanden mit nachgewiesener MCI nach; allerdings mit keiner ausreichend hohen Sensitivität, um DT-Paradigmen als Früherkennungsmarker einer MCI routinemäßig empfehlen zu können [149].

Interessant sind auch die Ergebnisse einer Studie von Whitson und Kollegen, die Gangveränderungen an asymptomatischen Probanden mit genetisch erhöhtem Risiko für eine AD untersuchte. In der Annahme, dass sich ApoE- ϵ 4-Genträger aufgrund des erhöhten genetischen Risikos möglicherweise bereits in präklinischen Stadien der AD befinden, konnten sie mittels DT-Paradigmen tatsächlich größere Interferenzen im DT in gesunden ApoE- ϵ 4-Genträgern aufzeigen [166].

Ob via DT-Paradigmen auch eine Unterscheidung der verschiedenen Subtypen primärer Demenzsyndrome gelingen kann, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar. Einige Studien deuten zwar an, dass Gangbildveränderungen unter DT-Konditionen ausgeprägter sind bei Nicht-Alzheimer-Demenzen als bei AD [82, 167]. Allerdings spricht die Pathologie, die motorischem und kognitivem Abbau zugrunde liegt, deutlicher für einen Zusammenhang zwischen Gangbildveränderungen und AD als zwischen Gangbildveränderungen und Nicht-Alzheimer-Demenzen [158].

Wie bereits dargelegt, zeigen sich herabgesetzte Leistungen in DT-Situationen in dieser Kohorte insbesondere durch Einbußen im Gang und können mit dem DT-

Paradigma „Gehen und Rechnen“ zuverlässiger demaskiert werden als mit dem DT-Paradigma „Gehen und Kreuzen“.

Die Wahl des DT-Paradigmas scheint somit entscheidenden Einfluss zu haben, allerdings steht die Identifikation der bestgeeigneten DT-Paradigmen noch aus [144]. Dabei sind die angewandten Methoden im DT in der Studienlandschaft nach wie vor sehr vielfältig und erschweren dadurch den Vergleich der Studienergebnisse. So variieren die DT-Methoden sowohl in der primären Aufgabe als auch in der sekundären Aufgabe. Während die meisten Studien in ihren DT-Modellen mit selbstgewählten Geschwindigkeiten beim Gehen arbeiteten [76, 90], untersuchten andere Studien DT-Situationen unter maximaler Gehgeschwindigkeit [96, 138]. Wie bereits im vorherigen Kapitel 6.1.2.1 erwähnt, ist allein das Gehen in schneller Geschwindigkeit herausfordernder als Gehen in gewohnter Geschwindigkeit und kann per se schon zu erhöhten Gangbildveränderungen auch im ST führen.

Auch die Schwierigkeit und der Aufgabentyp der zweiten Aufgabe im DT beeinflusst die Leistung unterschiedlich und variiert stark zwischen den Studien. Sie reicht von kognitiven Aufgaben wie Rechenaufgaben, dem Benennen von Tieren oder Gegenständen, dem Nacherzählen von Geschichten oder Rückwärtsbuchstabieren bis hin zu motorischen Aufgaben wie dem Kreuzen. Aus diesem Grund gehen aktuell viele Studien der Fragestellung nach, welche Aufgabenkombination kognitive Beeinträchtigungen schon im Frühstadium zuverlässig demaskieren kann.

Beurskens, Bock und Kollegen beobachteten in ihren Studien, dass insbesondere Aufgaben mit hohen Anforderungen an das visuelle System, wie z.B. eine anspruchsvolle, enge Gehstrecke oder Kreuze setzen, zu Interferenzen in der Aufmerksamkeitsverteilung und somit zu erhöhten DTC bei älteren Probanden führen. Sie schlussfolgerten daraus, dass v.a. sekundäre Aufgaben mit visueller Beteiligung DT-Defizite während des Gehens hervorrufen [76, 168, 169]. Andere Studien wiederum erfassten Gangbildveränderungen vornehmlich bei zeitgleichem Ausführen einer kognitiven Aufgabe.

Vergleichbar mit unseren Ergebnissen postulierte eine weitere Arbeit, die aus der TREND-Studie hervorging, dass das DT-Paradigma „Gehen und Rechnen“ den

Zusammenhang zwischen kognitiver Flexibilität und Gang besser objektiviert als das DT-Paradigma „Gehen und Kreuzen“ [96].

Al-Yahya und Kollegen überprüften in einer Meta-Analyse den Einfluss verschiedener kognitiver Aufgaben im DT auf das Gangmuster. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass kognitive Aufgaben, die interne Störfaktoren (wie z.B. Rechenaufgaben) beinhalten, die Gangleistung offenbar stärker zu stören scheinen als solche, die externe Störfaktoren (wie z.B. Reaktionszeit) beinhalten [144]. Eine weitere Arbeit stellte ebenfalls fest, dass höher komplexe kognitive Aufgaben im DT zu einer stärkeren Reduzierung der Ganggeschwindigkeit führen [170]. Auch in unserer Arbeit ist das DT-Paradigma „Gehen und Rechnen“ informativer bezüglich unserer Arbeitshypothese als das DT-Paradigma „Gehen und Kreuzen“. Grund dafür scheint in Anlehnung an o.g. Erkenntnisse die höhere Anforderung des DT „Gehen und Rechnen“ an neuronale Netzwerke im Gegensatz zum DT „Gehen und Kreuzen“.

Muir und Kollegen zeigten ebenfalls auf, dass das Benennen von Tieren als komplexere kognitive Zusatzaufgabe mehr Gangstörungen verursachte als das offensichtlich weniger komplexe Rückwärtszählen um eins [165]. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen stellten Montero-Odasso und Kollegen unter Verwendung eines sechs Meter langen Gehweges einen größeren Effekt der DT-Interferenz auf die Gangleistung in der MCI-Gruppe beim Rückwärtszählen in 7-er Schritten als beim Benennen von Tieren fest [171].

Vor dem Hintergrund, dass Ältere per se Probleme mit dem Gang und ein damit einhergehendes Sturzrisiko beim Gehen aufweisen, suchen einige Arbeitsgruppen aktuell nach gleichwertigen, anspruchsvollen und im klinischen Setting einfach durchführbaren alternativen motorischen Aufgaben. Ehsani und Kollegen konnten zeigen, dass die Kombination aus Rückwärtsrechnen in 3-er Schritten und paralleles repetitives Beugen des Ellbogens ausreichend anspruchsvoll zur Detektion kognitiver Beeinträchtigung ist. Das Beugen des Ellbogens war in dieser Studie dem Gehen als motorische Aufgabe sogar überlegen [172]. Auch Lin und Kollegen sprachen sich für DT-Bewegungstests der oberen Extremität aus, da diese einfach zu etablierende Screeninginstrumente zur Detektion kognitiver Beeinträchtigung seien, die keiner

Systeme und zusätzlicher Instrumente bedürfen [173]. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass man sie im ambulanten Umfeld auf kleinstem Raum ausführen kann.

Bis dato erschwert die Inhomogenität der Aufgabenkombinationen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse; Beauchet und Kollegen aus Kanada versuchen mit ihrer Veröffentlichung aus dem Jahre 2017 einen ersten Schritt in Richtung einheitliche Gangmessungen zu liefern. Sie empfehlen routinemäßige, ubiquitäre Gangmessungen im klinischen Alltag u.a. unter Verwendung der DT-Aufgaben „Gehen und Rückwärtszählen“ sowie „Gehen und Benennen von Tieren“ [69].

Zusammenfassend scheinen - basierend auf der aktuellen Studienlage und auf den Ergebnissen dieser Arbeit - bestimmte DT-Situationen geeignet, beginnende kognitive Beeinträchtigungen zu demaskieren.

Bezugnehmend auf unsere Ergebnisse ermöglicht insbesondere die DT-Situation „Gehen und Rechnen“ die Demaskierung bereits bestehender motorischer und kognitiver Einbußen und kann zukünftig als Früherkennungstool unterstützend die Detektion kognitiver Beeinträchtigung verbessern.

Inwiefern sich nun die Leistung einer oder beider Aufgaben bei Probanden ändert, sobald zwei Aufgaben gemeinsam durchgeführt werden müssen, ist abhängig von der kognitiven Interferenz und von der individuellen Priorisierung [70] und kann mit Hilfe der DTC entschlüsselt werden.

6.1.3 Beurteilung der DTC

Hypothese 3:

Die Dual-Task-Kosten (DTC) deuten auf spätere kognitive Beeinträchtigungen hin. Probanden mit schlechter kognitiver Flexibilität zum 3. Follow-Up (3.FU) und somit einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung zeigen bereits in den vorausgegangenen Untersuchungen Unterschiede hinsichtlich der Gangparameter im ST, im DT und insbesondere auch in den DTC.

Die Dual-Task-Kosten (DTC) bemessen als Maß der geteilten Aufmerksamkeit

die relativen Leistungsänderungen einer Aufgabe im DT im Vergleich zur Ausführung im ST. Ein positiver DTC-Wert beschreibt eine Leistungsminderung im DT gegenüber dem ST und ein negativer DTC-Wert deutet umgekehrt auf eine verbesserte Leistung unter DT-Bedingungen hin. Mittels der DTC kann somit der Effekt der geteilten Aufmerksamkeit unabhängig von der Stärke der Einzelleistungen betrachtet werden und es können Aussagen hinsichtlich des Priorisierungsverhaltens getroffen werden [138].

Die geteilte Aufmerksamkeit, die durch die DTC berechnet wird, ist eine exekutive Funktion, die in jeder DT-Situation zusätzlich ausgeführt werden muss. Die Probanden unserer Studie führten somit in jeder DT-Situation eine motorische Aufgabe (Gehen) und eine exekutive Aufgabe (geteilte Aufmerksamkeit) durch, die wiederum ergänzt wurde um eine weitere motorische Aufgabe (Kreuze setzen) oder eine weitere exekutive Aufgabe (Subtraktion in 7-er Schritten).

In der DT-Situation „Gehen und Kreuzen“, in der zwei motorische Aufgaben und eine exekutive Aufgabe simultan ausgeführt wurden, ergaben sich für die relativen Leistungsänderungen des Gehens einerseits und des Kreuzens andererseits ähnliche Ergebnisse. Dabei waren die DTC sowohl des Gehens als auch des Kreuzens bei Probanden mit schlechter kognitiver Flexibilität seit Beginn der TREND-Studie zwar etwas höher als bei Probanden besserer kognitiver Flexibilität, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Probanden mit schlechter kognitiver Leistung haben somit schon Jahre zuvor sowohl im Gehen als auch im Kreuzen im DT etwas stärkere Leistungseinbußen als bei alleiniger Durchführung der Einzelaufgaben verglichen mit Probanden höherer kognitiver Leistung. Dies unterstreicht die bereits im vorherigen Kapitel diskutierten Beobachtungen, dass durch die DT-Situation „Gehen und Kreuzen“ Leistungseinbußen teilweise offenbart werden können, jedoch nicht in ausreichendem Maße, um Probanden mit beginnender kognitiver Beeinträchtigung zuverlässig von gesunden Probanden zu differenzieren. Dies mag, wie bereits im vorherigen Kapitel basierend auf der aktuellen Studienlage diskutiert [144], auf die Einfachheit der DT-Situation zurückzuführen sein.

In der DT-Situation „Gehen und Kreuzen“ scheint somit auch bei schlechter kognitiver Leistung im Δ TMT noch ausreichend kognitive Kapazität zur Aufrechterhaltung des Gangs bzw. zur Aufrechterhaltung des Kreuzens zur Verfügung zu stehen. Die ähnlichen Ergebnisse der DTC des Gehens und des Kreuzens in allen drei Gruppen zeigen zudem auf, dass die Probanden keine der Aufgaben priorisierten. Auch dies lässt die Vermutung zu, dass die zur Verfügung stehende Kapazität in dieser DT-Situation bei allen Probanden der Kohorte unabhängig von der kognitiven Flexibilität ausreichend war, um die Aufmerksamkeit angemessen auf beide Aufgaben zu verteilen.

Im Gegensatz dazu lieferten die DTC des Gehens in der DT-Situation „Gehen und Rechnen“ statistisch eindeutiger Ergebnisse. Bei Durchführung einer motorischen Aufgabe (Gehen) und zweier exekutiver Aufgaben (Rechnen und geteilte Aufmerksamkeit) waren die DTC des Gehens bei Probanden schlechter kognitiver Flexibilität schon seit Beginn der Studie zu jedem Untersuchungszeitpunkt statistisch signifikant höher als bei allen anderen Probanden. Zudem waren interessanterweise die DTC des Rechnens in derselben DT-Situation in der Gruppe der Probanden mit schlechter kognitiver Flexibilität tendenziell etwas niedriger als in der Gruppe der Probanden guter und mittlerer kognitiver Flexibilität.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Probanden mit schlechter kognitiver Leistung schon seit Beginn der Studie zu Gunsten der exekutiven Aufgabe „Rechnen“ und auf Kosten der motorischen Aufgabe „Gehen“ priorisierten. Das Priorisierungsverhalten der Probanden schlechter kognitiver Flexibilität führte somit zu jedem Untersuchungszeitpunkt zu starken Geschwindigkeitseinbußen im Gehen bei nahezu gleichbleibender Leistung im Rechnen. Probanden guter und mittlerer kognitiver Flexibilität hingegen priorisierten weniger stark und zeigten insbesondere hinsichtlich des Gehens auch im DT keine starken Leistungseinbußen.

Dass auch gesunde ältere Menschen in DT-Situationen ihre Gehgeschwindigkeit oder die Reaktionszeit der sekundären Aufgabe verringern, ist mittlerweile als

„normale Strategie“ anerkannt [174]. Dabei steht insbesondere bei jüngeren Menschen und bei gesunden Älteren in DT-Situationen stets die Priorisierung der für das Überleben wichtigen Aufgabe im Vordergrund [104]. Mit steigendem Alter und v.a. bei neurodegenerativen Erkrankungen rückt diese sog. "posture-first" Strategie und somit das Streben nach einer stabilen Körperhaltung in den Hintergrund und weicht der sog. "posture-second" Strategie [105]. Diese erstmalig von Bloem und Kollegen in 2006 beschriebene Strategie beschreibt ein paradoxes Priorisierungsverhalten, welches sie initial bei Parkinsonpatienten beobachteten und welches als mitursächlich für ein erhöhtes Sturzrisiko bei Alten und kognitiv Beeinträchtigten angesehen wird [175].

Diese "posture-second" Strategie beschreibt auch das von uns beobachtete Priorisierungsverhalten der Probanden schlechter kognitiver Leistung in der DT-Situation „Gehen und Rechnen“. Auch Hobert und Kollegen wiesen bereits zu Beginn der TREND-Studie nach, dass Probanden mit geringer kognitiver Flexibilität, gemessen durch den TMT, stärker zugunsten der kognitiven Aufgabe priorisierten als Probanden mit besseren TMT-Ergebnissen [138].

Übereinstimmend mit unseren Beobachtungen stellten Salkovic und Kollegen 2017 fest, dass das Priorisieren in einer DT-Situation im Alter abhängig von den Anforderungen der jeweiligen Situation verschieden ist. Die Auswertung ihrer Arbeit ergab ebenso, dass der Fokus im DT auf das Rechnen statt auf das Gehen gelegt wird, insbesondere bei Probanden mit schlechter TMT-Leistung [98].

In Einklang dazu liefert unsere Arbeit vergleichbare Beobachtungen, erweitert um die Erkenntnis, dass Probanden mit geringer kognitiver Flexibilität im DT „Gehen und Rechnen“ auch schon Jahre vor Feststellung schlechter TMT-Leistungen paradox priorisierten.

Die Analyse der DTC erfolgte mittels eines linearen gemischten Modells, das einerseits den Zusammenhang von kognitiven Beeinträchtigungen und relativen Leistungseinbußen unter DT-Konditionen und andererseits auch den Einfluss anderer Faktoren hierauf zu mehreren Untersuchungszeitpunkten untersucht [141, 142]. Dabei zeigte sich, dass das Lebensalter und die absolvierten Ausbildungsjahre Faktoren sind, die die Leistungsänderungen in der Kohorte im

DT „Gehen und Kreuzen“ beeinflussen. Je älter und bildungsärmer, desto schlechter sind die relativen Leistungen des Kreuzens und des Gehens im DT. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur, die eine Abnahme der DT-Fähigkeit mit steigendem Alter und eine Korrelation zwischen Kompensationsmöglichkeiten in DT-Situationen und neuronalen Verbindungen basierend auf einer guten Ausbildung beschreiben [176, 177].

Während die DTC des Rechnens in der DT-Situation „Gehen und Rechnen“ ebenfalls von der erfahrenen Ausbildung abhängig sind, sind jedoch die DTC des Gehens in derselben DT-Situation in unserer Kohorte komplett unabhängig von Alter und Bildung. Wir dürfen demnach davon ausgehen, dass Leistungsänderungen des Gehens in der DT-Situation „Gehen und Rechnen“ beständiger gegenüber nicht beeinflussbaren Faktoren wie Alter und Ausbildung sind. Im Umkehrschluss deutet dies darauf hin, dass der DT „Gehen und Rechnen“ Defizite aufdecken kann, die wir als pathologisch interpretieren dürfen, da sie nicht durch Alter oder kognitive Reserve erklärt werden können.

Wie in Kapitel 2.2.3.1. beschrieben, gibt es verschiedene neuropsychologische Theorien, um die durch DT hervorgerufenen Beeinträchtigungen zu erklären.

Wie zuvor ausgeführt muss im DT „Gehen und Rechnen“ neben einer motorischen Aufgabe (Gehen) und einer exekutiven Aufgabe (Rechnen) gleichzeitig die zusätzliche exekutive Aufgabe des Priorisierens (die geteilte Aufmerksamkeit) ausgeführt werden.

Die stark erhöhten DTC der Ganggeschwindigkeit im DT „Gehen und Rechnen“ in der Kohorte der Probanden der Gruppe Δ TMT - - sind Ausdruck einer Leistungsabnahme des Gehens im Vergleich zu den übrigen Probanden.

Dies kann entweder insofern interpretiert werden, dass die im DT beteiligten Aufgaben gleiche neuronale Ressourcen nutzen, was zu einem Engpass in der Verarbeitung gemäß der Flaschenhalstheorie führt [101].

Alternativ kann dies auch mit der sog. Kapazitätstheorie begründet werden. Demnach ist die zur Verfügung stehende Aufmerksamkeitskapazität individuell verschieden und kann flexibel auf die auszuführenden Aufgaben aufgeteilt werden, wodurch eine individuelle Priorisierung möglich ist. Bei simultaner Ausführung mehrere Aufgaben muss die Kapazität aufgeteilt werden und führt

bei Überschreiten zu Beeinträchtigungen im DT, die sich durch gesteigerte DTC widerspiegeln [102]. Die relativ konstanten Werte der DTC des Rechnens in der Gruppe der Δ TMT - - bei gleichzeitig stark erniedrigten DTC des Gehens unterstützen die Kapazitätstheorie in der Hinsicht, dass von Seiten der Probanden mehr Kapazität dem Rechnen zuteilwurde. Aufgrund einer eventuellen beginnenden kognitiven Beeinträchtigung bei den Probanden der Gruppe Δ TMT - - ist die Gesamtkapazität limitiert, weshalb durch die additive Priorisierung des Rechnens kaum noch Kapazität für das Gehen bleibt.

Alternativ können unsere Ergebnisse auch durch das sog. "multiple resource" Modell erklärt werden: das Planen des Gehens, die Aufmerksamkeitsverteilung im DT und das Rechnen sind alles exekutive Aufgaben, die die gleichen Ressourcen in Anspruch nehmen und sich somit gegenseitig beeinflussen [70].

Denkbar ist auch, dass ein Proband der Gruppe Δ TMT - - sich seiner defizitären kognitiven Leistung bewusst ist. Aufgrund des hohen gesellschaftlichen Stellenwerts kognitiver Leistungen möchte er diese Defizite kaschieren und priorisiert sie aus diesem Grund, was unabhängig einer physiologischen Erklärung zu einer Priorisierung führen könnte.

Im Gegensatz zum DT „Gehen und Rechnen“ kam es während der Ausführung des DT „Gehen und Kreuzen“ sowohl zwischen den Gruppen als auch im Verlauf der FUs zu keinen signifikanten Unterschieden bezüglich der Leistungsänderungen einer der zwei Aufgaben bei gemeinsamer Ausführung. Die Tatsache jedoch, dass die DTC der Probanden der Gruppe Δ TMT - - tendenziell höher waren, spricht dafür, dass basierend auf der Kapazitätstheorie diesen Probanden weniger Aufmerksamkeitskapazität zur Verfügung steht, sodass Defizite im DT durch eingeschränkte kognitive Ressourcen erklärt werden können. Da jedoch keine signifikanten DTC-Erhöhungen nachgewiesen werden konnten, scheint die vorhandene Kapazität auch bei eingeschränkter kognitiver Flexibilität für die Aufgabe des Kreuzens ausreichend zu sein.

Zusammenfassend lassen sich die Unterschiede in den DTC in dieser Arbeit durch zwei Erklärungen verstehen. Zum einen wird die Aufmerksamkeitskapazität einiger Probanden, und zwar insbesondere der

Probanden der Kohorte Δ TMT --, aufgrund einer möglichen beginnenden Neurodegeneration bereits eingeschränkt sein und führt somit zu Defiziten während des DT. Zum anderen führt die individuelle, flexible Aufteilung der zur Verfügung stehenden Kapazität dazu, dass eine Aufgabe priorisiert wird und somit mehr Kapazität in Anspruch nimmt, was wiederum zu stärkeren Leistungseinbußen der anderen Aufgaben im DT führt.

Unsere Ergebnisse können daher insgesamt am besten mit der Kapazitätstheorie erklärt werden, obwohl andere Theorien nicht auszuschließen sind. Dabei scheint die Aufgabenkombination ursächlich für das Maß der Interferenz und somit für die Überschreitung der maximalen kognitiven Kapazität zu sein.

Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der AD sind Defizite in der Durchführung von DT-Aufgaben bekanntermaßen deutlich stärker ausgeprägt als bei Gesunden gleichen Alters und treten bereits in Frühstadien der Erkrankung auf [106]. Dies äußert sich bei Erkrankten in der Regel durch höhere DTC als bei Gesunden gleichen Alters. Gründe dafür sind u.a. Defizite der exekutiven Funktionen und Defizite in der Aufmerksamkeitsteilung sowie beginnende Schwierigkeiten beim automatischen Ablauf des Gehens [2, 178, 179].

In der TREND-Kohorte unterscheiden sich die DTC „Gehen während Gehen und Rechnen“ der Probanden schlechter kognitiver Flexibilität wie bereits oben erläutert statistisch signifikant von denen der anderen Probanden und das schon seit Beginn der Studie. Basierend auf o.g. Wissen, dass kognitiv Beeinträchtigte bereits in Frühstadien stärkere Defizite im Umgang mit DT erfahren, unterstützen unsere Ergebnisse die Annahme, dass sich Probanden der Kohorte mit schlechter kognitiver Flexibilität ggf. schon seit einiger Zeit in einem Frühstadium einer neurodegenerativen Erkrankung befinden.

Die DT-Situation „Gehen und Rechnen“ mit anschließender Berechnung der DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ stellt dabei für diese Kohorte ein geeignetes Messinstrument dar, um unsere Hypothese zu unterstützen, die besagt, dass veränderte DTC auf spätere kognitive Beeinträchtigungen hindeuten.

Auch die Tatsache, dass ebendiese Probanden ein auffälliges

Priorisierungsverhalten gemäß der "posture-second" Strategie aufzeigen, unterstützt unsere Hypothese.

Ubiquitäre, regelmäßige DT-Testungen ab einem bestimmten Alter scheinen somit sinnvoll, da dadurch nicht nur diejenigen mit beginnender Neurodegeneration detektiert werden könnten, sondern auch diejenigen mit erhöhtem Sturzrisiko.

6.1.4 Beurteilung der DTC bei Konvertierten zu einer Demenz und Gesunden

Hypothese 4:

Bei Konvertierten zu einer Demenz, d.h. bei Probanden mit mittlerweile manifester Demenz, deuteten sich erhöhte DTC schon bei Aufnahme in die TREND-Studie und somit Jahre vor Diagnosestellung der Demenz an.

Als Konvertierer bezeichnet man Probanden mit sicherer Diagnose einer Demenz bzw. eines Morbus Parkinson, wobei in unserem Fall einzig die Konvertierer mit Diagnose einer Demenz berücksichtigt wurden. Übereinstimmend mit unserer Hypothese und mit unseren bisherigen Erkenntnissen aus der Gruppe Δ TMT - - waren die DTC der Konvertierten zu einer Demenz seit Beginn der Studie höher und somit waren die Leistungseinbußen der später Erkrankten unter DT-Konditionen schon zu einem früherem Zeitpunkt größer. Dies unterstützt die Annahme, dass Gangveränderungen unter DT-Konditionen Prädiktoren für eine spätere kognitive Beeinträchtigung sind, allerdings kann diese Hypothese nicht angenommen werden, da sich dies aufgrund der kleinen Anzahl an Konvertierten (N=13) im Vergleich zu einer großen Probandenanzahl an Gesunden bzw. an noch nicht Diagnostizierten als nicht statistisch signifikant verhält. Zwar deuten reduzierte kognitive Flexibilitäten einiger Probanden auf beginnende kognitive Beeinträchtigungen hin, ob sich daraus jedoch eine demenzielle Erkrankung entwickelt, steht zum aktuellen Zeitpunkt nicht fest.

In jüngster Zeit wurden auch in einer begrenzten Anzahl von Längsschnittstudien Ergebnisse von Gangveränderungen unter DT-Konditionen vorgestellt, die Potenzial hinsichtlich der Demenzvorhersage zeigen [20, 180]. Montero-Odasso

und Kollegen konnten - wie bereits zuvor erwähnt - nachweisen, dass Gangverlangsamungen in DT-Situationen bzw. erhöhte DTC die Konversion zu Demenz bei Personen mit MCI vorhersagen [20]. Eine longitudinale Studie aus Schweden von Åhman und Kollegen begleitete 172 Probanden mit MCI und SCI (subjektive kognitive Beeinträchtigungen, die klinisch nicht objektivierbar sind) über 2,5 Jahre. Åhman und Kollegen kombinierten den Mobilitätstest TUG (Timed up and go), bei dem die Testperson von einem Sessel aufsteht, drei Meter in schnellem Tempo vor und zurück geht und sich wieder hinsetzt, mit der semantischen Wortflüssigkeit, bei der die Testperson möglichst viele Tiere in kurzer Zeit aufzählt. Sie konnten zeigen, dass bei Patienten unter 72 Jahren mit SCI oder MCI das Ergebnis dieser DT-Aufgabe die Konversion zu Demenz prädizierte [180]. Allerdings gibt es bisher kaum signifikante Ergebnisse longitudinaler DT-Studien, insbesondere nicht von Probandenkollektiven ohne zuvor bestehende kognitive Beeinträchtigungen und somit von einem Kollektiv, das die Bevölkerung repräsentiert.

Es empfiehlt sich daher - auch in der TREND-Studie - eine retrospektive Evaluation der Gangbildveränderungen zu einem späteren Zeitpunkt. Dann werden zum einen möglicherweise eine größere Anzahl an Probanden zu einer Demenz konvertiert sein; zum anderen könnten zusätzlich Probanden in die Evaluation miteingeschlossen werden, die eine MCI entwickeln, um noch mehr Erkenntnisse zu gewinnen.

6.2 Stärken und Limitationen der Arbeit

Im Folgenden möchte ich abschließend kritisch auf Stärken und Limitationen der Arbeit eingehen.

6.2.1 Die Studie

Die Vorteile der TREND-Studie beruhen auf dem großen Probandenkollektiv von 1200 älteren, bei Aufnahme gesunden Probanden sowie die in regelmäßigen Abständen ausführlich und detailliert erhobenen Daten über einen relativ langen Zeitraum. Zwar basieren die Ergebnisse dieser Arbeit nur auf den Daten der Probanden, die allen Untersuchungszeitpunkten beiwohnten; 500 bzw. 900 Probanden sind dennoch zweifellos eine immense Probandenzahl, die statistisch wenig anfällig auf Störfaktoren reagiert. In die TREND-Studie wurden speziell auch Probanden aufgenommen, die auf Grund von bekannten Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für Neurodegeneration aufwiesen. Diese Kohorte repräsentiert somit nicht die Normalbevölkerung, sodass keine absoluten Aussagen in Bezug auf die Gesamtbevölkerung getroffen werden können. Allerdings kann durch die Untersuchung einer „angereicherten“ Risikokohorte, die sich durch die Kombination mehrerer Risikofaktoren auszeichnet, eine sehr valide Früherkennung etabliert werden.

Im Rahmen der TREND-Studie wird stets standardisiert untersucht, um konstante Bedingungen aufrecht zu erhalten und somit möglichst viele Störfaktoren seitens der Studie auszuschalten. Dennoch müssen im Rahmen der Messung der Gangparameter und der kognitiven Leistung unterschiedliche Störvariablen berücksichtigt werden. Von Seiten der Untersucher sind trotz gewissenhafter Durchführung Messungenauigkeiten und Bewertungsdifferenzen möglich. Zudem können Anweisungen für Probanden je nach Aussprache, Sprachlautstärke oder Sprachgeschwindigkeit des Untersuchers unterschiedlich gut verständlich sein. Mit einheitlich formulierten Anweisungen, klaren Bewertungsvorgaben und möglichst geringer Wechsel der durchführenden Untersucher wird versucht, dem entgegenzuwirken.

Die Auswertung der Daten erfolgt doppelt verblindet, d.h. die Probanden kennen den Zweck einer Übung nicht, und bei der Auswertung wird ausschließlich mit den ID-Nummern der Probanden gearbeitet. Dies ermöglicht eine maximale Objektivität; allerdings werden die Daten auf dem Weg bis zur Verarbeitung durch viele Hände gereicht, und falsch eingetragene Werte können schlecht rückverfolgt werden.

Auch die Position der kognitiven oder motorischen Testung im Ablauf des als Zirkeltrainig aufgebauten Testtags kann zu Konzentrationsverlusten und zu schlechteren Leistungen führen. Ebenso entscheidend sind die Tagesform der Probanden und der Umgang mit einer derartigen Testatmosphäre. Durch Berücksichtigung beeinflussender Faktoren in der Datenanalyse, durch Schaffung einer konstanten Testatmosphäre, durch einen einheitlich strukturierten zeitlichen Ablauf und durch Bereitstellung von Essen und Trinken wird versucht, derartigen Störvariablen entgegenzuwirken.

Da die Probanden die Aufgaben von TREND bereits mehrfach durchgeführt haben, könnten verbesserte Leistungen bzw. eine fehlende Abnahme der motorischen und kognitiven Leistungen trotz zunehmender kognitiver Einschränkungen durch Übungseffekte erklärbar sein. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass DT-Leistungen bei Dementen durch intensives, regelmäßiges DT-Training verbessert werden können [181]. Auch die kognitive Leistung kann durch regelmäßige Übung verbessert werden. Basso und Kollegen wiesen jedoch für den TMT keinen Übungseffekt bei Bearbeitungsabständen von einem Jahr nach [182]. Durch Intervalle von bis zu zwei Jahren kann ein Übungseffekt sowohl der neuropsychologischen als auch der DT-Testungen in der TREND-Studie somit - zumindest von Seiten der Studie - nahezu ausgeschlossen werden.

Insgesamt darf aufgrund der großen Gesamtkohorte und der Betrachtung mehrerer Untersuchungszeitpunkte davon ausgegangen werden, dass sich o.g. und weitere nicht bedachte Störfaktoren über die Untersuchungen hinweg ausgleichen und dadurch begründete Abweichungen und Verzerrungen der Ergebnisse kaum ins Gewicht fallen.

6.2.2 Material und Methodik

Auch die Untersuchungen und Testverfahren, auf denen die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen, sind kritisch zu hinterfragen.

Da der TMT keine ausführliche neuropsychologische Testbatterie darstellt, wurden in dieser Arbeit die bestimmten kognitiven Flexibilitäten mit den Ergebnissen des MMST und der ausführlichen CERAD-NP Testbatterie zur Verifizierung der bestimmten kognitiven Leistung abgeglichen. Die Ergebnisse beider etablierter neuropsychologischer Testverfahren unterschieden sich statistisch signifikant zwischen den drei durch den Δ TMT gebildeten Gruppen. Zudem wurden die Auswertungen des BDIs als Screeningtest einer Depression berücksichtigt. Das Risiko verfälschter Ergebnisse aufgrund mangelnder Beurteilung der kognitiven Beeinträchtigung oder kognitiver Beeinträchtigung als Ausdruck einer Depression kann dadurch minimiert werden.

Die Auswertung der CERAD-NP Testbatterie basiert in dieser Arbeit lediglich auf der Gesamtsumme; eine detaillierte Auswertung der Ergebnisse der im CERAD-Test enthaltenen Untersuchungen und somit spezifischer Defizite stellt für die Zukunft möglicherweise einen Ansatz dar, um DT-Verhalten bzw. korrelierende kognitive Defizite besser verstehen zu können.

Die Untersuchungsmethodik der Gangparameter wurde nach der 1.FU leicht abgeändert. Bei der BL- und 1.FU-Untersuchung wurde das Startbein für jede Übung vorgegeben; seit dem 2.FU wird keine Angabe mehr bezüglich des Startbeins gemacht. Die Werte des ST und DT zwischen BL und 1.FU auf der einen Seite und 2.FU und 3.FU auf der anderen Seite dürften daher korrekterweise aufgrund der unterschiedlichen Durchführungsanweisung nicht direkt miteinander verglichen werden. Auch mögliche physische Einschränkungen seitens der Probanden können zu eingeschränkten Leistungen im Gehen im ST und DT führen. Beauchet und Kollegen mutmaßten zudem, dass bestimmte Aufgaben wie das Kreuzen und das Gehen eine gewisse Rhythmik aufweisen und dass diese Rhythmik mit resultierender Stabilität bei gemeinsamer Ausführung sogar zu verbesserten Leistungen im DT führen könnte [105]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass DT bei allen Probanden eine Abnahme der

Durchführungsgeschwindigkeit beider Aufgaben nach sich zieht, weshalb wir darin keinen Störfaktor sehen. Zudem stellen die DTC einen relativen Wert dar und bewerten lediglich Leistungsänderungen unter DT-Konditionen, sodass durch die Analyse der DTC ohne Einfluss o.g. Störfaktoren ein Vergleich zwischen den Gruppen erfolgen kann.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt ist die Tatsache, dass die Ganguntersuchungen lediglich einen Moment ablichten und einzig die Leistung auf einer Strecke von 20 m bewerten. Obwohl Ergebnisse anderer Studien auf noch kürzeren Distanzen beruhen [87, 183], können längere Gehstrecken validere Ergebnisse liefern. Es wurde mehrfach gezeigt, dass die Verlässlichkeit von Ganganalysen mit steigender Schrittzahl steigt, insbesondere für Parameter der Gangvariabilität [184]. Bei der Ganggeschwindigkeit hingegen, auf die wir uns in dieser Arbeit fokussierten, wird bereits nach 2,5 m ein stabiler Zustand erreicht [185]. Wir können somit davon ausgehen, dass eine Strecke von 20 m einen guten Kompromiss zwischen wissenschaftlicher und alltäglicher Relevanz darstellt, auch weil im häuslichen Umfeld Schrittzahl und Weg ebenfalls begrenzt sind.

Es mag dennoch sinnvoll erscheinen, quantitative Gangparameter mittels tragbarer Sensoren über eine längere Zeit auch im alltäglichen Umfeld zu observieren. Dort ist der Wunsch nach guter Performance, wie im klinischen Umfeld, vernachlässigbar und Gangunterschiede, die sonst verborgen bleiben, könnten aufgedeckt werden [186, 187].

König und Kollegen bestimmten diverse Gangparameter mittels derartiger Sensoren, sog. Accelerometersystemen [188] bei insgesamt 23 AD-Patienten, 24 MCI-Patienten und 22 gesunden Probanden. Sie konnten jedoch lediglich in der ohne Sensoren bestimmten Ganggeschwindigkeit signifikante Unterschiede zwischen MCI-Patienten und AD-Patienten nachweisen. Veränderungen der Schrittlänge und anderer Gangparameter, die durch die Messgeräte aufgezeichnet wurden, waren subtil und minimal. Daher scheint der Einsatz eines Accelerometers gemäß König und Kollegen erst zu einem späterem Stadium der

Erkrankung sinnvoll, wenn Einschränkungen besser messbar sind und diverse Gangparameter analysiert werden sollen.

Auch Schwenk und Kollegen beschrieben in einer Gebrechlichkeitsstudie die Ganggeschwindigkeit als den effektivsten Marker zur Differenzierung zwischen Gebrechlichkeitsstadien und somit als wichtigsten Marker der Ganganalyse bei Älteren [189]. Eine südkoreanische Studie hingegen, die an 91 gesunden Alten Gangmessungen mit einem Accelerometersystem über vier Jahre durchführte, kam zu dem Ergebnis, dass die Gangvariabilität als Prädiktor für spätere kognitive Beeinträchtigungen der Ganggeschwindigkeit als Prädiktor überlegen sei [190].

Auch im Rahmen der TREND-Studie werden seit Beginn Gangparameter mit Accelerometersystemen untersucht; die Identifikation einer geeigneten Kombination von Gangparametern zur Prädiktion von Neurodegenerationen steht zum aktuellen Zeitpunkt jedoch nach wie vor aus.

Für eine valide Messung quantitativer Gangparameter muss außerdem die dauerhaft korrekte Positionierung des Accelerometers am Körper gegeben sein; zudem ist ein Screening der Gesamtbevölkerung mittels derartiger Sensoren zum aktuellen Zeitpunkt noch teuer und klinisch schlecht zu verwirklichen.

Zusammenfassend können die Aussagen, die durch die TREND-Studie getroffen werden, aufgrund der großen Probandenzahl und der Vielzahl an Untersuchungen, die in regelmäßigen Abständen und über viele Jahre stattfinden, als repräsentativ und wenig anfällig für Störfaktoren angesehen werden. Die Kohorte wird in dieser Arbeit über einen maximalen Zeitraum von 6 Jahren analysiert. Die bisher noch zu geringe Anzahl an Konvertierten zu einer Demenz erlaubt noch keine eindeutigen Ergebnisse hinsichtlich der Fragestellung; zukünftig dürfen wir jedoch durch die Auswertung der longitudinalen Daten zu einem späteren Studienzeitpunkt bei steigender Anzahl an Erkrankten deutlichere Tendenzen erwarten, um die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse weiter zu stützen.

6.3 Fazit und Ausblick

Aufgrund der Unspezifität und des schleichenden Beginns werden Frühsymptome neurodegenerativer Erkrankungen von Betroffenen oft nicht als solche gewertet und somit auch nicht berichtet. Die Diagnosestellung dauert daher in der Praxis meist noch lange, auch wenn sich retrospektiv bereits früh erste Symptome zeigten. Das Erkennen und Erfassen derartiger Frühsymptome ist somit, ebenso wie die Erstellung eines Risikoprofils, für die Früherkennung notwendig. Durch gezielte Screeningverfahren können bereits Risikofaktoren wie depressive Verstimmungen, REM-Schlafstörungen oder Hyposmien detektiert werden. Im Vordergrund steht aktuell die Identifikation weiterer Biomarker und Parameter, die dabei helfen, Hochrisikopopulationen demenzieller Erkrankungen zu detektieren. Da bis dato keine kausale Therapiemöglichkeit besteht, kann lediglich ein früher Beginn der symptomatischen medikamentösen und supportiven Therapie dazu beitragen, die Selbstständigkeit und somit die Lebensqualität Erkrankter so lange wie möglich zu erhalten [191].

Zunächst wurden kognitive Beeinträchtigungen und Mobilität bei Älteren getrennt voneinander erforscht, diagnostiziert und behandelt. Mittlerweile ist bekannt, dass Kognition und Mobilität durch gemeinsame kognitive Prozesse reguliert werden, sodass Beeinträchtigungen des einen Bereichs auf kurz oder lang zu Beeinträchtigungen des anderen Bereichs führen [64]. Die Koexistenz von Beeinträchtigungen in Gang und Kognition wird als "motoric cognitive risk syndrom" (MCR) bezeichnet [19, 86] und kann ein präklinisches Stadium der Demenz darstellen [86, 144]. Aus diesem Grund wurde die Untersuchung des Zusammenhangs von Kognition und Motorik mittels DT-Paradigmen in den letzten Jahren zunehmend populärer. Insbesondere bei kognitiv Beeinträchtigten mit reduzierten kognitiven Ressourcen kommt es bei simultaner Aufgabenausführung (d.h. unter DT-Konditionen) zu einer Interferenz mit resultierenden Leistungsveränderungen, die durch DTC ausgedrückt werden.

Die vorliegende Dissertation analysierte Leistungsänderungen, insbesondere des Ganges, unter zwei verschiedenen DT-Konditionen hinsichtlich der Frage

nach Prädiktion späterer kognitiver Beeinträchtigungen. Dazu wurde die Kohorte der TREND-Studie anhand ihrer kognitiven Leistung geteilt, um retrospektiv zu analysieren, ob Probanden mit kognitiver Beeinträchtigung bereits in vorausgegangenen Untersuchungen Unterschiede der Gangparameter im ST, im DT und auch in den DTC aufwiesen. Während die Ergebnisse im ST nicht sehr wegweisend waren, zeigten insbesondere Probanden mit kognitiver Beeinträchtigung im DT durch simultanes Rechnen mehr noch als durch simultanes Kreuzen eine Reduktion der Ganggeschwindigkeit. Die deutliche Gangverlangsamung, die bei kognitiv Beeinträchtigten durch das DT-Paradigma „Gehen und Rechnen“ ausgelöst wurde, spiegelte sich auch durch signifikant erhöhte DTC seit Beginn der Datenerhebung wider. Zudem zeigten v.a. kognitiv beeinträchtigte Probanden ein auffälliges, paradoxes Priorisierungsverhalten zugunsten der kognitiven Aufgabe und auf Kosten der Gangstabilität.

Um kognitive Beeinträchtigungen zu demaskieren, muss die DT-Aufgabe folglich ausreichend komplex sein, um ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit zu beanspruchen. Dies gelang in der Kohorte mit der kognitiv fordernden DT-Situation „Gehen und Rechnen in 7-er Schritten“, die unsere Hypothesen bestätigend in der TREND-Kohorte ein Prädiktor kognitiver Beeinträchtigungen darzustellen scheint. Allerdings sind bis dato die unterschiedlichen DT-Testsituationen in der Wissenschaft aufgrund der Aufgabenheterogenität und der unterschiedlichen Priorisierungsangaben schwer zu standardisieren, was aktuell noch zu begrenzten Möglichkeiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studien führt [63, 192].

Mit dem Ziel, die Forschung auf dem Gebiet von Demenz, Sturzrisiko und anderen altersbedingten Einschränkungen voranzutreiben und die Vergleichbarkeit zukünftiger Studien zu ermöglichen, spricht sich die große kanadische Arbeitsgemeinschaft für Neurodegeneration im Alter (CCNA) für den ubiquitären Einsatz einer einheitlichen Testbatterie inklusive Testung der Gangparameter aus [193].

Dafür schlagen sie zunächst eine kurze Beobachtung des Gangbildes und eine

Erfragung subjektiver Gangbeschwerden vor. Für die Testbatterie werden zur Bewertung der Mobilität die Ganggeschwindigkeitsmessungen im ST und im DT und zur Bewertung der Kognition die Durchführung von MoCA und TMT empfohlen. Die Auswahl genau dieser Tests wird durch die hohe Sensitivität und die simple sowie schnelle Durchführbarkeit begründet. Bereits mehrfach konnte gezeigt werden, dass DT-bedingte Veränderungen im Gang sensitiv sind, um Gesunde von kognitiv Beeinträchtigten im Sinne einer MCI zu unterscheiden [165, 194]. Wie bereits in Kapitel 6.1.2.1. besprochen, gibt es bis dato noch keinen Konsens über die beste Kombination an Aufgaben zur Objektivierung der DTC. Fest steht, dass für die DT-Aufgabe keine Angabe hinsichtlich Priorisierung einer Aufgabe gegeben werden darf.

Die CCNA empfiehlt die Durchführung folgender drei DT-Situationen: Gehen und einfaches Rückwärtszählen, Gehen und Subtrahieren in 7-er Schritten sowie Gehen und gleichzeitiges Benennen von Tieren [64, 195].

Andere Studien identifizierten eine erhöhte Variabilität der Schrittzeit als zuverlässigen Marker kognitiven Abbaus und befürworten die Bestimmung weiterer quantitativer Gangparameter zur Verbesserung der Prädiktion von Demenzen [64, 69, 163, 196]. Für die Bestimmung quantitativer Gangparameter sind Sensoren zur Ganganalyse notwendig, die bisher kostspielig und aufwendig waren und sich bisher noch nicht für den großflächigen Einsatz eignen. Durch den technischen Fortschritt erfährt jedoch auch die technische Gangmessung einen Wandel; sie wird zukünftig benutzerfreundlicher und kostengünstiger und somit auch leichter zugänglich [195].

Die Arbeitsgemeinschaft „Biomathics Consortium“ [197] fusionierte Datenbanken mit Daten von insgesamt 2717 Probanden zu der sog. „Gait, cOgnitiOn & Decline“ (GOOD) Initiative und konzentrierte sich insbesondere auf quantitative Gangveränderungen bei Älteren mit kognitiver Beeinträchtigung. Der Konsens ihrer Analyse war, dass eine Verschlechterung zeitlich-räumlicher Gangparameter insbesondere in fortgeschrittenen demenziellen Stadien auftritt und dabei bei Nicht-Alzheimer-Demenzen ausgeprägter ist als bei AD. Sie empfehlen basierend auf ihren Ergebnissen die Untersuchung quantitativer

Gangparameter nicht zur breitflächigen Identifikation von Hochrisikopopulationen, sondern im Rahmen von Folgeuntersuchungen bei kognitiv Beeinträchtigten zur besseren Differenzierung der Demenzform sowie zur Sturzprävention [198].

Zusammenfassend könnte eine Gangtestung durch ein geeignetes DT-Paradigma die Detektion Betroffener in der Frühphase einer demenziellen Erkrankung erleichtern. Dabei genügt – basierend auf unseren Ergebnissen – bereits eine Gangtestung im ST und im DT über eine Strecke von 20 m mit anschließender Berechnung der DTC, um signifikante Zusammenhänge mit beginnender kognitiver Beeinträchtigung aufzuzeigen. Ganguntersuchungen unter DT-Konditionen sind folglich ressourcenschonend, zeitsparend und wirtschaftlich. Ergänzend dazu stehen Gangveränderungen im DT auch mit zukünftigem Sturzrisiko in Verbindung [199], und die additive Identifikation Sturzgefährdeter könnte dazu beitragen, Frakturen, Krankenhausaufenthalte und den darauffolgenden Teufelskreis zu vermindern.

Dabei bleiben nach wie vor Fragen, die noch nicht ausreichend erforscht sind: Ab wann sind Gangveränderungen in der Prodromalphase detektierbar? Sind Gangveränderungen unter DT-Konditionen bei allen Subtypen der Demenz vorzufinden und ist anhand von Gangparametern eine Differenzierung der Subtypen möglich?

Auch der Begriff der Gangbildveränderung sollte zukünftig klar kategorisiert werden; dabei scheint aufgrund der starken Individualität des Gangbilds unwahrscheinlich, dass das Gangbild zu einem einheitlichen wissenschaftlichen Parameter werden kann. Welche Gangparameter eignen sich daher am besten zur Demaskierung und sind zugleich einfach objektivierbar?

Ebenso muss die Umsetzung von Ganguntersuchungen unter DT-Situationen im hausärztlichen Umfeld wohl überlegt sein. Zum einen bedarf es standardisierter Referenz- und Grenzwerte von Ganggeschwindigkeiten für jede Altersgruppe. Zum anderen weisen Hausarztpraxen normalerweise keine Räumlichkeiten auf, in denen routinemäßige Testungen ohne Störvariablen auf einer Strecke von 20

m stattfinden können. Eine Alternative dafür stellen beispielsweise DT-Bewegungstests der oberen Extremität dar [172, 173].

Antworten darauf und auf weitere ungeklärte Fragen werden durch Folgeuntersuchungen getroffen werden können.

Fest steht jedoch, dass eine einfache Messung von Gangparametern unter DT-Konditionen leicht realisierbar und ubiquitär einsetzbar ist. Deshalb ist diese Methode aufgrund der Tragweite neurodegenerativer Erkrankungen zu befürworten. Dadurch können Menschen mit erhöhtem Risiko einer Demenz oder einer Sturzgefährdung frühzeitig identifiziert werden, sodass intensive Kontrollen oder ausführlichere Diagnostik folgen können und frühzeitig interveniert werden kann.

Die Erforschung von Gangbildveränderungen und weiteren Prodromalmarkern in der Früherkennungsphase demenzieller Erkrankungen bleibt ein sehr dynamisches und aussichtsreiches Forschungsgebiet. Auch neurodegenerative Erkrankungen werden eines Tages kausal therapierbar sein, allerdings nur erfolgversprechend bei frühzeitigem Therapiebeginn. Eine gute und valide Früherkennung ist daher unumgänglich. Mit dieser Arbeit ist hoffentlich ein kleiner Schritt auf diesem Weg geleistet.

7 Zusammenfassung

Kognitive Beeinträchtigungen und Demenzerkrankungen nehmen mit dem Alter zu und stellen eine schwere Belastung für Gesundheitssystem, Patienten und Angehörige dar. Zur Prävention, Planung und Behandlung werden sensitive, ubiquitär einsetzbare und leicht messbare klinische Marker zur frühen Identifikation Erkrankter benötigt, um zukünftig eine Diagnosestellung und somit einen Therapiebeginn in einem frühen Erkrankungsstadium zu ermöglichen.

In den letzten Jahren wurde mehrfach gezeigt, dass motorische Beeinträchtigungen, insbesondere die Abnahme der Ganggeschwindigkeit, nicht nur in Frühstadien der Demenzen zu beobachten sind, sondern auch das Potenzial haben könnten, als Prodromalmarker für diese Erkrankungen zu dienen [20, 82, 200]. Evaluieren kann der Zusammenhang von Kognition und motorischer Kontrolle mit Hilfe von Dual-Task(DT)-Paradigmen, bei denen während des Gehens eine weitere Aufgabe ausgeführt wird, um Modifikationen im Vergleich zur alleinigen Aufgabenausführung zu bewerten [63, 64]. Je komplexer dabei die Aufgaben im DT und je eingeschränkter die kognitiven Reserven sind, desto schneller kommt es zur Überschreitung der Aufmerksamkeitskapazität und somit zur Leistungsabnahme einer oder beider Aufgaben [170]. Auch diese Arbeit ging der Fragestellung nach, ob reduzierte Ganggeschwindigkeiten unter DT-Bedingungen Prädiktoren späterer kognitiver Beeinträchtigungen sind. Dafür wurden Daten aus der Longitudinalstudie TREND von über 500 Probanden über einen Zeitraum von sechs Jahren ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass das DT-Paradigma „Gehen und Rechnen in 7er-Schritten“ bei kognitiv Beeinträchtigten auch schon Jahre zuvor zu starken Leistungsabnahmen führte, die sich v.a. durch signifikant reduzierte Ganggeschwindigkeiten zeigten. In Anlehnung an unsere Ergebnisse und die aktuelle Studienlage könnten kognitiv anspruchsvolle DT-Paradigmen als risikoarme, kostengünstige und schnell durchführbare Prodromalmarker zukünftig zur besseren Identifikation von Demenzkranken bzw. von Risikopersonen im klinischen Alltag beitragen.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Primäre Demenzsyndrome [26, 31-34].....	7
Abbildung 2: Interaktionen während des Gehens.....	14
Abbildung 3: ST „schnell geradeaus Gehen“ in m/s im Verlauf	52
Abbildung 4: ST „Kreuzen“ in Kreuze/s im Verlauf	53
Abbildung 5: ST „Rückwärtsrechnen“ in Subtraktionen/s im Verlauf	53
Abbildung 6: DT „Gehen während Kreuzen“ in m/s im Verlauf	57
Abbildung 7: DT „Kreuzen während Gehen“ in Kreuze/s im Verlauf.....	58
Abbildung 8: DT „Gehen während Rechnen“ in m/s im Verlauf	58
Abbildung 9: DT „Rechnen während Gehen“ in Subtraktionen/s im Verlauf ...	59
Abbildung 10: Kognitive Flexibilität (Δ TMT) im Verlauf bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz	72
Abbildung 11: DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz im Verlauf	73
Abbildung 12: DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz im Verlauf	74
Abbildung 13: DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz im Verlauf	74
Abbildung 14: DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz im Verlauf	75

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgeschlossene Probanden.....	29
Tabelle 2: Anzahl der Untersuchungszeitpunkte der 1142 Probanden.....	29
Tabelle 3: Komponenten der CERAD-Testbatterie	33
Tabelle 4: Charakteristika der Kohorte.....	44
Tabelle 5: Charakteristika der Δ TMT-Gruppen	47
Tabelle 6: ST-Werte der Gruppen.....	51
Tabelle 7: DT-Werte der Gruppen.....	55
Tabelle 8: DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ – Schätzungen fester Parameter.....	62
Tabelle 9: DTC „Gehen zu Gehen und Kreuzen“ – Schätzungen der Kovarianzparameter	63
Tabelle 10: DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ - Schätzungen fester Parameter.....	64
Tabelle 11: DTC „Kreuzen zu Kreuzen und Gehen“ - Schätzungen der Kovarianzparameter	66
Tabelle 12: DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ - Schätzungen fester Parameter.....	67
Tabelle 13: DTC „Gehen zu Gehen und Rechnen“ - Schätzungen der Kovarianzparameter	69
Tabelle 14: DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ - Schätzungen fester Parameter.....	70
Tabelle 15: DTC „Rechnen zu Rechnen und Gehen“ - Schätzungen der Kovarianzparameter	71
Tabelle 16: Variablen im Verlauf bei Gesunden und Konvertierten zu einer Demenz.....	76

10 Literaturverzeichnis

1. Alzheimer's Disease International: The International Federation of Alzheimer's Disease and Related Disorders Societies, I., *World Alzheimer Report 2019*. [Zugriff 01.02.2021]: p. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019/>.
2. Allan, L.M., et al., *Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(10): p. 1681-7.
3. Bickel, H., et al., *Prävalenz von Demenz und kognitiver Beeinträchtigung in Krankenhäusern*. Dtsch Arztebl International, 2018. **115**(44): p. 733-40.
4. Hartley, P., et al., *The association between cognitive impairment and functional outcome in hospitalised older patients: a systematic review and meta-analysis*. Age Ageing, 2017. **46**(4): p. 559-567.
5. Boustani, M., et al., *Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2003. **138**(11): p. 927-37.
6. Beauchet, O., et al., *Gait analysis in demented subjects: Interests and perspectives*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2008. **4**(1): p. 155-60.
7. Salthouse, T.A., *Selective review of cognitive aging*. J Int Neuropsychol Soc, 2010. **16**(5): p. 754-60.
8. Petersen, R.C., et al., *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome*. Arch Neurol, 1999. **56**(3): p. 303-8.
9. Visser, P.J., et al., *Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment*. Neurology, 2006. **67**(7): p. 1201-7.
10. Petersen, R.C., *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity*. J Intern Med, 2004. **256**(3): p. 183-94.
11. Roberts, R. and D.S. Knopman, *Classification and epidemiology of MCI*. Clin Geriatr Med, 2013. **29**(4): p. 753-72.
12. Sachdev, P.S., et al., *The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration*. PloS one, 2015. **10**(11): p. e0142388-e0142388.
13. Petersen, R.C., et al., *Mild cognitive impairment: ten years later*. Arch Neurol, 2009. **66**(12): p. 1447-55.
14. Schmidtke, K. and S. Hermeneit, *High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients*. Int Psychogeriatr, 2008. **20**(1): p. 96-108.

15. Linn, R.T., et al., *The preclinical phase of probable alzheimers disease: A 13-year prospective study of the framingham cohort*. Archives of Neurology, 1995. **52**(5): p. 485-490.
16. Ehreke, L., et al., *Is the clock drawing test appropriate for screening for mild cognitive impairment?--Results of the German study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2009. **28**(4): p. 365-72.
17. Barth, S., et al., *[Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2005. **73**(10): p. 568-76.
18. Fleisher, A.S., et al., *Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment*. Neurology, 2008. **70**(3): p. 191-9.
19. Verghese, J., et al., *Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013. **68**(4): p. 412-8.
20. Montero-Odasso, M.M., et al., *Association of Dual-Task Gait With Incident Dementia in Mild Cognitive Impairment: Results From the Gait and Brain Study*. JAMA Neurol, 2017. **74**(7): p. 857-865.
21. Lowe, D.A., et al., *Dual-Task Gait Assessment in a Clinical Sample: Implications for Improved Detection of Mild Cognitive Impairment*. The Journals of Gerontology: Series B, 2019.
22. Gehlen, W. and H.-W. Delank, *Neurologie*. 12., vollständig überarbeitete Auflage ed. 2010: Georg Thieme Verlag KG. 262-270.
23. Hales, R.E. and S.C. Yudofsky, *Handbuch Neuropsychiatrie*. 1993, Weinheim: Psychologische Verlags Union. 134-157.
24. Schrijvers, E.M., et al., *Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study*. Neurology, 2012. **78**(19): p. 1456-63.
25. Roehr, S., et al., *Is dementia incidence declining in high-income countries? A systematic review and meta-analysis*. Clinical epidemiology, 2018. **10**: p. 1233-1247.
26. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P.u.N.D. and D.G.f.N. (DGN);. *S3 - Leitlinie "Demenzen" (Langversion - Januar 2016)*. [Zugriff 01.02.2021]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf.
27. Maier, W. and U. Barnikol, *Neurokognitive Störungen im DSM-5*. Der Nervenarzt, 2014. **85**.

28. Brodaty, H., K. Seeher, and L. Gibson, *Dementia time to death: A systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia*. Vol. 24. 2012. 1034-45.
29. Clarfield, A.M., *The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis*. Arch Intern Med, 2003. **163**(18): p. 2219-29.
30. Elahi, F.M. and B.L. Miller, *A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia*. Nature reviews. Neurology, 2017. **13**(8): p. 457-476.
31. O'Brien, J.T. and A. Thomas, *Vascular dementia*. Lancet, 2015. **386**(10004): p. 1698-706.
32. Qiu, C., M. Kivipelto, and E. von Strauss, *Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention*. Dialogues in clinical neuroscience, 2009. **11**(2): p. 111-128.
33. McKeith, I.G., et al., *Dementia with Lewy bodies*. Semin Clin Neuropsychiatry, 2003. **8**(1): p. 46-57.
34. *Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1994. **57**(4): p. 416-418.
35. Ferri, C.P., et al., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*. Lancet (London, England), 2005. **366**(9503): p. 2112-2117.
36. Ziegler, U. and G. Doblhammer, *[Prevalence and incidence of dementia in Germany--a study based on data from the public sick funds in 2002]*. Gesundheitswesen, 2009. **71**(5): p. 281-90.
37. Finckh, U., *Genetische Faktoren bei Alzheimer-Demenz*. Dtsch Arztebl International, 2006. **103**(15): p. 1010-.
38. Pankratz, V.S., et al., *Predicting the risk of mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging*. Neurology, 2015. **84**(14): p. 1433-42.
39. Petersen, R.C., et al., *Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging*. Neurology, 2010. **75**(10): p. 889-897.
40. Beyer, L., et al., *Neuronal injury biomarkers for assessment of the individual cognitive reserve in clinically suspected Alzheimer's disease*. Neuroimage Clin, 2019. **24**: p. 101949.
41. Brayne, C., et al., *Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation?: ECLIPSE Collaborative Members*. Brain, 2010. **133**(8): p. 2210-2216.

42. Wilson, R.S., et al., *Education and cognitive reserve in old age*. Neurology, 2019: p. 10.1212/WNL.0000000000007036.
43. Vassilaki, M., et al., *Multimorbidity and Risk of Mild Cognitive Impairment*. Journal of the American Geriatrics Society, 2015. **63**(9): p. 1783-1790.
44. Nalbantoglu, J., et al., *Predictive value of apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease: results of an autopsy series and an analysis of several combined studies*. Ann Neurol, 1994. **36**(6): p. 889-95.
45. Alonso, A., et al., *Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study*. J Neurol Sci, 2009. **280**(1-2): p. 79-83.
46. Andel, R., et al., *Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008. **63**(1): p. 62-6.
47. Rosness, T.A., et al., *Associations between Physical Activity in Old Age and Dementia-Related Mortality: A Population-Based Cohort Study*. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2014. **4**(3): p. 410-8.
48. Rothman, S.M. and M.P. Mattson, *Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan*. Neuroscience, 2013. **239**: p. 228-40.
49. Stigger, F.S., et al., *Effects of Exercise on Inflammatory, Oxidative, and Neurotrophic Biomarkers on Cognitively Impaired Individuals Diagnosed With Dementia or Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019. **74**(5): p. 616-624.
50. Park, H.-Y., et al., *The Association between Polypharmacy and Dementia: A Nested Case-Control Study Based on a 12-Year Longitudinal Cohort Database in South Korea*. PloS one, 2017. **12**(1): p. e0169463-e0169463.
51. Lai, S.W., et al., *Association between polypharmacy and dementia in older people: a population-based case-control study in Taiwan*. Geriatr Gerontol Int, 2012. **12**(3): p. 491-8.
52. Ownby, R.L., et al., *Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis*. Archives of general psychiatry, 2006. **63**(5): p. 530-538.
53. Pase, M.P., et al., *Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community*. Neurology, 2017. **89**(12): p. 1244-1250.
54. Gao, Y., et al., *Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies*. Int J Geriatr Psychiatry, 2013. **28**(5): p. 441-9.

55. Kessing, L.V., *Depression and the risk for dementia*. Curr Opin Psychiatry, 2012. **25**(6): p. 457-61.
56. Roberts, R.O., et al., *Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia*. JAMA Neurol, 2016. **73**(1): p. 93-101.
57. Alves, J., A. Petrosyan, and R. Magalhães, *Olfactory dysfunction in dementia*. World journal of clinical cases, 2014. **2**(11): p. 661-667.
58. Wilson, R.S., et al., *Odor identification and decline in different cognitive domains in old age*. Neuroepidemiology, 2006. **26**(2): p. 61-7.
59. Spielman, L.J., D.L. Gibson, and A. Klegeris, *Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases*. Neurochem Int, 2018. **120**: p. 149-163.
60. Berg, D., *Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease*. Neurodegener Dis, 2008. **5**(3-4): p. 133-6.
61. Blennow, K., *Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease*. NeuroRx, 2004. **1**(2): p. 213-25.
62. Counts, S.E., et al., *Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease*. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2017. **14**(1): p. 35-53.
63. Verghese, J., et al., *Walking while talking: effect of task prioritization in the elderly*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2007. **88**(1): p. 50-53.
64. Montero-Odasso, M., et al., *Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling*. J Am Geriatr Soc, 2012. **60**(11): p. 2127-36.
65. Shik, M.L. and G.N. Orlovsky, *Neurophysiology of locomotor automatism*. Physiol Rev, 1976. **56**(3): p. 465-501.
66. Hausdorff, J.M., et al., *Walking is more like catching than tapping: gait in the elderly as a complex cognitive task*. Exp Brain Res, 2005. **164**(4): p. 541-8.
67. Studenski, S., et al., *Gait speed and survival in older adults*. Jama, 2011. **305**(1): p. 50-8.
68. Brach, J.S., et al., *Meaningful change in measures of gait variability in older adults*. Gait Posture, 2010. **31**(2): p. 175-9.
69. Beauchet, O., et al., *Guidelines for Assessment of Gait and Reference Values for Spatiotemporal Gait Parameters in Older Adults: The*

- Biomathics and Canadian Gait Consortiums Initiative*. *Front Hum Neurosci*, 2017. **11**: p. 353.
70. Yogev-Seligmann, G., J.M. Hausdorff, and N. Giladi, *The role of executive function and attention in gait*. *Mov Disord*, 2008. **23**(3): p. 329-42; quiz 472.
 71. Hollman, J.H., E.M. McDade, and R.C. Petersen, *Normative spatiotemporal gait parameters in older adults*. *Gait Posture*, 2011. **34**(1): p. 111-8.
 72. Bohannon, R.W., *Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20—79 years: reference values and determinants*. *Age and Ageing*, 1997. **26**(1): p. 15-19.
 73. Ashton-Miller, J., *Age-Associated Changes in the Biomechanics of Gait and Gait-Related Falls in Older Adults*. 2005. p. 63-100.
 74. Mahlknecht, P., et al., *Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60-97 years: a population-based study*. *PLoS One*, 2013. **8**(7): p. e69627.
 75. Lajoie, Y. and S.P. Gallagher, *Predicting falls within the elderly community: comparison of postural sway, reaction time, the Berg balance scale and the Activities-specific Balance Confidence (ABC) scale for comparing fallers and non-fallers*. *Arch Gerontol Geriatr*, 2004. **38**(1): p. 11-26.
 76. Bock, O., *Dual-task costs while walking increase in old age for some, but not for other tasks: an experimental study of healthy young and elderly persons*. *J Neuroeng Rehabil*, 2008. **5**: p. 27.
 77. Newman, A.B., et al., *Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability*. *Jama*, 2006. **295**(17): p. 2018-26.
 78. Lundin-Olsson, L., L. Nyberg, and Y. Gustafson, *"Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people*. *Lancet*, 1997. **349**(9052): p. 617.
 79. Rosso, A.L., et al., *Slowing gait and risk for cognitive impairment: The hippocampus as a shared neural substrate*. *Neurology*, 2017. **89**(4): p. 336-342.
 80. Buracchio, T., et al., *The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment*. *Arch Neurol*, 2010. **67**(8): p. 980-6.
 81. Verghese, J., et al., *Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(9): p. 929-35.

82. Verghese, J., et al., *Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia*. N Engl J Med, 2002. **347**(22): p. 1761-8.
83. Visser, H., *Gait and balance in senile dementia of Alzheimer's type*. Age Ageing, 1983. **12**(4): p. 296-301.
84. O'Keeffe, S.T., et al., *Gait disturbance in Alzheimer's disease: a clinical study*. Age Ageing, 1996. **25**(4): p. 313-6.
85. Nakamura, T., K. Meguro, and H. Sasaki, *Relationship between falls and stride length variability in senile dementia of the Alzheimer type*. Gerontology, 1996. **42**(2): p. 108-13.
86. Verghese, J., et al., *Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk*. Neurology, 2014. **83**(8): p. 718-726.
87. Ble, A., et al., *Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(3): p. 410-5.
88. Beauchet, O. and G. Berrut, *[Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly]*. Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2006. **4**(3): p. 215-25.
89. Sheridan, P.L. and J.M. Hausdorff, *The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007. **24**(2): p. 125-37.
90. Springer, S., et al., *Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function*. Mov Disord, 2006. **21**(7): p. 950-7.
91. Miyake, A. and N.P. Friedman, *The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions*. Current directions in psychological science, 2012. **21**(1): p. 8-14.
92. Wecker, N.S., et al., *Mental flexibility: age effects on switching*. Neuropsychology, 2005. **19**(3): p. 345-52.
93. McCarrey, A.C., et al., *Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults*. Psychol Aging, 2016. **31**(2): p. 166-75.
94. Stopford, C.L., et al., *Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia*. Cortex, 2012. **48**(4): p. 429-46.
95. Charlton, R.A., et al., *White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline*. Neurology, 2006. **66**(2): p. 217-22.
96. Hobert, M.A., et al., *Gait Is Associated with Cognitive Flexibility: A Dual-*

- Tasking Study in Healthy Older People*. Front Aging Neurosci, 2017. **9**: p. 154.
97. Srygley, J.M., et al., *When does walking alter thinking? Age and task associated findings*. Brain Res, 2009. **1253**: p. 92-9.
 98. Salkovic, D., et al., *Evidence for a Selectively Regulated Prioritization Shift Depending on Walking Situations in Older Adults*. Front Aging Neurosci, 2017. **9**: p. 75.
 99. Shumway-Cook, A., et al., *Age-associated declines in complex walking task performance: the Walking InCHIANTI toolkit*. Journal of the American Geriatrics Society, 2007. **55**(1): p. 58-65.
 100. Li, K.Z., et al., *Walking while memorizing: age-related differences in compensatory behavior*. Psychol Sci, 2001. **12**(3): p. 230-7.
 101. Welford, A.T., *The 'psychological refractory period' and the timing of high-speed performance—a review and a theory*. British Journal of Psychology. General Section, 1952. **43**(1): p. 2-19.
 102. Tombu, M. and P. Jolicoeur, *A central capacity sharing model of dual-task performance*. J Exp Psychol Hum Percept Perform, 2003. **29**(1): p. 3-18.
 103. McDowd, J.M., *The effects of age and extended practice on divided attention performance*. J Gerontol, 1986. **41**(6): p. 764-9.
 104. Shumway-Cook, A., et al., *The Effects of Two Types of Cognitive Tasks on Postural Stability in Older Adults With and Without a History of Falls*. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 1997. **52**: p. M232-40.
 105. Beauchet, O., et al., *'Faster counting while walking' as a predictor of falls in older adults*. Age Ageing, 2007. **36**(4): p. 418-23.
 106. Lonie, J.A., et al., *Dual task performance in early Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment and depression*. Psychol Med, 2009. **39**(1): p. 23-31.
 107. Pettersson, A.F., E. Olsson, and L.-O. Wahlund, *Effect of Divided Attention on Gait in Subjects With and Without Cognitive Impairment*. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 2007. **20**(1): p. 58-62.
 108. Morris, R., et al., *Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease*. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **64**: p. 326-45.
 109. Freiberger, E., *Kognition und Mobilität*. Der Internist, 2018. **59**(4): p. 316-325.

110. Farlow, M.R. and J.L. Cummings, *Effective Pharmacologic Management of Alzheimer's Disease*. The American Journal of Medicine, 2007. **120**(5): p. 388-397.
111. Sperling, R., E. Mormino, and K. Johnson, *The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials*. Neuron, 2014. **84**(3): p. 608-622.
112. Perry, R.J. and J.R. Hodges, *Attention and executive deficits in Alzheimer's disease A critical review*. Brain, 1999. **122**(3): p. 383-404.
113. Amieva, H., et al., *Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms*. Ann Neurol, 2008. **64**(5): p. 492-8.
114. Kowalczyk, A., et al., *Cognitive Flexibility in the Normal Elderly and in Persons with Dementia as Measured by the Written and Oral Trail Making Tests*. Brain Impairment, 2001. **2**(1): p. 11-21.
115. Ijmker, T. and C.J. Lamoth, *Gait and cognition: the relationship between gait stability and variability with executive function in persons with and without dementia*. Gait Posture, 2012. **35**(1): p. 126-30.
116. <http://www.trend-studie.de/>. [Zugriff 19.10.2020].
117. Heser, K., et al., *Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)*. Psychol Med, 2013. **43**(8): p. 1597-610.
118. Postuma, R.B., et al., *Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder*. Neurology, 2009. **72**(15): p. 1296-300.
119. Christensen, I.T., et al., *Olfactory testing in consecutive patients referred with suspected dementia*. BMC geriatrics, 2017. **17**(1): p. 129-129.
120. Boeve, B.F., *REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1184**(1): p. 15-54.
121. Hummel, T., et al., *'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold*. Chem Senses, 1997. **22**(1): p. 39-52.
122. Lepach, A.C. and F. Petermann, *Gedächtnisdiagnostik mit der Wechsler Memory Scale—Fourth Edition*. Zeitschrift für Neuropsychologie, 2012.
123. Hautzinger, M., *[The Beck Depression Inventory in clinical practice]*. Nervenarzt, 1991. **62**(11): p. 689-96.

124. Aebi, C., *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP*. 2002.
125. Morris, J.C., et al., *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease*. *Neurology*, 1989. **39**(9): p. 1159-65.
126. Berres, M., et al., *Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease*. *Stud Health Technol Inform*, 2000. **77**: p. 195-9.
127. Isaacs, B. and A.T. Kennie, *The Set test as an aid to the detection of dementia in old people*. *Br J Psychiatry*, 1973. **123**(575): p. 467-70.
128. Kaplan, E., H. Goodglass, and S. Weintraub, *Boston Naming Test*. Philadelphia : Lea & Febiger, 1983., 1983.
129. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 1975. **12**(3): p. 189-98.
130. Bowie, C.R. and P.D. Harvey, *Administration and interpretation of the Trail Making Test*. *Nat Protoc*, 2006. **1**(5): p. 2277-81.
131. Crowe, S.F., *The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test*. *J Clin Psychol*, 1998. **54**(5): p. 585-91.
132. Adlam, A.L., et al., *Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease*. *Cortex*, 2006. **42**(5): p. 675-84.
133. Chandler, M.J., et al., *A total score for the CERAD neuropsychological battery*. *Neurology*, 2005. **65**(1): p. 102-6.
134. Ehrensperger, M.M., et al., *Early detection of Alzheimer's disease with a total score of the German CERAD*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2010. **16**(5): p. 910-20.
135. Gilbert, S.J. and P.W. Burgess, *Executive function*. *Curr Biol*, 2008. **18**(3): p. R110-4.
136. Corrigan, J.D. and N.S. Hinkeldey, *Relationships between parts A and B of the Trail Making Test*. *J Clin Psychol*, 1987. **43**(4): p. 402-9.
137. Yang, C.C. and Y.L. Hsu, *A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring*. *Sensors (Basel)*, 2010. **10**(8): p. 7772-88.
138. Hobert, M.A., et al., *Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline*

- results from the TREND study.* PLoS One, 2011. **6**(11): p. e27831.
139. Lumley, T., et al., *The importance of the normality assumption in large public health data sets.* Annu Rev Public Health, 2002. **23**: p. 151-69.
 140. Field, A., *Discoverings Statistics using IBM SPSS Statistics 4th Edition.* 2013.
 141. Locascio, J.J. and A. Atri, *An overview of longitudinal data analysis methods for neurological research.* Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2011. **1**(1): p. 330-57.
 142. Shek, D.T. and C.M. Ma, *Longitudinal data analyses using linear mixed models in SPSS: concepts, procedures and illustrations.* ScientificWorldJournal, 2011. **11**: p. 42-76.
 143. Bridenbaugh, S.A. and R.W. Kressig, *Motor cognitive dual tasking: early detection of gait impairment, fall risk and cognitive decline.* Z Gerontol Geriatr, 2015. **48**(1): p. 15-21.
 144. Al-Yahya, E., et al., *Cognitive motor interference while walking: A systematic review and meta-analysis.* Vol. 35. 2011. 715-28.
 145. Swanberg, M.M., et al., *Executive dysfunction in Alzheimer disease.* Arch Neurol, 2004. **61**(4): p. 556-60.
 146. Fjell, A.M., et al., *The Disconnected Brain and Executive Function Decline in Aging.* Cerebral Cortex, 2016. **27**(3): p. 2303-2317.
 147. Rosso, A.L., et al., *Complex Walking Tasks and Risk for Cognitive Decline in High Functioning Older Adults.* J Alzheimers Dis, 2019. **71**(s1): p. S65-s73.
 148. Klotzbier, T.J. and N. Schott, *Cognitive-Motor Interference during Walking in Older Adults with Probable Mild Cognitive Impairment.* Front Aging Neurosci, 2017. **9**: p. 350.
 149. Nascimbeni, A., et al., *Dual task-related gait changes in patients with mild cognitive impairment.* Funct Neurol, 2015. **30**(1): p. 59-65.
 150. Laurin, D., et al., *Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons.* Arch Neurol, 2001. **58**(3): p. 498-504.
 151. Montero-Odasso, M., et al., *Dual-tasking and gait in people with Mild Cognitive Impairment. The effect of working memory.* BMC Geriatrics, 2009. **9**: p. 41-41.
 152. Verghese, J., et al., *Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes.* J Am Geriatr Soc, 2008. **56**(7): p. 1244-51.

153. Aggarwal, N.T., et al., *Motor dysfunction in mild cognitive impairment and the risk of incident Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2006. **63**(12): p. 1763-9.
154. Montero-Odasso, M. and V. Hachinski, *Preludes to brain failure: executive dysfunction and gait disturbances*. Neurol Sci, 2014. **35**(4): p. 601-4.
155. Raz, L., J. Knoefel, and K. Bhaskar, *The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia*. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2016. **36**(1): p. 172-186.
156. Sun, Y., et al., *Biochemical and neuroimaging studies in subjective cognitive decline: progress and perspectives*. CNS Neurosci Ther, 2015. **21**(10): p. 768-75.
157. Udina, C., et al., *Functional Near-Infrared Spectroscopy to Study Cerebral Hemodynamics in Older Adults During Cognitive and Motor Tasks: A Review*. Front Aging Neurosci, 2019. **11**: p. 367.
158. Allali, G., et al., *Brain Structure Covariance Associated With Gait Control in Aging*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019. **74**(5): p. 705-713.
159. Woollacott, M. and A. Shumway-Cook, *Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research*. Gait Posture, 2002. **16**(1): p. 1-14.
160. Beauchet, O., et al., *Stride-to-stride variability while backward counting among healthy young adults*. J Neuroeng Rehabil, 2005. **2**: p. 26.
161. Dubost, V., et al., *Relationships between dual-task related changes in stride velocity and stride time variability in healthy older adults*. Hum Mov Sci, 2006. **25**(3): p. 372-82.
162. Allali, G., et al., *Changes in gait while backward counting in demented older adults with frontal lobe dysfunction*. Gait Posture, 2007. **26**(4): p. 572-6.
163. Montero-Odasso, M., et al., *The Motor Signature of Mild Cognitive Impairment: Results From the Gait and Brain Study*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2014. **69**(11): p. 1415-1421.
164. Rosso, A.L., et al., *Complex Walking Tasks and Risk for Cognitive Decline in High Functioning Older Adults*. J Alzheimers Dis, 2019.
165. Muir, S.W., et al., *Gait assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: the effect of dual-task challenges across the cognitive spectrum*. Gait Posture, 2012. **35**(1): p. 96-100.

166. Whitson, H.E., et al., *Dual-Task Gait and Alzheimer's Disease Genetic Risk in Cognitively Normal Adults: A Pilot Study*. J Alzheimers Dis, 2018. **64**(4): p. 1137-1148.
167. De Cock, A.M., et al., *Comprehensive Quantitative Spatiotemporal Gait Analysis Identifies Gait Characteristics for Early Dementia Subtyping in Community Dwelling Older Adults*. Front Neurol, 2019. **10**: p. 313.
168. Beurskens, R. and O. Bock, *Does the walking task matter? Influence of different walking conditions on dual-task performances in young and older persons*. Hum Mov Sci, 2013. **32**(6): p. 1456-66.
169. Beurskens, R. and O. Bock, *Age-related deficits of dual-task walking: a review*. Neural Plast, 2012. **2012**: p. 131608.
170. Hall, C.D., et al., *Cognitive and motor mechanisms underlying older adults' ability to divide attention while walking*. Phys Ther, 2011. **91**(7): p. 1039-50.
171. Montero-Odasso, M., S.W. Muir, and M. Speechley, *Dual-task complexity affects gait in people with mild cognitive impairment: the interplay between gait variability, dual tasking, and risk of falls*. Arch Phys Med Rehabil, 2012. **93**(2): p. 293-9.
172. Ehsani, H., et al., *The association between cognition and dual-tasking among older adults: the effect of motor function type and cognition task difficulty*. Clin Interv Aging, 2019. **14**: p. 659-669.
173. Lin, Y.C., et al., *Comparison of motor performance of upper and lower extremities in dual-task tests in patients with mild Alzheimer's dementia*. Aging Clin Exp Res, 2016. **28**(3): p. 491-6.
174. Lindenberger, U., M. Marsiske, and P.B. Baltes, *Memorizing while walking: increase in dual-task costs from young adulthood to old age*. Psychol Aging, 2000. **15**(3): p. 417-36.
175. Bloem, B.R., et al., *The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2006. **248**(1-2): p. 196-204.
176. Brustio, P.R., et al., *Age-related decrements in dual-task performance: Comparison of different mobility and cognitive tasks. A cross sectional study*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0181698.
177. Vallesi, A., *Dual-task costs in aging are predicted by formal education*. Aging Clinical and Experimental Research, 2016. **28**(5): p. 959-964.
178. Binetti, G., et al., *Executive dysfunction in early Alzheimer's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996. **60**(1): p. 91-3.

179. Baddeley, A.D., et al., *Attentional control in Alzheimer's disease*. Brain, 2001. **124**(8): p. 1492-1508.
180. H, B.Å., et al., *Dual-Task Tests Predict Conversion to Dementia-A Prospective Memory-Clinic-Based Cohort Study*. Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(21).
181. Schwenk, M., et al., *Dual-task performances can be improved in patients with dementia: a randomized controlled trial*. Neurology, 2010. **74**(24): p. 1961-8.
182. Basso, M.R., R.A. Bornstein, and J.M. Lang, *Practice effects on commonly used measures of executive function across twelve months*. Clin Neuropsychol, 1999. **13**(3): p. 283-92.
183. Montero-Odasso, M., et al., *Gait variability is associated with frailty in community-dwelling older adults*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2011. **66**(5): p. 568-76.
184. Galna, B., S. Lord, and L. Rochester, *Is gait variability reliable in older adults and Parkinson's disease? Towards an optimal testing protocol*. Gait Posture, 2013. **37**(4): p. 580-5.
185. Lindemann, U., et al., *Distance to achieve steady state walking speed in frail elderly persons*. Gait Posture, 2008. **27**(1): p. 91-6.
186. Hayes, T.L., et al., *Unobtrusive assessment of activity patterns associated with mild cognitive impairment*. Alzheimers Dement, 2008. **4**(6): p. 395-405.
187. Bock, O. and R. Beurskens, *Changes of locomotion in old age depend on task setting*. Gait Posture, 2010. **32**(4): p. 645-9.
188. Konig, A., et al., *Objective measurement of gait parameters in healthy and cognitively impaired elderly using the dual-task paradigm*. Aging Clin Exp Res, 2017. **29**(6): p. 1181-1189.
189. Schwenk, M., et al., *Frailty and technology: a systematic review of gait analysis in those with frailty*. Gerontology, 2014. **60**(1): p. 79-89.
190. Byun, S., et al., *Gait Variability Can Predict the Risk of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older People*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2018. **45**(5-6): p. 251-261.
191. Montero-Odasso, M., et al., *Donepezil for gait and falls in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial*. Eur J Neurol, 2019. **26**(4): p. 651-659.
192. Menant, J.C., et al., *Visuospatial tasks affect locomotor control more than nonspatial tasks in older people*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e109802.

193. Montero-Odasso, M., et al., *Consensus on Shared Measures of Mobility and Cognition: From the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA)*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019. **74**(6): p. 897-909.
194. Maquet, D., et al., *Gait analysis in elderly adult patients with mild cognitive impairment and patients with mild Alzheimer's disease: simple versus dual task: a preliminary report*. Clin Physiol Funct Imaging, 2010. **30**(1): p. 51-6.
195. Kressig, R.W. and O. Beauchet, *Guidelines for clinical applications of spatio-temporal gait analysis in older adults*. Aging Clin Exp Res, 2006. **18**(2): p. 174-6.
196. Beauchet, O., et al., *Motor phenotype of decline in cognitive performance among community-dwellers without dementia: population-based study and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e99318.
197. Beauchet, O., C. Merjagnan-Vilcoq, and C. Annweiler, *From industrial research to academic discoveries, toward a new concept of partnership: the Biomathics model*. Frontiers in pharmacology, 2014. **5**: p. 166-166.
198. Allali, G., et al., *Gait phenotype from mild cognitive impairment to moderate dementia: results from the GOOD initiative*. European journal of neurology, 2016. **23**(3): p. 527-541.
199. Muir-Hunter, S.W. and J.E. Wittwer, *Dual-task testing to predict falls in community-dwelling older adults: a systematic review*. Physiotherapy, 2016. **102**(1): p. 29-40.
200. Waite, L.M., et al., *Gait slowing as a predictor of incident dementia: 6-year longitudinal data from the Sydney Older Persons Study*. J Neurol Sci, 2005. **229-230**: p. 89-93.
201. Harris, P.A., et al., *Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support*. J Biomed Inform, 2009. **42**(2): p. 377-81.

11 Erklärung zum Eigenanteil

Die Idee und Konzeption dieser Dissertationsschrift hatten Herr Prof. Dr. med. Gerhard Eschweiler (Ärztlicher Leiter des Geriatrischen Zentrums Universitätsklinikum Tübingen) und Herr Privatdozent (PD) Dr. med. Florian Metzger (ursprünglich stellvertretender Ärztlicher Leiter des Geriatrischen Zentrums Universitätsklinikum Tübingen, mittlerweile Ärztlicher Direktor der Vitos Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Haina), der auch die Betreuung der Arbeit innehatte.

Die Leitung der TREND-Studie liegt bei Prof. Dr. med. Daniela Berg, Prof. Dr. med. Gerhard Eschweiler, Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter, Prof. Dr. med. Walter Maetzler, Dr. med. Kathrin Brockmann und PD Dr. med. Florian Metzger.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch die Studienkoordinatoren des TREND-Teams. Die Studiendaten wurden mit RED Cap Datenerfassungstools der Universität Tübingen erhoben und verwaltet [201].

Die Untersuchungen zur Erhebung der neuropsychologischen Daten wurden im 3.FU der TREND-Studie teilweise von mir eigenständig durchgeführt. Dafür untersuchte ich an Station zwei 239 Probanden selbst.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen und nach Rücksprache mit David Rosenbaum durch mich.

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

Marburg, den 30.04.2021

12 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren und mir Unterstützung und Rückhalt gegeben haben:

Meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Florian Metzger danke ich für die gute Betreuung und seine Hilfsbereitschaft.

Für die statistische Unterstützung bedanke ich mich herzlich bei Frau Lina Maria Serna Higueta aus dem Institut für Biometrie.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem gesamten Team der TREND-Studie sowie den zahlreichen Probanden, die sich an der Studie beteiligt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Tante Karin, meinem Ehemann Benni, meinen Eltern und meinen Freunden für die generelle Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen.

13 Anhang

13.1 Trail Making Test A (TMT-A)

Die Zahlen sollen in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden; die dafür benötigte Zeit in s wird gestoppt. Bei Fehlern wird darauf hingewiesen, sodass verbessert werden kann.

Trail Making Test A: *Übungsbeispiel*



TMT A

Zeit: _____ sec

oder _____ min _____ sec

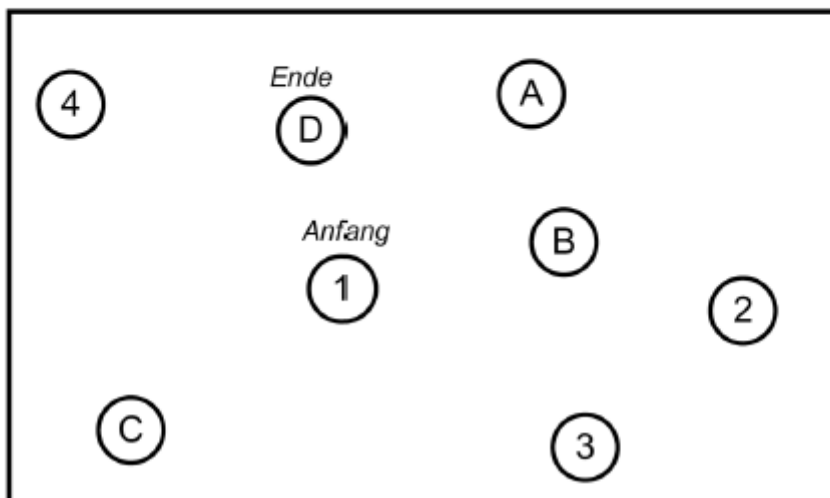
Anzahl Fehler: _____

13.2 Trail Making Test B (TMT-B)

Die Zahlen und Buchstaben sollen abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden; die dafür benötigte Zeit in s wird gestoppt. Bei Fehlern wird darauf hingewiesen, sodass verbessert werden kann.

Trail Making Test B:

Übungsbeispiel



TMT B

Zeit: _____ sec

oder _____ min _____ sec

Anzahl Fehler: _____

