

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Sit-to-Stand Parameter bei Probanden mit leichter
kognitiver Störung im Vergleich zu Alzheimer-Patienten
und zu einer gesunden Kontrollgruppe**

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

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

vorgelegt von

Hentrich, Hanna Sophie

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. N. B. Kroemer

Tag der Disputation: 12.11.2021

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
Gender-Erklärung.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Demenzerkrankungen.....	7
1.1.1 Alzheimerkrankheit und Alzheimerdemenz.....	8
1.1.1.1 Epidemiologie.....	9
1.1.1.2 Ätiopathogenese	9
1.1.1.3 Diagnostik.....	11
1.1.1.4 Therapie	12
1.1.2 Vaskuläre Demenz	13
1.1.2.1 Epidemiologie.....	13
1.1.2.2 Ätiopathogenese	13
1.1.2.3 Symptome und Diagnostik.....	14
1.1.2.4 Therapie	14
1.1.3 Mischform der Demenz.....	15
1.1.4 Frontotemporale Demenz	16
1.1.5 Demenz bei Morbus Parkinson.....	17
1.1.6 Demenz mit Lewy Körpern	19
1.2 Milde kognitive Beeinträchtigung (MCI).....	20
1.2.1 Definition und Symptome.....	20
1.2.2 Epidemiologie und Ätiopathogenese	20
1.2.3 Diagnostik.....	21
1.2.4 Therapie	21
1.2.5 Stellenwert der MCI als Vorstufe zu einer Demenz	21
1.3 Motorische Auffälligkeiten bei Patienten mit Demenzen und MCI.....	22
1.3.1 Messmethoden motorischer Auffälligkeiten bei Demenzpatienten	23
1.3.2 Sit-to-Stand (STS) Test	25
1.4 Ziel der vorliegenden Arbeit	26
2 Materialien und Methoden	26
2.1 Untersuchte Gruppen.....	26

2.1.1	Probanden mit MCI aus der PMMP Studie	26
2.1.2	Patienten mit Alzheimerdemenz	27
2.1.3	Gesunde Kontrollen aus der PMPP Studie	27
2.2	Testmethoden	28
2.2.1	Skalen.....	28
2.2.1.1	Mini-Mental-Status-Test	28
2.2.2	Quantitative Bewegungsmessung	29
2.2.2.1	Five-Times-Sit-to-Stand (FTSTS) Test.....	29
2.2.2.2	McRoberts Dynaport® Hybrid Sensor, Datenverarbeitung und Auswertung.....	31
2.2.3	Untersuchung des Liquors.....	35
2.3	Statistik.....	35
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Demographische und klinische Daten	36
3.2	FTSTS Test.....	38
3.2.1	FTSTS Test bei normaler Geschwindigkeit	39
3.2.1.1	SiTst-Subphase.....	39
3.2.1.2	StTsi-Subphase.....	42
3.2.2	FTSTS Test bei schneller Geschwindigkeit	44
3.2.2.1	SiTst-Subphase.....	44
3.2.2.2	StTsi-Subphase.....	47
4	Diskussion	49
4.1	FTSTS Test bei normaler Geschwindigkeit	50
4.2	FTSTS Test bei schneller Geschwindigkeit.....	56
4.3	Grenzen und Einschränkungen.....	61
5	Zusammenfassung	62
6	Tabellenverzeichnis	64
7	Abbildungsverzeichnis	64
8	Literaturverzeichnis.....	64
9	Erklärung zum Eigenanteil	74
10	Danksagung.....	75

Abkürzungsverzeichnis

A β	Amyloid-beta
ad	autosomal dominant
AD	Alzheimerdemenz
AK	Alzheimerkrankheit
ApoE4-Allel	Apolipoprotein E4-Allel
APP	Amyloid-Precursor-Protein
BDI II	Beck-Depression-Inventar II
FDG	Fluorodeoxyglucose
FTD	Frontotemporale Demenz
FTSTS Test	Five-Times-Sit-to-Stand Test
GK	Gesunde Kontrollen
h-Tau	gesamt-Tau
LKD	Demenz mit Lewy Körpern
MCI	Milde kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive Impairment)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MP	Morbus Parkinson
MPD	Demenz bei Morbus Parkinson
NIA-AA	Arbeitsgruppe des National Institute on Aging und der Alzheimer's Association
p-Tau	phospho-Tau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPA	primär progressive Aphasie
STS Test	Sit-to-Stand Test
SiTst	Sit-to-stand
StTsi	Stand-to-sit
TUG Test	Timed up and go Test
VD	Vaskuläre Demenz

Gender-Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

1 Einleitung

Infolge des demographischen Wandels und der damit zunehmend älter werdenden Bevölkerung nimmt die Anzahl der an Demenz erkrankten Menschen stetig zu. Derzeit leben in Deutschland rund 1.6 Millionen Betroffene ¹. Bis zum Jahr 2050 könnte sich diese Zahl verdoppeln ^{1,2}. Auch weltweit steigt die Anzahl der Erkrankten. Die *World Health Organization* zählte im Jahr 2020 rund 50 Millionen Menschen mit einer Demenzerkrankung ¹. Für das Gesundheitssystem stellt dies eine große Herausforderung dar. Demenzerkrankungen sind derzeit durch Medikamente allenfalls symptomatisch, jedoch nicht kausal beeinflussbar. Neben einer effektiven primären Prävention, zum Beispiel durch Maßnahmen zur Änderung von sich schlecht auf den Erkrankungsverlauf auswirkenden Lebensgewohnheiten wie Rauchen ³ und übersteigter Alkoholkonsum ^{3,4}, gewinnt die frühzeitige Erkennung der Demenz-Hochrisikogruppen an Relevanz, auch im Hinblick auf die Entwicklung neuer primärer, neuroprotektiver Behandlungsansätze. Frühe therapeutische Interventionen könnten sich dann günstig auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirken ⁵.

1.1 Demenzerkrankungen

Nach der aktualisierten S3-Leitlinie (2016), in der die Definition der Demenz nach ICD-10 zugrunde gelegt wird, ist die Demenz ein erworbenes organisches Syndrom, das zu einer Störung verschiedener kortikaler Funktionen führt ⁶. Dabei kann es zum Abbau von verschiedenen kognitiven Domänen, wie Gedächtnis, Sprache (Aphasie), Urteilsvermögen, Denkvermögen, Auffassungsvermögen, Rechenvermögen, exekutiven Funktionen und zeitlicher/örtlicher/räumlicher Orientierung kommen ⁶. Zudem werden die kognitiven Beeinträchtigungen gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet ^{6,7}. Im Endstadium kann es zu einer völligen Pflegebedürftigkeit mit neurovegetativen Störungen u.a. des Schlaf-/Wachrhythmus ⁸ kommen. Für eine detailliertere Beschreibung nennt die S3-Leitlinie zusätzlich einige für die Demenzdiagnose relevante, sich aus der aktuellen Forschung ergebenden Kriterien ⁶, insbesondere die NIA-AA Kriterien (Kriterien der Arbeitsgruppe des *National Institute on Aging* und der *Alzheimer's*

Association)⁶. Diese beinhalten neben oben genannten Kriterien auch Symptome, die zu einer Beeinträchtigung in der Durchführung von Alltagsaktivitäten führen, sodass Tätigkeiten im sozialen und beruflichen Leben nicht mehr regelrecht ausgeführt werden können^{6,9}. Auch fordern die NIA-AA Kriterien eine Zunahme der auf eine Demenz hinweisenden Symptome im Vergleich zu einem Vorzustand⁹.

Eine Demenz kann nur dann diagnostiziert werden, wenn die Symptome über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vorliegen⁶. Hierbei muss eine Bewusstseinsstörung (z.B. ein Delir) sowie eine Verursachung der Symptome als Folge einer Umgebungswahrnehmungsstörung (Sinne) ausgeschlossen sein⁶. Die mittlere Überlebensdauer nach einer Demenzdiagnose beträgt im Schnitt 3-9 Jahre¹⁰. Im Folgenden werden die wichtigsten Demenzformen vorgestellt.

1.1.1 Alzheimerkrankheit und Alzheimerdemenz

Erstmalig wurde die Alzheimerdemenz (AD) 1906 von dem Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer beschrieben¹⁰. Die ICD-10 führt die Alzheimerkrankheit (AK) als eine primär degenerative zerebrale Krankheit auf, welche auf charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen beruht⁶. In Abgrenzung zur AD erfordert die Diagnose der AK keinerlei kognitive Veränderungen⁶. Sie beruht ausschließlich auf dem Vorhandensein bestimmter Biomarker¹¹. Diese Abgrenzung zwischen AK und AD wurde erstmals im Jahr 2011 von der NIA-AA vorgestellt¹¹. Sie wertet die AK als Kontinuum-Erkrankung mit drei unterschiedlichen Stadien, der asymptomatischen präklinischen Phase, der milden kognitiven Beeinträchtigung (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) und der AD¹¹.

Weiterhin kann vor der Untersuchung neuropathologischer und neurochemischer Merkmale bei vorliegenden kognitiven Veränderungen eine zusätzliche Unterteilung in die sogenannte wahrscheinliche (*probable*) und mögliche (*possible*) AD vorgenommen werden⁶. Bei zusätzlich nachgewiesenen Biomarker-Konstellationen liegt eine tatsächliche (*pathophysiologically proven*) AD vor⁶. Die Kriterien für das Vorliegen einer wahrscheinlichen AD beinhalten die allgemeinen Demenzkriterien, einen schleichenden Symptombeginn über

Monate bis Jahre, eine deutliche kognitive Verschlechterung im Vergleich zu einem früheren Zeitpunkt sowie den Ausschluss von Aspekten, die auf einen anderen Ursprung der kognitiven Beeinträchtigungen hindeuten könnten ⁹. Demgegenüber ist von einer möglichen Demenz auszugehen, wenn die Symptome atypisch ausgeprägt sind (z.B. ein plötzlicher Beginn), der Krankheitsverlauf zügig voranschreitet und eine andere Ätiologie der Demenz, wie beispielsweise eine Demenz mit Lewy Körpern (LKD), nicht auszuschließen ist ⁹. Die S3-Leitlinie gliedert die AD zusätzlich in die präsenile Demenz (mit frühem Beginn), die vor dem 65. Lebensjahr auftritt, und die senile Demenz (mit spätem Beginn) ab dem 65. Lebensjahr ⁶.

1.1.1.1 Epidemiologie

In westlichen Industrieländern werden 50 - 75% der Demenzformen der AD zugeordnet ^{10,12,13,14}. Weltweit zählt man mind. 33 Mio. AD-Erkrankte, wobei die Inzidenz zwischen dem 65.- und 85. Lebensjahr nahezu exponentiell steigt ^{15,16}. Ein früher Krankheitsbeginn macht 5% der ADs aus und geht i.d.R. mit einem rascheren und schwerwiegenderen Verlauf einher ¹⁰.

1.1.1.2 Ätiopathogenese

Bei Patienten mit einer AD führt der Untergang von Neuronen zur Atrophie des Gehirns. Besonders stark betroffen sind hierbei der Hippocampus (Gedächtnis), der fronto-temporo-parietale Kortex (zuständig u.a. für Motorik und Sensorik), der Locus coeruleus (Steuerung der Orientierung/Aufmerksamkeit) und die Amygdala (Emotionen) ¹⁷. Daneben kommt es zu einem Verlust der Neuronen des Nucleus Basalis Meynert und damit zu einem Acetylcholin-Mangel ¹⁸.

Histopathologisch finden sich zum einen sogenannte extrazelluläre Amyloid-beta (A β) Plaques und zum anderen intrazelluläre Neurofibrillenbündel. Extrazelluläre A β Plaques entstehen durch Kumulation von A β Peptiden, die sich bei der Zerschneidung des Amyloid-Vorläuferproteins (*Amyloid-Precursor-Protein*, APP), einem Membranprotein der Neuronen, durch β und γ Proteasen anreichern ¹⁰. A β Peptide gibt es in zahlreichen Varianten. Am häufigsten werden A β 40 und A β 42 (A β Peptide mit 40 bzw. 42 Aminosäuren) gefunden ¹⁰. Vor allem A β 42

wirkt toxisch, kumuliert und fördert damit sehr wahrscheinlich die Dysfunktion und den Zerfall von Nervenzellen ¹⁰. Die intrazellulären Neurofibrillenbündel (Zytoskelettaggregate) entstehen aus hyperphosphoryliertem Tau. Das Tau-Protein, ein die Mikrotubuli des Zytoskeletts stabilisierendes Protein, bildet bei zu starker Phosphorylierung (Hyperphosphorylierung) Fibrillen, verliert dadurch seine Funktionalität und schädigt damit ebenfalls Nervenzellen ¹⁹. Man zählt die AK deshalb zu den Tauopathien.

Die Ablagerung von A β Plaques und Neurofibrillenbündel beginnt vermutlich meist bereits 20 bis 30 Jahre vor den ersten Symptomen einer AD ²⁰. Die verminderte Gehirnaktivität mit beschriebenem Neuronenuntergang wird zusätzlich durch eine pathologische Hyperaktivität von A β Plaques nahen Neuronen ergänzt. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass hyperaktive Neuronen neurodegenerative Prozesse beschleunigen können ²⁰.

Neben Faktoren wie einem niedrigen Bildungsgrad oder kardiovaskulären Vorbelastungen ¹⁰ gilt das Alter als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer AK ⁶. Die Prävalenz ist bei Frauen höher als bei Männern ²¹. Weitere Risikofaktoren betreffen bestimmte genetische Konstellationen, die in einer noch unklaren Weise zusammenwirken. Zwanzig identifizierte Genloki sind bisher bekannt ¹⁹, von denen das Apolipoprotein E4 (ApoE4)-Allel als Hauptrisikogen (autosomal rezessiv) die größte Relevanz hat ¹⁹. Die Wahrscheinlichkeit an einer AK zu erkranken (Lebenszeitrisiko) liegt für Personen mit homozygotem ApoE4-Allel bei 50% und für Personen mit Heterozygotie für das ApoE4-Allel bei 20-30% ¹⁹. Demgegenüber erkranken nur 11-14% der Personen, die das Gen nicht tragen ¹⁹. Das ApoE4-Allel interagiert mit A β Proteinen und beschleunigt deren Aggregation. Zudem führte es in Studien mit Mäusen zur Bildung neurotoxischer Fragmente, die sich schädlich auf Blutgefäße und die Blut-Hirnschranke auswirken. Dies führt (unabhängig von der AK) zu einer Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit ^{22,23}.

Bis zu 2% der Patienten sind von einem autosomal dominanten (ad) Vererbungsmuster betroffen, das mit einer besonders frühen Form der AD einhergeht ¹⁰. Folgende drei Gene machen 5-11% der ad-vererbten Mutationen

aus, andere auslösende Gene sind derzeit noch nicht identifiziert ²⁴: Das APP-Gen (0.8-1%, Chromosom 21), das Präsenilin1-Gen (1.1-6%, Chromosom 14) und das Präsenilin2-Gen (1-13%, Chromosom 1) ^{25,26}. Ihnen ist gemeinsam, dass sie in die Verarbeitung vom APP zu A β Proteinen involviert sind und zu einer A β Überproduktion führen ¹⁰. Beide Präsenilin-Gene stellen die für die Spaltung von APP zu A β zuständige katalytische Untereinheit der γ -Sekretase zur Verfügung ¹⁹, wobei Mutationen im Präsilinin1-Gen zu einer noch früheren (vor dem 40. Lebensjahr) und aggressiveren Form der AK führen ²⁷.

Ein weiterer Aspekt bei der Entstehung einer AK ist das fehlende Ablesen des sogenannten *Repressor Element 1-Silencing Transcription (REST)-GENs*, das für das Überleben von Zellen zuständig ist und im alternden Gehirn hochreguliert wird ¹⁹. Daneben gibt es zahlreiche andere Mutationen, die die Anfälligkeit für eine AD erhöhen ¹⁹.

1.1.1.3 Diagnostik

Für die Diagnose einer AD müssen die Kriterien eines demenziellen Syndroms erfüllt sein (mehrere kognitive Bereiche betroffen, Alltagsrelevanz, progrediente Symptombdauer mind. 6 Monate, Ausschluss einer Bewusstseinsstörung als Ursache). Dies setzt eine genaue Eigen-, Fremd- und Sozialanamnese sowie eine gründliche körperliche, neurologische und neuropsychologische Untersuchung voraus ^{6,28,29}. Neuropsychologische Screening Tests helfen dabei, kognitive Defizite zu erkennen und den Schweregrad einer Demenz zu objektivieren. Hierfür stehen beispielsweise der *Mini-Mental-Status-Test* (MMST) ³⁰, der Demenz-Detektions-Test (DemTect) ²⁹, der Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) ²⁹, der *Montreal-Cognitive-Assessment-Test* (MoCA) ³⁰ sowie der Uhrentest (räumliches und abstraktes Denken) ³¹ zur Verfügung. Insbesondere in der Dokumentation des Krankheitsverlaufs und zur Detektion von leichten Störungen können diese Tests und größere Testbatterien wie die CERAD Batterie (*consortium to establish a registry for Alzheimer's disease*) ³² von Wert sein. Eine serologische und auch biochemische Diagnostik sollten zum Ausschluss sekundärer Demenzursachen

(z.B. Vitamin B12-Mangel, Folsäuremangel, Hypothyreose oder Elektrolytentgleisungen) durchgeführt werden ²⁹.

Labordiagnostisch weist ein im Liquor erniedrigtes A β 1-42 Protein auf eine AK hin (die Hypothese ist, dass es sich hochkonzentriert im Gehirn ablagert, sodass im Liquor weniger zur Verfügung steht ³³). Daneben ist das Gesamt (h-),- und Phospho (p-)- Tau-Protein im Liquor erhöht ⁹. Die Liquor-Trias aus erhöhtem h-Tau und p-Tau und einem erniedrigten A β 1-42 sowie die Bestimmung des A β 1-42/ A β 1-40-Quotienten weisen Sensitivitäten und Spezifitäten von 80-90% auf ^{19,29}.

Im CT und MRT ist die typische Hirnatrophie erkennbar, insbesondere im mesialen Temporallappen bzw. der Hippocampusformation ²⁹. Die zerebrale Bildgebung dient zudem der Abgrenzung und Differentialdiagnostik sekundärer Ursachen einer Demenz (z.B. Normaldruck-Hydrozephalus) sowie anderer Demenzformen, wie der vaskulären Demenz.

In der Fluorodeoxyglucose (FDG)- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigt sich ein temporoparietaler Hypometabolismus ⁹. Bei normaler FDG-PET ist eine neurodegenerative Erkrankung nahezu ausgeschlossen ¹⁹. Weiterhin kann in der Diagnostik der AK ergänzend eine Amyloid,- und/oder Tau-PET eingesetzt werden ³⁴, die in Deutschland aktuell nur im Rahmen von Studien verfügbar sind. Sie detektieren mittels verschiedener Tracer zerebrale A β Plaque Ablagerungen und intrazelluläre Neurofibrillenbündel im Gehirn ³⁴.

1.1.1.4 Therapie

Momentan gibt es keine kausale Therapie der AK und speziell der AD. Als symptomatische Therapie stehen zum einen Acetylcholinesterasehemmer (Donezepil, Galantamin und Rivastigmin) zur Verfügung, welche sich vor allem zu Beginn der AD positiv auswirken, zum anderen der NMDA-Antagonist Memantin, der durch Rezeptorblockade die bei AD-Patienten gesteigerte Aktivität glutamaterger Synapsen senkt ³⁵. Er wird in fortgeschrittenen Stadien eingesetzt ¹⁹. Gegen Angst und Depressionen sollte die Gabe von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), beispielsweise Citalopram, Escitalopram

oder Sertralin durch nicht medikamentöse Maßnahmen wie Trigger-Vermeidung und Psychoedukation ergänzt werden ³⁵.

Bereits durchgeführte und derzeit laufende klinische Studien beschäftigen sich mit der Wirksamkeit einer passiven und aktiven Immunisierung gegen A β Plaques, mit γ -Sekretase-Hemmern und mit Wirkstoffen gegen intrazelluläre Neurofibrillenbündel ^{36,37,38}. Auch gibt es Hinweise darauf, dass sich physische Aktivität und Musizieren positiv auf die Lebensqualität von AD-Patienten auswirken ^{38,39,40}. Nicht zuletzt haben die Unterstützung von Familienangehörigen und Freunden sowie ein positiv besetztes vertrautes Umfeld mit fester Alltagsstruktur den größten Einfluss auf das Wohlbefinden der Erkrankten ¹⁹. Die mittlere Überlebensdauer beträgt bei über 65-Jährigen Personen nach der Diagnose AD 4-8 Jahre ⁴¹. Auch Fälle mit einer Überlebensdauer von bis zu 20 Jahren wurden beschrieben ⁴¹.

1.1.2 Vaskuläre Demenz

1.1.2.1 Epidemiologie

Die vaskuläre Demenz (VD) ist ein Überbegriff für Demenzerkrankungen aufgrund einer zerebrovaskulären Schädigung ⁶. Sie macht rund 15 - 20% aller Demenzen aus und ist damit die zweithäufigste Demenzform ^{42,43,44}. Im höheren Lebensalter beträgt die Prävalenz bis zu 14 % ⁴⁵.

1.1.2.2 Ätiopathogenese

Die VD beruht auf mikro- oder makroangiopathischen Hirninfarkten oder Haemorrhagien, die durch Gefäßschäden zu einer Sauerstoffunterversorgung des Gehirns führen ^{6,46}. Langfristig resultiert daraus eine Hirnatrophie mit kognitiven Einschränkungen ⁴⁷. Mikroangiopathische Hirninfarkte können bei langjähriger Hypertonie, Atherosklerose und fortgeschrittenem Alter durch Schädigung der kleinen Hirngefäße entstehen ^{44,47}. Thrombembolien führen zur subkortikalen ischämischen Demenz ⁴². Als weitere Ursache kann eine zerebrale Amyloidangiopathie durch Ablagerung von β Amyloiden in kleinen Blutgefäßen des Kortex und den Leptomeningen mikroangiopathische Hirninfarkte und Hämorrhagien verursachen ⁴⁴.

Unter einer makroangiopathischen Demenzform versteht man die Infarktdemenz mit einem oder mehreren größeren Hirninfarkten (Multiinfarktdemenz) ^{6,46}. Zu den Risikofaktoren für eine VD zählen insbesondere ein Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen und ein höheres Lebensalter ⁴⁴.

1.1.2.3 Symptome und Diagnostik

Die Symptome können je nach Lokalisation und Schweregrad der Infarkte sehr unterschiedlich sein ⁴⁴. Oft ist das Frontalhirn betroffen und dessen Verbindungen zur weißen Substanz und zu subkortikalen Strukturen ⁴⁴. Daher findet man bei Betroffenen typischerweise Gedächtnisstörungen (v.a. des Arbeitsgedächtnisses), geistige Ermüdbarkeit sowie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen ⁴⁴. Viele Personen weisen darüber hinaus Störungen in der Motorik auf, mit Hyperreflexie und Veränderungen des Gangs oder der Gehgeschwindigkeit ^{44,46}. Emotionale Labilität bis hin zur Depression, Apathie und Psychosen wurden beschrieben ^{44,46}. Die subkortikale ischämische Demenz zeichnet sich durch schleichende, an die AD erinnernde Verläufe aus. Hingegen kann die Multiinfarktdemenz auch stufenweise verlaufen ⁴⁶.

Um die Diagnose VD stellen zu können, muss mit hoher Wahrscheinlichkeit eine zerebrovaskuläre Erkrankung für die Entstehung der Demenz verantwortlich sein ⁶. Andere Pathologien, die eine Demenz erklären könnten, müssen ausgeschlossen sein ^{6,46}. Eine Schlüsselrolle spielen bildgebende Verfahren mit CT und MRT (Makroinfarkte) ⁶.

1.1.2.4 Therapie

Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie der VD liegt in der Prävention weiterer vaskulärer Schädigungen bzw. in der Behandlung relevanter vaskulärer Risikofaktoren und Grunderkrankungen ^{6,45}. Eingesetzt werden u.a. Antihypertensiva, Vasodilatoren und Acetylsalicylsäure ⁴⁶. Es gibt keine klare Empfehlung zu einer Therapie mit Antidementiva ⁶. Allerdings gibt es Studien, die bei Gabe von Acetylcholinesterase-Hemmern und Memantin eine Verbesserung der exekutiven Funktionen bei Patienten mit einer VD aufzeigen konnten, sodass im Einzelfall eine Therapie in Erwägung gezogen werden sollte (*Off-label-*

Behandlung) ⁶. Ein Mangel an Acetylcholin findet sich überwiegend bei Patienten mit VD in Kombination mit einer AK (gemischte Demenz, s.u.) ⁴⁶. Die Prognose ist insgesamt schlecht. Die Erkrankung schreitet i.d.R. schneller voran als die AD ⁴⁶. Die Überlebenszeit beträgt im Durchschnitt 3-5 Jahre ⁴².

1.1.3 Mischform der Demenz

Unter dem Begriff gemischte Demenz versteht man das Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie in Kombination mit weiteren pathologischen Veränderungen, die gemeinsam ein Demenzsyndrom bedingen ⁶. Weitere pathologische Veränderungen beschreiben histologische Korrelate anderer Demenzformen, vor allem die der VD und der Lewy Körper Pathologie ⁶. Im klassischen Sinne ist die Alzheimer-Pathologie mit zusätzlich vaskulären zerebralen Läsionen gemeint ^{48,49}.

Zur exakten Prävalenz der gemischten Demenz gibt es wenig Daten, da die meisten Studien die Prävalenz der gemischten Demenz in die Prävalenz der VD miteinbeziehen ⁴⁹. Klinisch basierte Studien konnten belegen, dass über ein Drittel der AD-Patienten (post mortem) zerebrovaskuläre Pathologien aufweisen ^{44,46}. Da vaskuläre Vorerkrankungen sowohl die Entstehung der VD, als auch die der AK beeinflussen, kommt es zu Wechselwirkungen zwischen beiden Formen ⁴². Eine arterielle Hypertonie im mittleren Lebensalter ist auch stark mit dem späteren Auftreten einer AK assoziiert ⁵⁰.

Die Diagnose einer gemischten Demenz kann gestellt werden, wenn neben einer AD anamnestisch ein Schlaganfall und/oder fokale neurologische Zeichen sowie MR-basierte Hinweise auf vaskuläre Läsionen, Mikroangiopathien, Blutungen oder Infarkte ⁶ vorliegen. Bei der gemischten AD-LKD müssen neben einem abnormalen Dopamin-Transporter-PET-Scan Basalganglien-assoziierte Symptome, frühe Halluzinationen oder kognitive Fluktuationen nachweisbar sein ⁶.

Patienten mit einer gemischten Demenz sollen der AD entsprechend behandelt werden ⁶. Die Prognose ist nicht gut, da das gemeinsame Vorliegen der AD und VD das Voranschreiten der Erkrankung beschleunigt ⁴⁶. Liegen zerebrovaskuläre

Läsionen vor, bedarf es weniger Amyloidplaques und Neurofibrillen, um ein Demenzsyndrom hervorzurufen ⁴⁶.

1.1.4 Frontotemporale Demenz

Die Frontotemporale Demenz (FTD) macht rund 2 % der Demenzformen aus ⁵¹, wobei sie bei Personen unter 65 Jahren nach der AD die zweithäufigste Form der Demenzen darstellt ^{52,53,54}. Die Ätiologie ist weitgehend ungeklärt. Bekannt sind bisher 8 Genmutationen, welche sich unter anderem im MPT-Gen ¹⁰, im GRN-Gen und im C9ORF72-Gen finden ⁵². Etwa 50-60% der FTDs treten sporadisch auf ⁵². Viele, aber nicht alle FTDs gehen mit Tau-Ablagerungen einher ⁵⁵.

Man unterscheidet verschiedene Formen der FTD, u.a. die primär progressive Aphasie (PPA) und die FTD vom Verhaltenstyp ⁶. Letztere äußert sich primär durch Wesensveränderungen, die sich in einem gestörten Sozialverhalten, Enthemmung und Aggression präsentieren können ⁵³. Eine orale Fixierung mit gesteigertem Konsum von Süßigkeiten, Alkohol und Tabak ist ein typisches Symptom. Im CT und MRT zeigt sich klassischerweise eine Frontal- und Temporallappenatrophie ⁵².

Die PPA tritt entweder als Variante mit nicht-flüssiger agrammatischer Aphasie, mit semantischer Aphasie oder als logopenische Variante in Erscheinung ⁶. Hauptmerkmal der PPA ist eine schwere Sprachproblematik. Die nicht-flüssige agrammatische Aphasie betrifft das Broca Areal und äußert sich durch eine Sprechapraxie ⁵³. Während Einzelwortverständnis und Objektwissen noch intakt sind, ist das Verständnis syntaktisch komplexer Sätze bereits beeinträchtigt ⁶.

Bei der semantischen Form der PPA können die Patienten teilweise nicht mehr die Bedeutung einzelner Wörter erfassen oder Dinge benennen ⁵³. Atrophiert neben dem anterioren Temporallappen der dominanten Hälfte auch die dorsale Hälfte des Temporallappens bzw. der Temporallappen der nicht dominanten Seite, kann es zusätzlich zu einer visuellen Agnosie, zu einer Prosopagnosie (Gesichtsblindheit) und zu einer Wesensveränderung kommen, die der frontotemporalen Demenz vom Verhaltenstyp ähnelt ^{52,53}.

Die logopenische Variante der PPA, die auch Ausdruck einer AD sein kann ⁵⁶, geht primär mit Wortfindungsstörungen einher, sowie mit einem Verlust der

Fähigkeit komplexere Sätze zu verstehen oder sie nachzusprechen⁵⁷. Betroffene können die gewonnenen Informationen nicht mehr im Kurzzeitgedächtnis behalten⁵⁷. Häufig zeigt sich eine Atrophie des linken, hinteren Temporoparietallappens⁵⁸.

Betroffene der FTD entwickeln typischerweise zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr die ersten Symptome. Gedächtnisstörungen treten erst im späteren Verlauf auf⁶.

In der CT oder MRT sind sehr häufig Frontal,- oder Temporallappenatrophien oder eine Hypoperfusion der Lappen erkennbar, in der PET ein entsprechender Hypometabolismus⁵⁹. Die definitive Diagnose der FTD erfordert den histopathologischen Nachweis einer spezifischen neurodegenerativen Pathologie (z.B. Nachweis von Pickkörperchen) oder das Vorliegen einer bekannten pathogenen Mutation^{6,59}.

Eine kausale Therapie der FTD ist nicht bekannt⁶. Supportive, nicht medikamentöse Behandlungsmethoden, wie beispielsweise eine Sprachtherapie, sollten genutzt werden⁵³. Die Lebenserwartung ist reduziert⁵². Viele Patienten versterben innerhalb von 7 bis 10 Jahren an einem Infekt infolge zunehmender Pflegebedürftigkeit und Kachexie⁵².

1.1.5 Demenz bei Morbus Parkinson

Je nach Studie entwickeln 30 - 83% der Patienten mit Morbus Parkinson (MP) im Verlauf ihrer Erkrankung ein Demenzsyndrom (MPD)^{60,61,62}. Es äußert sich primär durch eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen mit Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwierigkeiten, dem Verlust der Fähigkeit Informationen zu behalten und Schwierigkeiten in der Planung und Organisation⁶⁰. Ein Unterschied zur AD ist, dass die Patienten sich durch Hilfestellung und Stichwörter besser an bestimmte Dinge wieder erinnern können, sodass mehr der freie Abruf beeinträchtigt ist als das Wiedererkennen an sich^{6,60}. Überdies werden Probleme bei visuospatialen Fähigkeiten beobachtet⁶¹. Neuropsychiatrische Symptome wie Schlafstörungen, Gleichgültigkeit, Halluzinationen, Depressionen oder Angst sind üblich und kommen bei über 90%

der MPD erkrankten Patienten in Form von mindestens einem der genannten Symptome vor ⁶¹.

Bei der MPD findet man histologisch neben einem neuronalen Verlust sogenannte intraneuronale Lewy Körper: eosinophile Einschlusskörperchen, die hauptsächlich aus fehlgefaltetem Alpha-Synuclein bestehen ⁶⁰. Oft zeigt sich zusätzlich eine Alzheimer-Pathologie ⁶¹. Die MPD ist von einem Acetylcholin-Defizit geprägt und geht mit einem Verlust an cholinergen Nervenzellen im Nucleus basalis Meynert einher, der oft noch größer ist als bei der AD ⁶¹. In der CT und MRT findet man bei betroffenen Personen oft eine globale zerebrale Atrophie, am ausgeprägtesten im Frontallappen ⁶⁰.

Zu den größten Risikofaktoren der MPD gehören ein hohes Alter zu Beginn des MP, eine besonders schwere Form des MPs (Bradykinese, Rigor, asymmetrischer Ruhetremor, posturale Instabilität), ein schon über einen langen Zeitraum bestehender MP (>10 J.) und bestimmte, für die Erkrankung eher untypische Merkmale, wie ein symmetrisch ausgeprägter Tremor oder ein schlechtes Ansprechen auf die dopaminerge Therapie ^{60,61}. Ebenfalls gehen eine Hypophonie bzw. Dysarthrie und eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit mit einem erhöhten Risiko eine MPD zu entwickeln einher ⁶¹. Daneben gibt es Hinweise darauf, dass bestimmte genetische Konstellationen, wie das Vorhandensein des ApoE4-Allels, Mutationen im MAPT- oder Glucocerebrosidase-Gen und Duplikationen bzw. Triplikationen im Alpha-Synuclein-Gen die Entwicklung einer Demenz begünstigen ⁶¹.

Die Diagnose einer MPD setzt das Vorbestehen eines MPs für zumindest 1 Jahr voraus. Darauf basierend muss sich das demenzielle Syndrom schleichend entwickeln ⁶.

Aufgrund des cholinergen Defizits findet oft der Cholinesteraseinhibitor Rivastigmin in der antidementiven Behandlung bei MPD-Patienten Verwendung ¹⁰. Dieser wirkt besonders in leichten und mittleren Stadien bei kognitiven Problemen und eingeschränkter Alltagskompetenz ⁶. Neuropsychiatrische Symptome können mit den atypischen Neuroleptika Clozapin oder Quetiapin behandelt werden ⁶⁰. Die Mortalität von MP-Patienten ist bei zusätzlichem Vorliegen einer Demenz erhöht ⁶⁰.

1.1.6 Demenz mit Lewy Körpern

Die LKD gehört zu den atypischen Parkinson-Syndromen⁶³ und macht rund 3 bis 10% der Demenzen aus⁶⁴. Sie ist eine neurodegenerative Erkrankung mit neben der klassischen MP Symptomatik ausgeprägter neuropsychiatrischer Beteiligung⁶⁵. Der entscheidende Unterschied zur MPD liegt darin, dass die kognitiven Defizite bereits vor der Parkinsonsymptomatik auftreten oder sich innerhalb des ersten Jahres des Bestehens einer Parkinsonsymptomatik entwickeln⁶⁵. Sie äußern sich insbesondere durch Aufmerksamkeitseinschränkungen, wahnhaftige Episoden sowie visuelle (und akustische) Halluzinationen, schwankende Vigilanz und Apathie⁶⁵. Einen deutlichen Hinweis auf die LKD liefert eine Verhaltensstörung im REM-Schlaf, die sich durch Schreien, Sprechen und motorisches Ausagieren von Träumen präsentiert (ebenso bei MP-Patienten typisch)⁶. Depressionen und Angststörungen gehören zum klinischen Bild der Erkrankung⁶⁵. Die Symptomatik ähnelt stark der der MPD⁶⁶. Die neuen klinischen Diagnosekriterien des MP, die 2015 von der Arbeitsgruppe der *International Parkinson and Movement Disorders Society* entwickelt wurden, führten daher den Oberbegriff der Lewy Körper Erkrankungen auf⁶⁷: Sie betrachten den MP als Kontinuumkrankung, der ohne Demenz, mit früher (bereits im ersten Jahr des Auftretens motorischer Symptome) oder später Demenz auftreten kann^{67,68}.

Histologisch finden sich Lewy Körper größtenteils im limbischen System und im Kortex⁶⁵. In den Basalganglien kommt es zu einer verminderten dopaminergen Aktivität⁶.

Die Diagnose erfolgt klinisch⁶⁹. Erst post mortem ist eine definitive Diagnose durch eine histopathologische Analyse möglich⁶⁹.

Die dopaminerge Therapie (L-Dopa) wirkt oft nur mäßig und verstärkt in hohen Dosen nicht selten die psychotischen Symptome⁶⁵. Aufgrund einer ausgeprägten Neuroleptikaüberempfindlichkeit sind die meisten Neuroleptika kontraindiziert, sodass nur Clozapin oder Quetiapin eingesetzt werden dürfen⁶.

1.2 Milde kognitive Beeinträchtigung (MCI)

1.2.1 Definition und Symptome

Die MCI beschreibt die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen einem normalen Alterungsprozess und einer diagnostizierten Demenz⁷⁰. Es bestehen kognitive Beeinträchtigungen die über den Verlauf des Lebens aufgetreten sind (also nicht immer bestanden), die aber nicht zu einem Verlust der Durchführung von Alltagsaktivitäten führen und somit die Diagnose Demenz nicht erlauben^{71,72}. Wichtig ist die Veränderung von mindestens einer kognitiven Funktion im zeitlichen Verlauf⁷¹.

Man unterscheidet zwischen der *amnestic* MCI und der *non amnestic* MCI⁷³. Eine *amnestic* MCI liegt vor, wenn die kognitive Beeinträchtigung primär in Form einer Gedächtnisstörung auftritt^{72,73}. Von einer *non amnestic* MCI spricht man, wenn der Schwerpunkt der Symptome in anderen kognitiven Funktionseinbußen liegt, beispielsweise in Wortfindungsstörungen oder in einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktion⁷³. Darüber hinaus kann zusätzlich eine Unterteilung in die sogenannte *single domain,-* und *multiple domain amnestic/ non amnestic* MCI vorgenommen werden, je nachdem ob eine oder mehrere kognitive Domäne(n) beeinträchtigt sind^{73,74}.

1.2.2 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Annähernd 16% der über 70-Jährigen leiden an einer MCI⁷⁵. Das Risiko eine Demenz zu entwickeln beträgt bei Personen mit MCI 5-17% pro Jahr^{6,72,76}. Nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Jahren erkrankten bis zu 80% der Personen mit MCI an einer Demenz⁷⁰, überwiegend an einer AD⁷⁴. Die Symptome können sich auch wieder zurückbilden oder die MCI besteht ohne Entwicklung einer Demenz fort^{71,72}. Die Ätiologie ist vielfältig und umfasst alle Ursachen, die für die verschiedenen Demenzformen beschrieben sind^{70,76}. In der *Cardiovascular Health Study* konnte beispielsweise ein Zusammenhang zwischen stummen Hirninfarkten und dem Vorhandensein einer MCI aufgezeigt werden⁷⁷.

1.2.3 Diagnostik

Für die Diagnose einer MCI sind sowohl die subjektive Wahrnehmung der Betroffenen in Hinblick auf eine kognitive Verschlechterung (Eigenanamnese) von Relevanz als auch die Beobachtungen Angehöriger bzw. die des behandelnden Arztes (Fremdanamnese) ⁷¹. Screening Tests wie der MoCA oder der DemTect können hilfreich sein, weisen aber keine hinreichende Sensitivität für eine MCI auf ^{6,71}. Zur Stützung des Befunds kann eine Liquordiagnostik erfolgen, um eine Erniedrigung von A β und/oder Erhöhung von p- und h-Tau im Liquor festzustellen und ein CT/MRT zum Ausschluss anderer Ursachen der kognitiven Verschlechterung (z.B. Hirntumor oder Gehirnblutungen) ^{6,71,72}. Bei einer normalen Liquorkonstellation ohne Auffälligkeiten in A β , h-tau und p-tau kann trotz vorliegender MCI eine Alzheimer-Pathologie praktisch ausgeschlossen werden ¹⁹. Hingegen vermag eine Atrophie der Hippocampusformation im MCI Stadium die spätere Entwicklung einer AD mit etwa 80%iger Sicherheit vorhersagen ⁷¹. Bei V.a. eine MCI müssen auch potentielle Differentialdiagnosen, wie eine Depression, und metabolische Ursachen, wie z.B. eine Hypothyreose, ausgeschlossen werden ⁷¹.

1.2.4 Therapie

Bisher gibt es keine Pharmakotherapie, die das Voranschreiten einer MCI zu einer Demenz verhindern oder aufhalten kann ⁶. Bei Hochrisikopatienten für eine AD wirken im Stadium der MCI keine für die AD zugelassenen Acetylcholinesterasehemmer bzw. könnten diese sogar eher schädlich sein ⁶. Studien konnten jedoch belegen, dass eine mediterrane Ernährung ⁷⁸, körperliche Aktivität ⁷⁹ und rege geistige Betätigung ⁸⁰ einer Verschlechterung der Kognition entgegenwirken. Darüber hinaus sollten vaskuläre Risikofaktoren bei Personen mit einer MCI kontrolliert und behandelt werden ⁷¹.

1.2.5 Stellenwert der MCI als Vorstufe zu einer Demenz

Eine MCI möglichst frühzeitig zu detektieren, ist aus verschiedenen Gründen wichtig. Bei Betroffenen und deren Angehörigen kann das Wissen um die Diagnose zu mehr Verständnis und Geduld im Umgang mit einhergehenden

Problemen beitragen. Zudem besteht die Möglichkeit sich auf eine potenziell auftretende kognitive Verschlechterung bis hin zur Demenz besser vorzubereiten und sich je nach Bedarf Informationen einzuholen. Durch Entwicklung neuer Therapien wird es in Zukunft vielleicht möglich sein bereits im Stadium der MCI medikamentös zu intervenieren.

1.3 Motorische Auffälligkeiten bei Patienten mit Demenzen und MCI

Verschiedene Studien bei älteren Personen konnten einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß kognitiver Einschränkungen und der körperlichen Mobilität und Gehgeschwindigkeit aufzeigen^{81,82,83,84}. Beispielsweise wurden im Rahmen der *Boston Rehabilitative Impairment Study in the Elderly* 430 ältere (>65 J.) Personen untersucht, die jeweils der Gruppe MCI oder der Gruppe *non MCI* zugeteilt worden waren. Man verglich dabei deren Gehgeschwindigkeit beim Geradeaus- und Kurven-Gehen sowie anhand der *Short Physical Performance Battery* deren Gleichgewicht und Kraft⁸³. Personen mit einer MCI wiesen eine signifikant langsamere Gehgeschwindigkeit auf und hatten ein deutlich schlechteres Gleichgewicht als Personen ohne MCI⁸³.

Verghese et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Auffälligkeiten im Gang älterer Menschen und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das spätere Auftreten einer Demenz aufzeigen⁸⁴. Sie untersuchten über einen Zeitraum von 20 Jahren die Gangart 422 älterer (>75 J.), zu Beginn kognitiv gesunder Personen in jährlichen Abständen. Dabei zeigten in der jeweils ersten Untersuchung insgesamt 85 Personen ein auffälliges Gangbild (u.a. „wackelig“, ataktisch, spastisch oder „MP-ähnlich“). Im Verlauf entwickelten 37 (44%) der Personen mit initial auffälligem Gangbild eine Demenz, während dies nur bei 88 (26%) der Personen ohne anfängliche Gangauffälligkeiten der Fall war.

Kognitiv gesunde Personen mit klinisch auffälligem Gang weisen demnach ein erhöhtes Risiko auf, zukünftig an einer Demenz zu erkranken^{84,85,86}. Ereignen sich kognitive Einbußen und eine reduzierte Gehgeschwindigkeit zur gleichen Zeit, haben Betroffene ein doppelt erhöhtes Risiko eine Demenz zu entwickeln wie gesunde Personen⁸². Dies wird „*motoric cognitive risk syndrome*“ genannt⁸⁷. Insgesamt weisen annähernd 46% der an einer MCI erkrankten Personen und

über 50% der Demenzpatienten einen verlangsamten oder anderweitig auffälligen Gang auf ⁸⁸. AD-Patienten sind hierbei mit einer Prävalenz von 25% am geringsten betroffen, während Patienten bei MPD eine Prävalenz von 93%, Patienten mit einer VD eine Prävalenz von 79% und Patienten, die an einer LKD erkrankt sind, eine 75%ige Prävalenz aufweisen ⁸⁸. Grund hierfür ist, dass für Gang und Mobilität neben einer funktionstüchtigen Beinmuskulatur (die im Alter zunehmend abnimmt ⁸⁹) auch ein intaktes Gleichgewicht notwendig ist. Dafür sind z.B. Motorcortex ⁹⁰ und Frontalhirn notwendig ⁹¹. Da bei der AD und der *amnesic* MCI die oben erwähnten Areale des Gehirns nicht früh bzw. führend betroffen sind, weisen sie vermutlich einen etwas stabileren Gang auf als Personen mit einer *non amnesic* MCI ^{83,85}.

Die frühzeitige Detektion der Gang- und Mobilitätsstörungen ist relevant, da sie das Potenzial hat in Zukunft als Biomarker in der Demenzfrüherkennung zu fungieren. Präventive Maßnahmen wie Krankengymnastik ⁸⁸, Tanztherapie ⁸⁸, Tai Chi ⁸⁸ oder kognitives Training ⁹², aber auch die Vermeidung einer Polypharmakotherapie ⁸⁸ könnten ein Voranschreiten der Mobilitätsprobleme und Sturzereignisse dann aufhalten und damit die Lebensqualität der Patienten und deren Kognition deutlich verbessern ⁸⁸.

1.3.1 Messmethoden motorischer Auffälligkeiten bei Demenzpatienten

Zur Identifikation motorischer Auffälligkeiten sind neben einer Selbsteinschätzung der Patienten und der klinischen Untersuchung des Gangs bestimmte klinische Tests, die eine gute Reliabilität aufzeigen, geeignet ^{88,93}. Hierzu gehören unter anderem die *Berg-Balance* Skala, der Tinetti Test, der *Four-Meter-Walk* Test, der *Timed up and go* (TUG) Test und der *Sit-to-Stand* (STS) Test ^{88,94}. Sie alle prüfen mindestens eine der Komponenten Balance, Gehgeschwindigkeit und Mobilität sowie die Kraft der unteren Extremitäten ⁹⁴. In Vergleichskohorten konnte in verschiedenen Studien belegt werden, dass bei Ausführung dieser Tests Demenzerkrankte und Probanden mit einer MCI signifikant schlechter als gesunde Kontrollgruppen (GK) abschneiden ^{83,95}. Beispielsweise ließen Eggermont et al. in ihrer Studie 66 ältere Probanden (im Durchschnitt 76 J.), davon 22 GK, 22 Personen mit einer MCI und 22 Probanden

mit einer wahrscheinlichen AD, den *Four-Meter-Walk*, TUG- und STS Test durchführen ⁹⁵. Die Ergebnisse zeigten deutliche Unterschiede in der Gehgeschwindigkeit zwischen den drei Gruppen, wobei Probanden mit MCI und AD-Patienten länger für den *Four-Meter-Walk* Test brauchten als die GK. Auch für die Ausführung des TUG Tests wandten Personen mit einer AD mehr Zeit auf als Personen mit einer MCI und GK.

Um in einer Bewegungsanalyse bestimmte Parameter, wie z.B. das Gleichgewicht, zurückgelegte Winkel und Winkelgeschwindigkeiten noch genauer erfassen zu können, ist es möglich, einen Beschleunigungssensor zu verwenden, der am Körper der Studienteilnehmer getragen wird. Mirelman et al. setzten einen solchen Sensor ein ⁸². Sie führten den TUG Test bei 347 älteren Personen (im Durchschnitt 84 J.) durch, die in die Gruppen GK und MCI aufgeteilt wurden. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Probanden mit einer MCI im Vergleich zu den GK weniger gleichmäßig gingen. Zudem war die axiale Rotation des Rumpfes der MCI-Probanden während des Wendemanövers eingeschränkt und das Wendemanöver dauerte bei MCI-Probanden länger als bei den GK.

Derartige Sensoren stellen eine verhältnismäßig kostengünstige, leicht handhabbare, objektive und valide Messmethode dar ^{96,97}, die ein Monitoring bzw. die (Verlaufs-) Erfassung von Krankheiten ermöglichen. Mithilfe eines Sensors ist es außerdem möglich, anhand eines „dual tasking“ weniger gut sichtbare Gangveränderungen und Aufmerksamkeitsprobleme aufzudecken. Aufgabe der Patienten ist es dann, während des Gehens zusätzlich eine kognitive Herausforderung, wie beispielsweise Rechnen, zu bewältigen. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Demenzerkrankte und Personen mit MCI ihre Gehgeschwindigkeit in diesen Situationen reduzieren, da es ihnen im Vergleich zu GK größere Probleme bereitet, sich auf zwei Aufgaben gleichzeitig zu konzentrieren ⁸⁸.

Darüber hinaus können Sensoren dabei helfen, Personen mit einem erhöhtem Sturzrisiko zu detektieren ^{96,98}. Für ältere Menschen ist das Vermeiden von Stürzen essentiell, da Stürze zu Institutionalisation und Gebrechen führen können ⁸⁸ sowie zu einer Angst vor erneuten Stürzen, die wiederum zu bewusster Immobilität führt ⁹⁹. Über ein Drittel der 65-Jährigen und die Hälfte der Menschen

über 80 stürzen mindestens einmal pro Jahr ⁹⁹. Demenzpatienten sind dabei doppelt bis dreimal so häufig wie kognitiv gesunde gleichaltrige Personen betroffen ^{88,100}. In einer Studie, die die häufigsten Gründe für Stürze an 528 Bewohnern von Altenpflegeheimen untersuchte ¹⁰¹, zeigte sich, dass die meisten Stürze (41%) der Bewohner während des Aufstehens von einem Stuhl passierten. Da das Aufstehen und Hinsetzen von und auf einen Stuhl im Alltag unumgänglich ist und die Grundvoraussetzung für die Aufrechterhaltung der Selbstständigkeit darstellt ¹⁰², ist es sinnvoll diese Bewegung genauer zu betrachten. Dabei hat die Aufsteh- und Hinsetzbewegung in Form eines Tests sogar das Potenzial als effektives Screening Tool zu fungieren um Hochrisikogruppen für Demenzen in präklinischen Stadien im Verlauf zu beobachten ⁸³.

1.3.2 Sit-to-Stand (STS) Test

Der STS Test untersucht die Kraft, Balance und Schnelligkeit der unteren Extremitäten und der axialen Körperteile (z.B. Becken) beim Aufstehen von einem und Hinsetzen auf einen Stuhl ¹⁰³. Er ist einer der klinischen Tests, die der Identifikation motorischer Auffälligkeiten bei Demenzerkrankten dienen. Er weist eine hohe Reliabilität auf ¹⁰². Erstmals wurde der STS Test 1985 von M. Czuka und D. McCarty vorgestellt ¹⁰⁴. Für die Ausführung des Tests dürfen die Arme nicht auf dem Oberschenkel abgestützt werden. Der Proband erhebt sich mit alleiniger Kraft der unteren Extremitäten entweder so oft wie möglich in einem bestimmten Zeitraum (z.B. *20 second* STS Test) oder er steht 5x hintereinander auf und setzt sich wieder hin (*Five-Times* STS, FTSTS). Die klinisch relevantesten Informationen enthalten aufgrund ihrer Dynamik die Subphasen Aufstehen und Hinsetzen (siehe Kapitel 2.2.2.1 FTST Test) ⁶⁸, insbesondere das Aufstehen, bei dem sich die Probanden gegen die Schwerkraft aufrichten müssen ⁶⁸.

Ist die Durchführbarkeit des STS Test bei Personen eingeschränkt, weist dies auf eine verminderte Mobilität und erhöhte Sturzanfälligkeit hin ^{95,102,103}. Eine problemlose Ausführbarkeit der Bewegungen ist hingegen, neben einer größeren

Muskelkraft und einem guten Gleichgewicht, vor allem mit mehr Sicherheit, einem geringeren Sturzrisiko und größerer Unabhängigkeit assoziiert ^{103,105}.

1.4 Ziel der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mithilfe des FTSTS Tests mögliche motorische Auffälligkeiten bei Personen mit einer MCI im Vergleich zu AD-Patienten und GK zu detektieren.

2 Materialien und Methoden

2.1 Untersuchte Gruppen

In die vorliegende Analyse wurden 15 Probanden mit einer MCI, 9 AD-Patienten und 16 GK eingeschlossen. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen hat die Studie beraten (Ethiknummer: 480/2008BO1-) und für ethisch unbedenklich erklärt. Alle eingeschlossenen Personen haben vor Studienteilnahme eine Einverständniserklärung unterzeichnet.

2.1.1 Probanden mit MCI aus der PMMP Studie

Die MCI-Probanden wurden aus der sogenannten Verlaufsuntersuchung zur Evaluation der Güte von Risikomarkern bezüglich ihrer Sensitivität für Veränderungen hinsichtlich der Entwicklung eines MP und der AD (PMMP Studie) rekrutiert. Im Rahmen dieser Studie wurden unter anderem Personen mit der Diagnose einer MCI bezüglich einer Einordnung in verschiedene MCI-Unterformen untersucht, die Vorstufen zu einer der verschiedenen Demenzformen sein können. Zum Einsatz kam auch die sogenannte CERAD-Plus-Batterie, ein standardisiertes Testverfahren in der Diagnostik der Demenz ¹⁰⁶. Es beinhaltet verschiedene Tests, zu denen auch der MMST zählt (siehe Kapitel 2.2.1, Skalen).

Die PMMP Studie rekrutierte ihre Probanden aus der groß angelegten TREND Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von

NeuroDegeneration), einer prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie zur Früherkennung der AK und des MP (www.trend-studie.de). Im Rahmen der TREND Studie werden seit 2009 im 2 Jahresabstand ca. 1200 Menschen im Alter über 50 untersucht, die entweder keine (GK), einen oder mehrere Prodromalmarker (REM-Schlafstörung, Störung der Geruchswahrnehmung und Depression) für die Entstehung einer AK oder eines MP aufweisen ¹⁰⁷. Die TREND Studie hat das Ziel Risikofaktoren und Prodromalmarker der AK und des MP zu identifizieren ¹⁰⁷. Dabei durchlaufen die Probanden in 3 ½ Stunden zahlreiche Testverfahren mit acht verschiedenen Stationen, zu denen auch eine quantitative Bewegungsanalyse und der FTSTS Test zählen.

2.1.2 Patienten mit Alzheimerdemenz

Die AD-Patienten wurden entsprechend etablierter Diagnosekriterien aus der Neurogeriatrieambulanz der Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Tübingen rekrutiert. Einschlusskriterien beinhalteten eine Punktzahl von mindestens 11 Punkten im MMST sowie die physische Kapazität den FTSTS Test durchzuführen.

2.1.3 Gesunde Kontrollen aus der PMPP Studie

Die GK entstammten der Tübinger prospektiven Studie *The Progression Markers in the Pre-Motor Phase of Parkinson Disease* (PMPP Studie). Es handelt sich hierbei um eine 2-jährige Verlaufsuntersuchung, in der 2009 und 2010 im halbjährigen Abstand ein Vergleich zwischen MP-Patienten im Frühstadium, Hochrisikopatienten für die Entwicklung eines MP und Probanden ohne Risikoprofil (GK) bezüglich der diagnostischen Güte von Risikofaktoren und Prodromalmarkern stattfand ¹⁰⁸. Alle Probanden, so auch die in unserer Analyse eingeschlossen GK, erfuhren u.a. eine eingehende neurologische Untersuchung, eine kognitive Testung (MMST), eine Evaluation depressiver Symptome (BDI II, siehe Kapitel 2.2.1 Skalen), ein MRT und eine quantitative Bewegungsmessung, die den FTSTS Test beinhaltete ¹⁰⁹.

2.2 Testmethoden

2.2.1 Skalen

In dieser Arbeit wurden folgende klinische Skalen verwendet:

2.2.1.1 Mini-Mental-Status-Test

Der MMST ist ein Demenz-Screening Test, der zur Einschätzung des kognitiven Status von Testpersonen genutzt wird. Dabei werden zeitliche und örtliche Orientierung, Merkfähigkeit und Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und Rechnen, Sprach,- und Textverständnis, das Vorliegen einer Agraphie, Apraxie oder Agnosie sowie exekutive Funktionen erfasst ¹¹⁰. Es handelt sich um einen standardisierten, einfachen und schnell durchführbaren Test. Der MMST wird insbesondere bei Verdacht auf eine AD empfohlen ⁶. Die Diagnose einer bestimmten Demenzform ist jedoch nicht möglich. Es können 30 Punkte erreicht werden. Bezüglich der Schweregradeinteilung einer AD (bei zusätzlich nachgewiesenen Biomarker-Konstellationen) deutet das Erreichen einer Punktzahl von 20-26 Punkten auf eine leichte AD hin, während 10-19 Punkte auf eine mittelschwere und eine Punktzahl von weniger als 10 Punkten auf eine schwere Form der AD hinweisen ⁶.

2.2.1.2 Beck-Depression-Inventar II

Das Beck-Depression-Inventar II (BDI II) gilt als weltweit geläufigstes Selbstbeurteilungsinstrument zur Beurteilung des Vorhandenseins bzw. der Schwere von depressiven Symptomen ¹¹¹. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch depressiv im Sinne einer major-depressiven Episode (DSM IV) waren, wies der BDI II eine gute Reliabilität und Validität auf ¹¹¹. Es handelt sich um einen einfachen Fragebogen mit 21 Fragen (pro Frage soll jeweils eine von 4 möglichen Antworten angekreuzt werden). Der Test bezieht sich dabei auf die vorausgehenden 2 Wochen. Es werden die Bereiche Emotionen (u.a. Schuldgefühle, Versagensangst), Selbstwertgefühl (z.B. ob es Suizidgedanken gibt), körperliche Symptome (u.a. Appetitverlust, Müdigkeit) sowie soziale Isolation und Rückzug erfasst. Je nachdem, welche Antwort die Testperson wählt, erhält sie dafür 0,1,2 oder 3 Punkte. Im Anschluss wird die

Anzahl der Punkte addiert. Je mehr Punkte erreicht wurden (max. 63 Punkte), desto schwerer ist die depressive Symptomatik. Eine erreichte Punktzahl von unter 13 Punkten kann als unauffällig eingestuft werden, während 14-19 Punkte bereits auf eine leichte, 20-28 Punkte auf eine mittelschwere und über 29 Punkte auf eine schwere depressive Symptomatik hinweisen ¹¹¹.

2.2.2 Quantitative Bewegungsmessung

Eine quantitative Bewegungsmessung beschreibt die Aufzeichnung und Analyse von Bewegungen mittels objektiver Messinstrumente. Einen Teil machen dabei tragbare Sensorsysteme aus, wie beispielsweise der McRoberts Dynaport® Hybrid Sensor. Er wurde in der vorliegenden Arbeit eingesetzt und wird im Anschluss an die Erläuterung des FTSTS Test kurz vorgestellt.

2.2.2.1 Five-Times-Sit-to-Stand (FTSTS) Test

Bei der Durchführung des STS Tests wurde die Variante mit der besten Reliabilität für Demenzpatienten gewählt ¹⁰², der FTSTS Test (Abbildung 1).

Dabei saß der Proband zu Beginn ruhig auf seinem Stuhl. Die Füße standen schulterbreit auf dem Boden, der Rücken des Probanden berührte die Stuhllehne (a). Auf das Startsignal („Los“) erhob sich die Person in normalem Tempo (b-c), richtete sich ganz auf und stabilisierte sich kurz bei durchgestreckten Beinen (d-e), um sich dann wieder hinzusetzen (f-g) und eine stabile Sitzposition mit angelehntem Rücken auf dem Stuhl einzunehmen (h). Dieser Ablauf erfolgte 5x hintereinander ohne Pause. Der erste Durchgang (der erste FTSTS) wurde in normalem Tempo ausgeführt, gefolgt von einem weiteren Durchgang (zweiter FTSTS) in zügigem Tempo (so schnell wie möglich). Die dafür benötigte Zeit wurde vom Untersucher mit einer Stoppuhr gemessen.

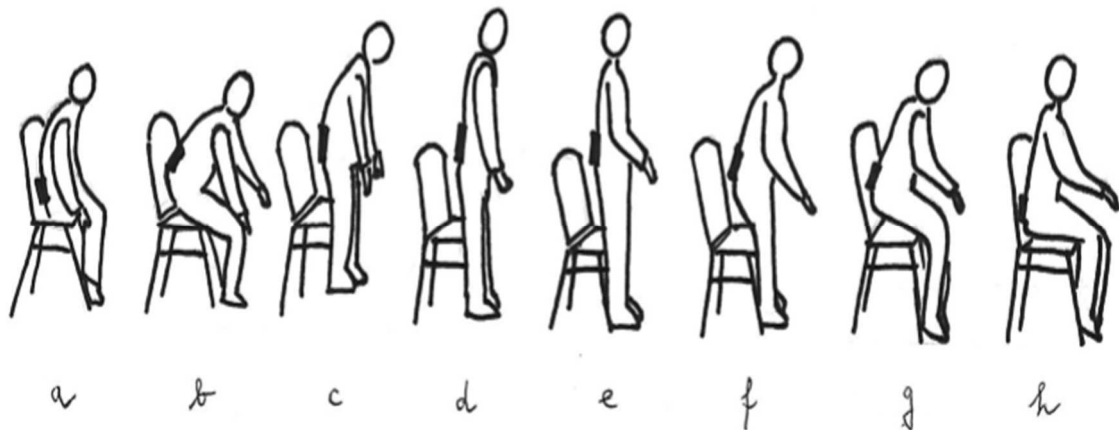


Abbildung 1. Skizze des Sit-to-Stand Test

Die STS Sequenz umfasst folgende Subphasen ¹¹² (Abbildung 1):

- das Sitzen (Si) (a)
- das Aufstehen (Sit-to-stand, SiTst), welches mit einer ausgeprägten Flexion des Oberkörpers beginnt (b),
- gefolgt von einer Extension des Oberkörpers bei gleichzeitiger Extension der Beine (c,d)
- das Stehen (St) (e)
- das Hinsetzen (Stand-to-sit, StTsi),
- welches erneut mit einer Flexion (f) des Oberkörpers beginnt und
- mit einer Extension des Oberkörpers (g) im Sitzen (h) endet.

Es wurde ein gewöhnlicher Stuhl ohne Armlehne mit ebener Sitzfläche und einer Sitzhöhe zwischen 43 und 46 cm verwendet. Die Probanden durften ihre Arme frei bewegen (keine verschränkten Arme), wurden jedoch angewiesen ohne

Zuhilfenahme ihrer Hände vom Stuhl aufzustehen. Die Bewegungen wurden mittels eines Sensors, der auf der Höhe L4-L5 mit einem elastischen Gurt befestigt war und damit nahe am Massenmittelpunkt des Körpers (*center of mass*) lag, erfasst. Die Position des Sensors am unteren Rücken bei der Durchführung des FTST Tests hatte sich in vergangenen Studien bzgl. der Messung der linearen Beschleunigung als am effektivsten herausgestellt ⁹⁸.

2.2.2.2 McRoberts Dynaport® Hybrid Sensor, Datenverarbeitung und Auswertung

Da der klinische Blick beim STS Test oft zu ungenau ist, um die teilweise nur sehr geringgradigen Veränderungen der Motorik und Balance exakt bestimmen zu können (insbesondere bei Personen mit einer MCI), kam für die Aufzeichnung der quantitativen Bewegungsmessung ein tragbarer Sensor (87 x 45 x 14 mm, 74 g) zum Einsatz. Dieser ist CE-zertifiziert und als Medizinprodukt zugelassen. Er wurde auf der Höhe L4-L5 in einem elastischen Gürtel um die Hüfte des Probanden geschnallt (zur Hilfestellung wurden die Beckenkämme getastet). Es handelte sich dabei um den McRoberts Dynaport® Hybrid Sensor (Abbildung 2), der Bewegungsinformationen mittels drei Accelerometern (Messung der Linearbeschleunigung in drei Raumebenen) und drei Gyroskopen (Detektion von Drehbewegungen bzw. Drehbeschleunigungen in Transversal-, Sagittal- und Frontalebene) mit einer Abtastrate von 100 Hz auflöste und erfasste (www.mcroberts.nl).



Abbildung 2. McRoberts DynaPort® Hybrid Sensor

Die Betrachtung der verschiedenen Parameter des FTSTS Test erfolgte aufgliedert in die Subphasen SiTst und StTsi. Es wurden Vergleiche bezüglich der Dauer (s) verschiedener Subphasen, Winkelgeschwindigkeiten ($^{\circ}/s$) und des Ausmaßes der Flexion bzw. Extension des Oberkörpers ($^{\circ}$) während der Ausführung des Tests angestellt (Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1. Parameter des FTSTS Tests (SiTst-Subphase)

SiTst-Subphase	Einheit	Definition
Flexion	(°)	Ausmaß der Flexion des Oberkörpers in Grad während des Aufstehens
Flexion, Dauer	(s)	Dauer (Sekunden), die für die Flexion des Oberkörpers während des Aufstehens benötigt wird
Extension	(°)	Ausmaß der Extension des Oberkörpers in Grad während des Aufstehens
Extension, Dauer	(s)	Dauer (Sekunden), die für die Extension des Oberkörpers während des Aufstehens benötigt wird
Maximale Flexions- Winkelgeschw.	(°/s)	maximale Winkelgeschwindigkeit während der Flexion des Oberkörpers (Grad/Sekunde) beim Aufstehen
Maximale Extensions- Winkelgeschw.	(°/s)	maximale Winkelgeschwindigkeit während der Extension des Oberkörpers (Grad/Sekunde) beim Aufstehen
Stehen, Dauer	(s)	Stehen (Sekunden) vor dem Wiederhinsetzen
Gesamtdauer	(s)	Gesamtdauer (Sekunden) der SiTst-Subphase

Tabelle 2. Parameter des FTSTS Test (StTsi-Subphase)

StTsi-Subphase	Einheit	Definition
Flexion	(°)	Ausmaß der Flexion des Oberkörpers in Grad während des Hinsetzens
Flexion, Dauer	(s)	Dauer (Sekunden), die für die Flexion des Oberkörpers während des Hinsetzens benötigt wird
Extension	(°)	Ausmaß der Extension des Oberkörpers in Grad während des Hinsetzens
Extension, Dauer	(s)	Dauer (Sekunden), die für die Flexion des Oberkörpers während des Hinsetzens benötigt wird
Maximale Flexions- Winkelgeschw.	(°/s)	maximale Winkelgeschwindigkeit während der Flexion des Oberkörpers (Grad/Sekunde) beim Hinsetzen
Maximale Extensions- Winkelgeschw.	(°/s)	maximale Winkelgeschwindigkeit während der Extension des Oberkörpers (Grad/Sekunde) beim Hinsetzen
Sitzen, Dauer	(s)	Dauer (Sekunden) des Sitzens vor dem Wiederaufstehen
Gesamtdauer	(s)	Gesamtdauer (Sekunden) der StTsi-Subphase

Die Rohdaten wurden auf einer Micro-SD Karte gespeichert, die nach der Messung aus dem Sensor herausgenommen wurde, und dann zur weiteren Bearbeitung auf den Computer übertragen. Dort konnten die Daten mithilfe des Datenbearbeitungsprogramm *Measurement Manager* (McRoberts) aufbereitet und anschließend zur Speicherung und Auswertung auf dem firmeneigenen Server von McRoberts (<http://www.mcroberts.nl/analysis>) übertragen werden. McRoberts arbeitet mit einem in der Software Matlab geschriebenen Algorithmus¹¹³ und schickt die Daten auf Anforderung in graphischer und tabellarischer Form ausgewertet wieder zurück.

2.2.3 Untersuchung des Liquors

In der vorliegenden Arbeit wurde bei allen in diese Studie eingeschlossenen AD-Patienten und Probanden mit MCI sowie bei einigen GK eine Liquordiagnostik durchgeführt. Dabei konnten die Neurodegenerationsmarker A β , h-Tau und p-Tau erfasst werden.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel und der Statistiksoftware JMP (Version 13.1, SAS). Demographische, klinische und Sensor Parameter wurden mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Mittels des Kruskal-Wallis-Tests (nicht parametrischer Test) konnten die jeweiligen Parameter (beispielsweise A β im Liquor) zwischen den drei Vergleichsgruppen MCI, GK und AD auf ihre Signifikanz überprüft werden. Bei Signifikanz über alle drei Gruppen hinweg wurde in einer post hoc Analyse mit dem Wilcoxon-Test überprüft, ob weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen jedem Vergleichspaar (MCI-GK, MCI-AD, GK-AD) besteht. Als Signifikanzniveau wurde dabei Alpha = 0.05 zugrunde gelegt und daher $P < 0.05$ als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Daten

Die untersuchte Kohorte setzte sich aus 9 AD-Patienten, 15 Probanden mit einer MCI sowie 16 GK zusammen (Tabelle 3). Die drei Gruppen unterschieden sich sowohl in ihrem Geschlecht als auch in ihrer Körpergröße nicht signifikant. Probanden mit einer MCI und GK wiesen im Verhältnis zu den AD-Patienten ein größeres ($p = 0.005$ für MCI vs. AD; $p = 0.004$ für GK vs. AD) Körpergewicht auf. MCI-Probanden waren im Mittel 70 Jahre alt, GK 63 Jahre und Patienten mit einer AD wiesen ein mittleres Alter von 66 Jahren auf. Im Gesamten ergab sich in Bezug auf das Alter zwischen den drei Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 3. Demographische und klinische Daten

	AD		MCI		GK		P-Wert
	N		N		N		
Zahl der Probanden	9		15		16		
Männlich	3		9		9		0.4
Weiblich	6		6		7		
	Mittelwert Std.-Abw.		Mittelwert Std.-Abw.		Mittelwert Std.-Abw.		
Alter (Jahre)	66	10	70	6.0	63	7.0	0.06
Größe (cm)	163	10	167	10	173	9.1	0.1
Gewicht (kg)	56	3.3	79*	15	75*	9.5	0.01
MMST	21	1.6	28*	1.8	30*#	0.4	<0.0001
BDI II	3.9	2.0	4.7	3.8	3.6	3.6	0.6
A β (pg/ml)	353	64.2	928*	433	956*	252	0.009
h-Tau (pg/ml)	568	289	305	102	257	137	0.08
p-Tau (pg/ml)	86	49	48	15	50	20	0.2

AD: Alzheimerdemenz; BDI II: Beck-Depression-Inventar II; GK: gesunde Kontrollen; h-Tau: gesamt-Tau; MCI: milde kognitive Beeinträchtigung; MMST: Mini-Mental-Status-

Test; p-Tau: phospho-Tau; Std.-Abw.: Standardabweichung; *: $p < 0.05$ im Vergleich zu AD-Patienten; #: $p < 0.05$ im Vergleich zu MCI-Probanden

Die erreichte Punktzahl bei der Bearbeitung des BDI II zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der Erhebung des kognitiven Status (MMST) konnte hingegen ein signifikanter Unterschied zwischen jeder Gruppe nachgewiesen werden ($p < 0.0001$, Tabelle 3). Dabei schnitten die GK bei der Bearbeitung des MMST im Mittelwert mit der vollen Punktzahl (30 Punkte) ab, während Probanden mit einer MCI eine Punktzahl von 28 Punkten erreichten. An AD erkrankte Personen erzielten im MMST im Mittel 21 Punkte.

Bei Betrachtung des Neurodegenerationsmarkers A β im Liquor der Probanden konnte ein signifikanter Unterschied über alle drei Gruppen AD, MCI und GK detektiert werden ($p = 0.009$, Tabelle 3). Dabei zeigte sich bei AD-Patienten im Mittelwert eine (erniedrigte) A β Konzentration von 353 pg/ml im Liquor. Im Verhältnis dazu wiesen die GK eine höhere Konzentration an A β im Liquor auf ($p = 0.02$ für GK vs. AD). Auch bei Probanden mit einer MCI zeigte sich im Vergleich zu den AD-Patienten eine höhere A β Konzentration im Liquor ($p = 0.006$ für MCI vs. AD). Bei der Berechnung des p-Tau im Liquor der Probanden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch im Parameter h-Tau konnte lediglich ein Trend zwischen den Gruppen aufgezeigt werden mit höchstem Wert bei AD-Patienten, während die GK die niedrigsten Werte aufwiesen.

3.2 FTSTS Test

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse des in normaler Geschwindigkeit durchgeführten FTSTS Tests vorgestellt und anschließend die Ergebnisse des Tests bei schneller Geschwindigkeit.

Von den insgesamt 40 Probanden konnten in der Testausführung in normalem Tempo lediglich die Ergebnisse von 30 Personen ausgewertet werden, beim FTSTS Test in schneller Geschwindigkeit die Ergebnisse von 34 Personen.

Grund hierfür war eine fehlerhafte Auswertbarkeit bzw. ein mangelndes Erkennen des Signals des Algorithmus beim Aufstehen und Hinsetzen der Probanden.

3.2.1 FTSTS Test bei normaler Geschwindigkeit

3.2.1.1 SiTst-Subphase

Bei normaler Geschwindigkeit ergaben sich in der SiTst-Subphase unter den Gruppen einige signifikante Unterschiede. Tabelle 4 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 4. Übersicht (SiTst-Subphase, normale Geschwindigkeit)

SiTst	AD		MCI		GK		P-Wert
	Mittelwert	Std.-Abw.	Mittelwert	Std.-Abw.	Mittelwert	Std.-Abw.	
Flexion (°)	51	22	70	19	46#	9.4	0.009
Extension (°)	43	24	37	7.0	22#	5.0	0.0008
Flexion, Dauer (s)	0.7	0.1	0.8	0.3	0.8	0.1	0.1
Extension, Dauer (s)	0.7	0.2	0.8	0.2	0.6	0.1	0.1
Maximale Flexions- Winkelgeschw. (°/s)	144	44.1	231	83.4	132#	18.6	0.0005
Maximale Extensions- Winkelgeschw. (°/s)	110	41.6	87.3	22.3	58.6#	11.0	0.002
Stehen, Dauer (s)	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
Gesamtdauer (s)	1.4	0.3	1.6	0.4	1.5	0.2	0.7

AD: Alzheimerdemenz; GK: gesunde Kontrollen; MCI: milde kognitive Beeinträchtigung; SiTst: Sit-to-stand; #: $p < 0.05$ im Vergleich zu MCI-Probanden

Es zeigte sich über alle drei Gruppen hinweg ein signifikantes Ergebnis im Parameter Flexion ($p = 0.009$). In der post hoc Analyse konnte dabei ein signifikanter Unterschied zwischen GK und MCI-Probanden nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Flexion bei Probanden mit MCI war im Mittelwert größer als bei den GK ($p = 0.003$). Zwischen AD-Patienten und Probanden mit

MCI sowie zwischen AD-Patienten und GK konnte in der post hoc Analyse kein signifikanter Unterschied im Parameter Flexion während des SiTst in normaler Geschwindigkeit festgestellt werden.

Im Parameter Extension während des SiTst bei normaler Geschwindigkeit zeigte sich ein signifikantes Ergebnis über alle Gruppen hinweg ($p = 0.0008$). Die post hoc Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen GK und MCI-Probanden. Der Mittelwert des Extensionswinkels stellte sich bei Probanden mit MCI größer dar als bei den GK ($p = 0.0001$). Zwischen AD-Patienten und Probanden mit MCI sowie zwischen AD-Patienten und GK konnte kein signifikanter Unterschied in der Extension während des SiTst in normaler Geschwindigkeit detektiert werden.

In den maximalen Winkelgeschwindigkeiten während Flexion ($p = 0.0005$) und Extension ($p = 0.002$) konnte ein signifikanter Unterschied über alle Gruppen hinweg nachgewiesen werden. Die post hoc Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen GK und Probanden mit MCI. In der Flexion des Oberkörpers zeigten MCI-Probanden im Mittelwert eine größere maximale Winkelgeschwindigkeit als die GK ($p = 0.0002$). Auch bei der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Extension konnte bei Probanden mit MCI eine größere Winkelgeschwindigkeit im Vergleich zu den GK nachgewiesen werden ($p = 0.0006$). Zwischen AD-Patienten und MCI-Probanden sowie zwischen AD-Patienten und GK ergab sich in der post hoc Analyse kein signifikanter Unterschied in den maximalen Winkelgeschwindigkeiten während Flexion und Extension beim SiTst in normaler Geschwindigkeit.

Bei der Dauer der Flexion und Extension des Oberkörpers während des SiTst bei normaler Geschwindigkeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede über die Gruppen hinweg. Ebenso konnten in den Parametern Gesamtdauer der SiTst-Subphase des FTSTS Tests und Dauer des Stehens vor dem StTsi keine signifikanten Ergebnisse unter den drei Gruppen detektiert werden.

3.2.1.2 StTsi-Subphase

Auch während der StTsi-Subphase bei normaler Geschwindigkeit zeigten sich einige signifikante Ergebnisse. Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 5. Übersicht (StTsi-Subphase, normale Geschwindigkeit)

StTsi	AD		MCI		GK		P-Wert
	Mittelwert	Std.-Abw.	Mittelwert	Std.-Abw.	Mittelwert	Std.-Abw.	
Flexion (°)	44	23	44	11	25#	6.1	0.002
Extension (°)	54	13	70	21	50#	9.3	0.02
Flexion, Dauer (s)	0.8	0.3	1.0	0.5	0.7	0.2	0.3
Extension, Dauer (s)	0.9	0.3	1.0	0.4	1.0	0.2	0.5
Maximale Flexions-Winkelgeschw. (°/s)	96.4	22.2	117	37.8	71.8*#	17.5	0.004
Maximale Extensions-Winkelgeschw. (°/s)	157	61.0	190	75.5	109#	19.5	0.004
Sitzen, Dauer (s)	0.5	0.6	0.7	0.5	0.4	0.3	0.4
Gesamtdauer (°)	1.7	0.4	2.0	0.6	1.7	0.3	0.7

AD: Alzheimerdemenz; GK: gesunde Kontrollen; MCI: milde kognitive Beeinträchtigung; StTsi: Stand-to-sit; *: $p < 0.05$ im Vergleich zu AD-Patienten; #: $p < 0.05$ im Vergleich zu MCI-Probanden

Während der StTsi-Subphase bei normaler Geschwindigkeit zeigte sich im Parameter Flexion über alle drei Gruppen hinweg ein signifikantes Ergebnis ($p =$

0.002). In der post hoc Analyse konnte ein signifikanter Unterschied zwischen GK und MCI-Probanden detektiert werden. Die Flexion erwies sich bei Personen mit MCI größer als bei den GK ($p = 0.0002$). Zwischen AD-Patienten und MCI-Probanden sowie zwischen AD-Patienten und GK konnte in der post hoc Analyse kein signifikanter Unterschied in der Flexion während des StTsi bei normaler Geschwindigkeit nachgewiesen werden.

Auch im Parameter Extension konnte ein signifikanter Unterschied über alle drei Gruppen hinweg detektiert werden ($p = 0.02$). Die post hoc Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen GK und Probanden mit MCI. Bei MCI-Probanden war die Extension des StTsi im Vergleich zu den GK im Mittelwert größer ($p = 0.007$). Zwischen AD-Patienten und MC-Probanden sowie zwischen AD-Patienten und GK konnte kein signifikanter Unterschied in der Extension während des StTsi bei normaler Geschwindigkeit nachgewiesen werden.

In der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Flexion beim StTsi in normaler Geschwindigkeit wurde ein signifikanter Unterschied über alle Gruppen hinweg detektiert ($p = 0.004$). Die post hoc Analyse zeigte zum einen einen signifikanten Unterschied zwischen GK und MCI-Probanden, zum anderen einen signifikanten Unterschied zwischen GK und AD-Patienten. Die maximale Winkelgeschwindigkeit während der Flexion war bei Probanden mit MCI im Vergleich zu den GK erhöht ($p = 0.008$). Auch zeigte sich bei Patienten mit einer AD im Vergleich zu den GK eine größere maximale Winkelgeschwindigkeit während der Flexion ($p = 0.04$). Zwischen AD-Patienten und Probanden mit MCI ergab sich in der post hoc Analyse kein signifikanter Unterschied in der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Flexion beim StTsi in normaler Geschwindigkeit.

In der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Extension des Oberkörpers beim StTsi ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied über alle Gruppen hinweg ($p = 0.004$). Die post hoc Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen GK und MCI-Probanden. Bei Probanden mit MCI konnte

eine größere maximale Winkelgeschwindigkeit während der Extension im Vergleich zu den GK nachgewiesen werden ($p = 0.002$). Zwischen AD-Patienten und MCI-Probanden sowie zwischen AD-Patienten und GK konnte in der post hoc Analyse kein signifikanter Unterschied in der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Extension beim StTsi in normaler Geschwindigkeit nachgewiesen werden.

In der Dauer, die für Flexion und Extension benötigt wurde, sowie in der Gesamtdauer der StTsi-Subphase des FTSTS Tests und der Dauer des Sitzens auf dem Stuhl während des StTsi in normaler Geschwindigkeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.2.2 FTSTS Test bei schneller Geschwindigkeit

3.2.2.1 SiTst-Subphase

Bei schneller Geschwindigkeit ergaben sich in der SiTst-Subphase unter den Gruppen einige signifikante Unterschiede. Tabelle 6 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 6. Übersicht (SiTst-Subphase, schnelle Geschwindigkeit)

SiTst	AD		MCI		GK		P-Wert
	Mittelwert	Std.-Abw.	Mittelwert	Std.-Abw.	Mittelwert	Std.-Abw.	
Flexion (°)	59	20	63	19	40*#	7.5	0.02
Extension (°)	35	23	36	19	19#	6.4	0.02
Flexion, Dauer (s)	0.6	0.2	0.8	0.4	0.7	0.1	0.6
Extension, Dauer (s)	0.5	0.2	0.5	0.1	0.4	0.1	0.1
Maximale Flexions- Winkelgeschw. (°/s)	190	81.4	255	78.8	164#	28.0	0.004
Maximale Extensions- Winkelgeschw. (°/s)	93.7	53.4	119	46.4	72.4#	12.4	0.02
Stehen, Dauer (s)	0.2	0.3	0.1	0.1	0.1	0.04	0.8
Gesamtdauer (s)	1.1	0.3	1.3	0.4	1.0	0.2	0.1

AD: Alzheimerdemenz; GK: gesunde Kontrollen; MCI: milde kognitive Beeinträchtigung; SiTst: Sit-to-stand; *: $p < 0.05$ im Vergleich zu AD-Patienten; #: $p < 0.05$ im Vergleich zu MCI-Probanden

Im Parameter Flexion zeigte sich beim SiTst in schneller Geschwindigkeit über alle Gruppen hinweg ein signifikanter Unterschied ($p = 0.02$). In der post hoc Analyse konnte ein signifikanter Unterschied einerseits zwischen GK und MCI-Probanden nachgewiesen werden, andererseits zwischen GK und AD-Patienten.

Im Mittelwert war die Flexion während des SiTst in schneller Geschwindigkeit bei Probanden mit MCI größer als bei den GK ($p = 0.008$). Darüber hinaus stellte sich der mittlere Flexionswinkel bei AD-Patienten größer dar als bei den GK ($p = 0.04$). Zwischen AD-Patienten und Probanden mit MCI ergaben sich in der post hoc Analyse keine signifikanten Unterschiede in der Flexion während des SiTst in schneller Geschwindigkeit.

Auch im Parameter Extension konnte ein signifikanter Unterschied beim SiTst in schneller Geschwindigkeit über alle drei Gruppen hinweg detektiert werden. Die post hoc Analyse ergab einen Unterschied zwischen GK und Probanden mit MCI ($p = 0.004$). Es wurde bei MCI-Probanden eine signifikant größere Extension als bei den GK nachgewiesen. Hingegen kam es zwischen AD-Patienten und Probanden mit MCI sowie zwischen AD-Patienten und GK zu keinem signifikanten Unterschied in der Extension beim SiTst in schneller Geschwindigkeit.

In den maximalen Winkelgeschwindigkeiten während der Flexion ($p = 0.004$) und Extension ($p = 0.02$) beim SiTst in schneller Geschwindigkeit ergaben sich signifikante Unterschiede über alle drei Gruppen hinweg. In der post hoc Analyse konnte ein signifikanter Unterschied zwischen GK und Probanden mit MCI nachgewiesen werden. MCI-Probanden wiesen im Mittelwert eine größere maximale Flexions-Winkelgeschwindigkeit als die GK auf ($p = 0.0007$). Auch die maximale Winkelgeschwindigkeit während der Extension zeigte sich bei Probanden mit MCI größer als bei den GK ($p = 0.002$). Im Vergleich zwischen AD-Patienten und Probanden mit MCI sowie zwischen AD-Patienten und GK konnte kein signifikanter Unterschied in den maximalen Winkelgeschwindigkeiten beim SiTst in schneller Geschwindigkeit in der post hoc Analyse nachgewiesen werden.

In den Parametern Dauer der Flexion, Dauer der Extension sowie Dauer des Stehens vor dem StTsi und der Gesamtdauer der SiTst-Subphase des FTSTS in

schneller Geschwindigkeit kam es zu keinem signifikanten Unterschied unter den drei Gruppen.

3.2.2.2 StTsi-Subphase

In der StTsi-Subphase bei schneller Geschwindigkeit konnten in den getesteten Parametern einige signifikante Unterschiede unter den Gruppen nachgewiesen werden. Tabelle 7 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 7. Übersicht (StTsi-Subphase, schnelle Geschwindigkeit)

StTsi	AD		MCI		GK		P-Wert
	Mittelwert	Std.-Abw.	Mittelwert	Std.-Abw.	Mittelwert	Std.-Abw.	
Flexion (°)	41	30	42	20	22#	6.5	0.02
Extension (°)	62	17	68	24	43*#	6.8	0.006
Flexion, Dauer (s)	0.6	0.3	0.7	0.4	0.5	0.1	0.08
Extension, Dauer (s)	1.4	2.0	0.7	0.2	0.7	0.1	0.6
Maximale Flexions- Winkelgeschw. (°/s)	91.0	59.0	152*	59.4	99.0#	21.2	0.02
Maximale Extensions- Winkelgeschw. (°/s)	187	49.4	251	90.0	143#	35.5	0.003
Sitzen, Dauer (s)	0.3	0.4	0.5	0.9	0.1#	0.1	0.03
Gesamtdauer (°)	2.0	2.0	1.4	0.4	1.2	0.2	0.1

AD: Alzheimerdemenz; GK: gesunde Kontrollen; MCI: milde kognitive Beeinträchtigung; StTsi: Stand-to-sit; *: $p < 0.05$ im Vergleich zu AD-Patienten; #: $p < 0.05$ im Vergleich zu MCI-Probanden

Im Parameter Flexion konnte ein signifikanter Unterschied beim StTsi in schneller Geschwindigkeit unter den Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0.02$). Die post hoc Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen GK und Probanden mit MCI. Der Mittelwert des Flexionswinkels zeigte sich bei MCI-Probanden größer als bei den GK ($p = 0.004$). Hingegen konnte zwischen AD-Patienten und Probanden mit MCI sowie zwischen AD-Patienten und GK in der Flexion beim StTsi in schneller Geschwindigkeit kein signifikanter Unterschied in der post hoc Analyse aufgezeigt werden.

Im Parameter Extension zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied über alle Gruppen hinweg ($p = 0.006$). Die post hoc Analyse ergab einen signifikanten Unterschied sowohl zwischen GK und Probanden mit MCI als auch zwischen GK und AD-Patienten. Dabei war die mittlere Extension während des StTsi in schneller Geschwindigkeit bei Patienten mit einer MCI größer als bei den GK ($p = 0.003$). Außerdem war der Mittelwert des Extensionswinkels bei AD-Patienten größer als bei den GK ($p = 0.02$). Zwischen AD-Patienten und Probanden mit MCI ergaben sich in der Extension beim StTsi in schneller Geschwindigkeit keine signifikanten Unterschiede.

Die maximale Winkelgeschwindigkeit während der Flexion beim StTsi in schneller Geschwindigkeit zeigte sich über alle Gruppen hinweg signifikant unterschiedlich ($p = 0.02$). In der post hoc Analyse konnte ein signifikanter Unterschied einerseits zwischen GK und Probanden mit MCI, andererseits zwischen AD-Patienten und Probanden mit MCI nachgewiesen werden. Es zeigte sich bei MCI-Probanden eine größere Winkelgeschwindigkeit im Vergleich zu den GK ($p = 0.008$). Auch gegenüber den AD-Patienten wiesen Probanden mit MCI eine größere Flexions-Winkelgeschwindigkeit auf ($p = 0.04$). Zwischen Patienten mit einer AD und GK konnte in der post hoc Analyse kein signifikanter

Unterschied in der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Flexion beim StTsi in schneller Geschwindigkeit detektiert werden.

Die maximale Winkelgeschwindigkeit während der Extension beim StTsi in schneller Geschwindigkeit ergab signifikante Unterschiede über alle Gruppen hinweg ($p = 0.003$). Die post hoc Analyse konnte einen signifikanten Unterschied zwischen GK und Probanden mit MCI aufzeigen. Dabei wiesen MCI-Probanden eine größere mittlere maximale Winkelgeschwindigkeit während der Extension beim StTsi in schneller Geschwindigkeit als die GK auf ($p = 0.001$). Zwischen AD-Patienten und Probanden mit MCI sowie zwischen AD-Patienten und GK konnte in der post hoc Analyse kein signifikanter Unterschied in der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Extension beim StTsi in schneller Geschwindigkeit aufgezeigt werden.

Auch der Parameter Sitzdauer beim StTsi in schneller Geschwindigkeit ergab einen signifikanten Unterschied über alle drei Gruppen hinweg ($p = 0.03$). Die post hoc Analyse zeigte einen Unterschied zwischen GK und Probanden mit MCI. MCI-Probanden hatten eine signifikant längere mittlere Sitzdauer als die GK (0.008). Zwischen AD-Patienten und MCI-Probanden sowie zwischen AD-Patienten und GK konnte in der Sitzdauer beim StTsi in schneller Geschwindigkeit kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Die Parameter Dauer der Flexion, Dauer der Extension und Gesamtdauer zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4 Diskussion

Die AK beginnt Jahre bevor eine klinische Diagnose möglich ist. Parameter, die in der klinisch inapparenten Phase der Erkrankung geeignet sind, Hochrisikopatienten für die AD von GK zu unterscheiden, stellen eine große Chance für künftige frühzeitige therapeutische Interventionen dar. Diese könnten sich günstig auf den Verlauf einer Demenz auswirken. Aufbauend auf

Ergebnissen früherer Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß kognitiver Einschränkungen und der körperlichen Mobilität und Gehgeschwindigkeit von Demenzpatienten aufzeigen konnten^{82,83,84,94}, wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals eine quantitative Bewegungsmessung mittels FTSTS Test an GK, Probanden mit MCI und AD-Patienten durchgeführt und die Ergebnisse verglichen. Motorische Parameter der einzelnen Abschnitte des Tests konnten dabei genauer beleuchtet werden.

Im Folgenden werden die bei normaler und bei schneller Geschwindigkeit erhobenen Testergebnisse zunächst getrennt diskutiert.

4.1 FTSTS Test bei normaler Geschwindigkeit

Während der SiTst-Subphase bei normaler Geschwindigkeit fand sich in der Flexion des Oberkörpers ein signifikanter Unterschied zwischen den GK und den Probanden mit MCI (Tabelle 4). Dabei war das Ausmaß der Flexion bei Probanden mit MCI im Mittelwert größer als bei den GK (70° vs. 46° , $p = 0.003$). Weiterhin konnte eine größere maximale Winkelgeschwindigkeit während der Flexion bei Probanden mit MCI beim SiTst gegenüber den GK beobachtet werden ($231^\circ/s$ vs. $132^\circ/s$, $p = 0.0002$). Dies könnte einer Strategie von MCI-Probanden entsprechen, sich durch eine stärkere Oberkörperflexion in schnellerem Tempo zu mehr Schwung zu verhelfen und sich damit das Aufstehen vom Stuhl zu erleichtern. Der Grund für die Anwendung dieser Strategie lag möglicherweise im Wissen oder in einer Vermutung der Probanden um ihre MCI-Diagnose und dem daraus resultierenden Gefühl zu einer Risikogruppe für eine schwere Erkrankung zu gehören. Durch die Technik der stärkeren Oberkörperflexion in schnellerem Tempo versuchten sie diesem Gefühl womöglich entgegenzuwirken und gaben sich mutmaßlich besonders große Mühe den FTSTS korrekt durchzuführen - mit dem Ergebnis einer in gewisser Weise „Überperformance“. Die Ergebnisse des BDI II Tests gaben demgegenüber jedoch keinen Hinweis auf das Vorliegen einer gedrückten Stimmung bei den Probanden mit MCI.

Die Strategie, sich beim Aufstehen besonders stark nach vorne zu beugen, konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden. Beispielsweise zeigten Millor et al. ¹¹⁴ in ihrer Arbeit, dass sich ältere, gebrechliche, als „frail“ eingestufte Personen im Vergleich zu gesunden Kontrollen und älteren Personen der Kategorie „prefrail“ beim Aufstehen im Rahmen des 30 second STS Tests in signifikant größerem Umfang nach vorne beugten. In ihrer Studie wurde ebenfalls ein tragbarer Sensor (WSENS, Xsens Technologies B.V., Enschede, Netherlands) auf L3-Höhe der Probanden befestigt. In einer anderen Studie ¹¹⁵ wurde die Relevanz der im Alter stark abnehmenden Muskelkraft der unteren Extremitäten für die Durchführung des FTSTS Tests beleuchtet. Hier wurde gezeigt, dass das Ausmaß der Rumpfbeugung von der Streckmuskulatur der Hüfte abhing, das heißt je geringer die Streckmuskulatur ausgebildet war, desto größer war die Rumpfbeugung.

In der hier vorliegenden Studie waren Probanden mit MCI mit einem mittleren Alter von 70 Jahren deutlich (wenn auch nicht unter den Gruppen signifikant) älter als die GK, die im Mittel 63 Jahre alt waren (Tabelle 3). Personen mit MCI wiesen daher möglicherweise einerseits eine größere „frailty“ als die GK auf (auch im Hinblick auf ihre größere Sturzneigung und ihr schlechteres Gleichgewichtsvermögen ⁸⁸) und zum anderen auch eine geringere Muskelkraft. Mutmaßlich verhalten sie sich durch die stärkere Oberkörperflexion in schnellerem Tempo zu größerer Stabilität und einem weniger mühsamen SiTst.

Anders als zwischen Probanden mit einer MCI und GK konnte in dieser Arbeit bei normaler Geschwindigkeit kein signifikanter Unterschied in der maximalen Winkelgeschwindigkeit und im Ausmaß der Flexion des Oberkörpers während des SiTst zwischen AD-Patienten und GK nachgewiesen werden (Tabelle 4). Dies deckt sich weitgehend mit vorherigen Studien: Dolecka et al. ¹⁰³ kamen zu dem Ergebnis, dass sich Demenzpatienten weniger stark als ältere Personen ohne Demenz beim Aufstehen nach vorne beugen. In ihrer Studie hatten insgesamt 20 Senioren, davon die Hälfte mit der Diagnose einer Demenz, den STS Test 6x hintereinander durchgeführt, wobei 3 Runden mit und 3 Runden ohne Tisch - als visueller Anhaltspunkt ventral der Probanden platziert - erfolgten.

Ihre digital audio-visuell aufgenommenen Ergebnisse dokumentierten eine geringere Oberkörperflexion bei Demenzpatienten beim Aufstehen als bei den GK. Als möglichen Grund vermuteten die Autoren bei Demenzpatienten eine größere Angst vor Stürzen oder vor einem Gleichgewichtsverlust. Zum Ausgleich bzw. als Ausdruck dieser Sorge führten die Demenzpatienten die Füße signifikant stärker unter die Sitzfläche und stützten sich vor dem Aufstehen signifikant häufiger auf die Armlehne als die GK. Ebenfalls konnte in einer anderen Arbeit ¹¹⁶, in einem Vergleich zwischen der STS Ausführung durch AD-Patienten gegenüber GK, bei an AD-Erkrankten eine geringere Oberkörperflexion in der SiTst-Subphase nachgewiesen werden. Dabei wurden zwei TV-Kameras verwendet und die STS Durchführung von 6 gesunden älteren Personen (im Mittelwert 79 J.) der Durchführung von 6 Personen mit leichter-mittelschwerer Demenz (im Mittelwert 81 J.) gegenübergestellt.

Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen ergaben sich in der vorliegenden Studie bei zwei weiteren Parametern in der SiTst-Subphase bei normaler Geschwindigkeit: Zum einen war das Ausmaß der Extension des Oberkörpers während des SiTst ($p = 0.0008$), zum anderen die maximale Winkelgeschwindigkeit während der Oberkörperextension ($p = 0.002$) unter den Gruppen unterschiedlich (Tabelle 4). Beide Parameter änderten sich über die Gruppen, nämlich von den GK zu den AD-Patienten hin immer größer werdend. So streckten sich die GK im Mittelwert um 22° beim Aufstehen, Personen mit MCI um 37° und AD-Patienten um 43° . Die maximale Winkelgeschwindigkeit während der Extension zeigte sich zwischen den Gruppen umgedreht linear. Demnach waren die GK am langsamsten darin ihren Extensionswinkel zurückzulegen (im Mittelwert $58.6^\circ/\text{s}$), während Personen mit MCI in der Extension bereits etwas schneller waren (im Mittelwert $87.3^\circ/\text{s}$) und AD-Patienten die schnellste maximale Extensions-Winkelgeschwindigkeit im Mittelwert ($110^\circ/\text{s}$) zeigten (Tabelle 4). Da Personen mit MCI und AD-Patienten eine erhöhte Sturzgefahr und Gleichgewichtsstörung aufweisen ⁸⁸, kann man im Hinblick auf diese Ergebnisse vermuten, dass die größere Extension und Extensions-Winkelgeschwindigkeit (ein größerer Winkel wird in kürzerer Zeit zurückgelegt) und die damit

einhergehende Verlagerung des Körperschwerpunkts nach ventral aus einer Angst oder Unsicherheit der Patienten hervorging, nach vornüber zu kippen. Möglicherweise kam es also zu einer Überkompensation, bei der Probanden mit MCI und AD-Patienten ihr Becken im Rahmen der Extension beim Aufstehen sehr weit nach vorne drückten, um einen Verlust des Gleichgewichts zu verhindern.

Millor et al. ¹¹⁴ kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie fanden heraus, dass gebrechlichere Personen („frail“, s.o.) ihren Oberkörper beim SiTst stärker streckten als gesunde Personen. Dies spricht ebenfalls für die Hypothese, dass eine stärkere Oberkörperextension dem Erhalt von Stabilität und Gleichgewicht dienen soll, wobei Personen mit MCI und AD-Patienten in diesen Qualitäten Einbußen erleiden. Eine andere Interpretation der Ergebnisse wäre, dass Personen mit MCI und AD-Patienten beispielsweise aus Sorge, der Aufgabe nicht gerecht zu werden (womöglich unbewusst), den FTSTS Test besonders bemüht und mit einer beinahe hektischen Winkelsteuerung durchführten, demnach auch hier etwas „überperformten“. Hierfür spricht auch die Beobachtung einer insgesamt übermäßigen Bewegungsausführung der MCI-Probanden beim FTSTS Test in normaler Geschwindigkeit. Eine weitere Option könnte sein, dass sich hier eine Art Enthemmung durch Affektion der frontalen Hirnareale zeigt, welche die kompensierte Dosierung von komplexen Bewegungen nicht mehr so gut ermöglicht, wie das in einem vollkommen gesunden Zustand möglich ist.

Beim StTsi zeigte sich, gleichartig zum SiTst, in der Flexion des Oberkörpers ($p = 0.0002$), in der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Flexion ($p = 0.008$), in der Extension ($p = 0.007$) und in der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Extension ($p = 0.002$) ein Unterschied zwischen Probanden mit MCI und den GK. Dabei beugten MCI-Probanden (wie bereits beim Aufstehen beobachtet werden konnte) ihren Oberkörper im Mittel signifikant weiter nach vorne als die GK (44° vs. 25° , Tabelle 5). Auch war die maximale Winkelgeschwindigkeit während der Flexion bei Probanden mit MCI im Vergleich zu den GK signifikant größer: GK beanspruchten für die Oberkörperflexion im

Mittelwert am meisten Zeit (71.8 °/s), während Probanden mit MCI (im Mittelwert 117°/s, $p = 0.008$) und auch AD-Patienten (im Mittelwert 96.4°/s, $p = 0.04$) im Vergleich zu den GK signifikant schnellere maximale Flexions-Winkelgeschwindigkeiten beim StTsi zeigten (Tabelle 5). Zwischen Probanden mit MCI und AD-Patienten konnte in der maximalen Winkelgeschwindigkeit während der Oberkörperflexion beim StTsi jedoch kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass diskrete motorische Veränderungen als Biomarker in der Diagnostik der AK dienen könnten. Hierbei ist zu beachten, dass die Erkrankung nicht zwangsläufig kontinuierlich, sondern in verschiedenen Stadien auch unterschiedlich schnell voranschreiten und die Veränderung der Biomarker damit entsprechend unterschiedlich ausfallen kann. Die starke Flexion und Flexions-Winkelgeschwindigkeit beim StTsi könnte als Versuch der Patienten aufgefasst werden, ihr Gesäß möglichst weit nach hinten auf den Stuhl zu führen, um fehlende Gleichgewichtsfähigkeit und die mangelnde Kontrolle über die StTsi-Subphase zu kompensieren und letztlich sicherer auf den Stuhl zu gelangen.

Im Vergleich zu den GK war auch die Extension bei MCI-Patienten (70° vs. 50°, $p = 0.007$) und die maximale Winkelgeschwindigkeit während der Extension (190°/s vs. 109°/s, $p = 0.002$) beim StTsi größer (Tabelle 5). Möglicherweise kam es hier ebenfalls aufgrund der diskreten Defizite in der Motorik, einer verminderten Rumpfstabilität und einem eingeschränkten Gleichgewichtssinn⁸⁸ der MCI-Probanden zu einer überbordenden Bewegungsausführung mit geringer Präzision, wobei ein sicheres Erreichen der Stuhllehne die Intention der MCI-Probanden gewesen sein dürfte.

Denkbar wäre auch, dass Probanden mit MCI wegen ihres höheren Alters in dieser Studie ein schlechteres Sehvermögen als die GK hatten und sich deshalb im FTSTS Test anders bewegten bzw. größere maximale Winkelgeschwindigkeiten aufwiesen. Das Sehvermögen nimmt mit dem Alter ab¹¹⁷ und bereits 7% der über 65-Jährigen haben eine Sehbehinderung¹¹⁷. In einer

Arbeit ¹¹⁸ wurde die Relevanz der Sehfähigkeit für die Durchführbarkeit des STS Tests diskutiert. Dreiundzwanzig gesunde Personen (18-23 J.) führten den STS Test unter 2 verschiedenen Bedingungen durch: im ersten Durchgang mit geschlossenen, im zweiten Durchgang mit geöffneten Augen. Die Ergebnisse zeigten bei der Durchführung mit geschlossenen Augen größere maximale Winkelgeschwindigkeiten. Die Autoren vermuteten dahinter eine Strategie zur Aufrechterhaltung der Balance.

Zudem haben Studien ^{119,120} gezeigt, dass Personen mit MCI und AD-Patienten häufig Störungen der Sehbahn aufweisen. In der optischen Kohärenztomographie konnte beispielsweise eine signifikant dünnere retinale Schicht bei einigen AD-Patienten im Vergleich zu den GK festgestellt werden ¹¹⁹. Dieser Aspekt könnte ebenfalls eine mögliche Erklärung für die größeren Winkel und schnelleren Winkelgeschwindigkeiten bei Probanden mit MCI und AD-Patienten sein. Da in unserer Arbeit die Sehfähigkeit der Probanden nicht erfasst wurde, kann hier der Einfluss des Sehvermögens in der Ausführung des FTSTS Test leider nicht sicher beurteilt werden.

In dieser Studie wiesen die Parameter Gesamtdauer (SiTst und StTsi, Tabelle 4 und 5), Dauer des Stehens vor dem StTsi (Tabelle 4), Dauer des Sitzens (StTsi, Tabelle 5) sowie Dauer der Flexion (SiTst und StTsi, Tabelle 4 und 5) und Dauer der Extension (SiTst und StTsi, Tabelle 4 und 5) bei normaler Geschwindigkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen GK, Probanden mit MCI und AD-Patienten auf. Dies deutet darauf hin, dass der Parameter Zeit zumindest bei der Durchführung des FTSTS Tests in normaler Geschwindigkeit eher kein geeigneter Parameter ist, um zwischen den Gruppen GK, Probanden mit MCI und AD-Patienten zu unterscheiden und somit keine sinnvolle Größe für die Identifikation einer veränderten Motorik darstellt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Ansai et al. ¹²¹. Sie untersuchten in ihrer Studie Unterschiede zwischen 40 GK, 40 Probanden mit einer MCI und 38 AD-Patienten in der Ausführung des TUG Tests (und dessen verschiedenen Teilaufgaben). Für die Aufzeichnung des TUG Tests verwendeten sie dabei das Qualisys ProReflex Bewegungsanalyse-System (Qualisys Medical AB,

Gothenburg, Sweden), das mit 7 Kameras an unterschiedlichen Körperteilen der Patienten befestigt worden war. Das System erfasste dabei auch den Parameter Zeit (s). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass in 3 der 4 Teilaufgaben des TUG Tests, nämlich im Vorwärtsgehen, im Sich Umdrehen und in der turn-to-sit Bewegung unterschiedliche Zeiten für die Dauer der Teilaufgabenausführung zwischen den Gruppen aufgewandt wurden. Die GK brauchten dabei im Vergleich zu den Probanden mit MCI und AD-Patienten stets am wenigsten lang. Hingegen gab es in der Startbewegung des Tests (SiTst) keine statistisch relevanten Zeitunterschiede zwischen den drei Gruppen. Als möglichen Grund nannten die Verfasser die Tatsache, dass die SiTst Bewegung im Vergleich zum Sich Umdrehen oder auch zum Geradeausgehen weniger exekutive Funktionen und eine geringere Aufmerksamkeit erfordert und daher von kognitiv beeinträchtigten Menschen relativ äquivalent ausgeführt werden kann.

4.2 FTSTS Test bei schneller Geschwindigkeit

Im Gegensatz zur Testausführung in normaler Geschwindigkeit, konnte man im schnellen Durchgang des Tests einen signifikanten Unterschied im Parameter Dauer des Sitzens (StTsi) zwischen Probanden mit einer MCI und den GK beobachten ($p = 0.008$). Dabei verweilten Probanden mit MCI vor und nach dem Wiederaufstehen während des FTSTS Tests etwas länger auf ihrem Stuhl als die GK (im Mittelwert 0.5 s vs. 0.1 s, Tabelle 7). Auch die Zeit, die von den AD-Patienten im Mittelwert für das Sitzen aufgebracht wurde, war etwas, jedoch nicht statistisch signifikant, länger als die der GK (0.3 s).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass sich Probanden mit MCI im Vergleich zu GK an den jeweiligen Aufsteh-Hinsetz-Zyklen schneller erschöpften und deshalb die Sitzphasen nutzten, um sich zu erholen. Probanden mit MCI hatten möglicherweise aufgrund ihrer für den FTSTS Test schlechteren Voraussetzungen im Gleichgewichtssinn ⁸⁸ bereits beim ersten Durchgang in normaler Geschwindigkeit bestmöglichen Einsatz gezeigt, sodass es ihnen im schnellen Durchgang an Potential fehlte, sich in der Geschwindigkeit noch stark zu steigern bzw. sich sehr schnell wieder von ihrem Stuhl zu erheben. Der schnelle Durchgang wurde stets im Anschluss an den Durchgang in normalem Tempo

durchgeführt. Neben einer erschöpften Muskulatur könnte eine im Vergleich zum ersten Durchgang geminderte Konzentration bei ohnehin schon geschwächerter exekutiver Funktion zu den langsameren Ergebnissen in der Sitzdauer der MCI-Probanden und auch der AD-Patienten beigetragen haben.

Lummel et al. ¹²² wiesen in ihrer Studie bereits daraufhin, dass vorrangig eine verlängerte Sitzdauer beim FTSTS Test der Grund für eine insgesamt längere Gesamtdauer des Tests ist. In ihrer Arbeit wurde die Durchführung des FTSTS Tests in möglichst schnellem Tempo an 57 älteren Personen (>65 J.), die einen MMST von mindestens 18 Punkten aufwiesen, auf die Dauer der verschiedenen Subphasen des Tests überprüft. Die Probanden hatten für die Bewegungsmessung einen Dynaport Hybrid McRoberts Sensor um die Hüfte geschnallt und wurden im Anschluss an die FTSTS Testausführung in die Gruppen „slow performers“ und „fast performers“ unterteilt. Anhand bestimmter Fragebögen konnte anschließend ein Zusammenhang zwischen ihrem Gesundheits- und Fitnesszustand und der Zeit, die die Probanden für den FTSTS Test aufgewandt hatten, festgestellt werden.

In einer anderen Studie verglichen Lummel et al. ¹²³ die Gesamtzeit, die 15 ältere Personen (73-99 J.) im Vergleich zu 16 jüngeren Menschen (18-23 J.) für die Ausführung des STS Tests aufwandten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die ältere Gruppe insgesamt für alle Subphasen des STS Tests signifikant länger brauchte als die jüngere Kohorte.

Beide Arbeiten Lummel et al's ^{122,123} passen zu den Ergebnissen dieser Arbeit, in der Probanden mit einer MCI im Mittelwert ein höheres Alter aufwiesen als die GK. Mutmaßlich wiesen sie einen geringeren Fitnesszustand auf und in Anbetracht ihrer MCI-Diagnose vielleicht auch einen weniger guten Gesundheitszustand als die GK. Die signifikant längere Sitzdauer im FTSTS bei MCI-Probanden gegenüber den GK könnte damit im Zusammenhang stehen.

Bei der Durchführung des FTSTS Tests in schneller Geschwindigkeit konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede in der Zeit (s), die für die Ausführung der verschiedenen Subphasen des Tests von den Probanden benötigt wurde,

zwischen den Teilnehmern nachgewiesen werden (Tabellen 6 und 7). Grund hierfür könnte die oben bereits erwähnte Hypothese einer geringen kognitiven Herausforderung des STS Tests sein ¹²¹. AD-Patienten hätten demzufolge aufgrund ihrer kognitiven Einbußen keine besonderen Nachteile in der Ausführung des FTSTS Tests.

In einer anderen Studie ¹²⁴ wurden Unterschiede in der Durchführung des FTSTS Tests innerhalb einer Gruppe von 40 älteren Personen untersucht, die zuvor in sogenannte „Stürzer“ (definiert u.a. durch bereits erlittene Stürze oder einer ausgeprägten Sturz-Angst) und „Nicht-Stürzer“ unterteilt worden waren. Die Autoren kamen dabei zu dem Ergebnis, dass die zu den „Stürzern“ gehörenden Probanden beim FTSTS Test in möglichst schnellem Tempo signifikant länger für die SiTst Bewegung brauchten als die zu den „Nicht-Stürzern“ eingruppierten Personen. Womöglich führten dabei eine größere Sturzangst oder bereits erlebte Stürze zu einer besonders vorsichtigen Durchführung des Tests bei schnellem Tempo und deshalb zu einer langsameren Ausführung ¹²⁴.

In dieser Arbeit kam es bei Probanden mit einer MCI, die ja eigentlich zu vermehrten Stürzen neigen ⁸⁸, hingegen nicht zu einer signifikant längeren Gesamtausführung des FTSTS Tests in schneller Geschwindigkeit (Tabelle 6 und 7). In der hier durchgeführten Studie war allerdings kein Screening auf allgemeine Sturzangst oder in den letzten Wochen erlittene Stürze bei den Probanden erhoben worden. Diesbezüglich kann also keine Aussage getroffen werden.

Insgesamt konnten beim FTSTS Test in schneller Geschwindigkeit einige weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen GK, MCI- und AD-Patienten festgestellt werden:

Zwischen MCI-Probanden und den GK ergaben sich bei der Durchführung des FTSTS Tests in schneller Geschwindigkeit gleiche Neigungen im Ausmaß der zurückgelegten Winkel und der Winkelgeschwindigkeiten wie bei der Testausführung in normalem Tempo (Tabelle 6 und 7). Probanden mit MCI wiesen im Mittelwert zum einen eine signifikant größere Oberkörperflexion

während des SiTst (63° vs. 40° , $p = 0.008$) und des StTsi (42° vs. 22° , $p = 0.004$) als die GK auf, zum anderen eine größere Oberkörperextension während des SiTst (36° vs. 19° , $p = 0.004$) und des StTsi (68° vs. 43° , $p = 0.003$). Interessanterweise konnte bei den AD-Patienten in der Flexion beim SiTst in schneller Geschwindigkeit ebenfalls ein Unterschied im Vergleich zu den GK festgestellt werden. Anders als beim FTSTS Test in normaler Geschwindigkeit wiesen an AD erkrankte Personen eine signifikant größere Flexion als die GK auf (59° vs. 40° , $p = 0.04$). Ein möglicher Erklärungsansatz dafür könnte sein, dass der FTSTS Test in normaler Geschwindigkeit ggf. mit bewussterem Abruf bzw. Zugriff auf die benötigte Motorik und daher mit größerer Präzision als bei schneller Durchführung von den AD-Patienten ausgeführt werden konnte. Aufgrund ihrer diskreten Defizite in der Motorik und der Sorge vor einem Gleichgewichtsverlust kam es daher bei normalem Tempo zu einer vorsichtigeren Ausführung des FTSTS Tests (s.o.). Demgegenüber fand der schnelle FTSTS Test womöglich dynamischer und weniger bewusst statt, sodass die leichten Defizite während der schnellen Testausführung besser kompensiert werden konnten. Die Feinmotorik kam möglicherweise aufgrund der geringeren Präzision bei einer schnelleren Bewegung weniger zum Einsatz.

Auch die maximalen Winkelgeschwindigkeiten während Flexion und Extension zeigten sich bei Probanden mit MCI sowohl während des SiTst als auch während des StTsi in schneller Geschwindigkeit signifikant größer als bei den GK (Tabelle 6 und 7).

Bei Probanden mit MCI konnte eine im Mittelwert $91^\circ/s$ schnellere Winkelgeschwindigkeit während der Flexion beim SiTst im Vergleich zu den GK nachgewiesen werden ($255^\circ/s$ vs. $164^\circ/s$, $p = 0.0007$).

Beim StTsi ergab sich nicht nur ein signifikanter Unterschied in der maximalen Flexions-Winkelgeschwindigkeit zwischen MCI-Probanden und den GK ($152^\circ/s$ vs. $99^\circ/s$, $p = 0.008$), sondern auch zwischen Probanden mit MCI und AD-Patienten. Probanden mit MCI zeigten dabei eine im Vergleich zu AD-Patienten größere maximale Winkelgeschwindigkeit (im Mittelwert $152^\circ/s$ vs. $91^\circ/s$, $p = 0.04$). Im Gegensatz dazu war die maximale Winkelgeschwindigkeit während der

Flexion in der StTsi-Subphase in normalem Tempo zwischen Personen mit MCI und AD-Patienten ähnlich groß gewesen. Womöglich drücken diese Ergebnisse bei der STS Bewegung in schneller Geschwindigkeit eine (unbewusste) Sorge der AD-Patienten aus, das Gleichgewicht beim Hinsetzen zu verlieren. Möglicherweise führte dies zu einer Gegenregulation in ihrer Motorik und einer etwas langsameren Bewegungsführung ihres Oberkörpers, während Probanden mit einer MCI im Gegensatz dazu erneut eher „überperformten“. Abgesehen davon fiel es AD-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung im Vergleich zu den anderen Gruppen mutmaßlich schwerer mit der „Testsituation“ zurechtzukommen. Sie spürten dabei eventuell einen größeren Druck die schnelle Ausführung des FTSTS Tests möglichst gut durchzuführen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Probanden mit MCI besonders in Flexion, Extension und den jeweiligen Spitzenwinkelgeschwindigkeiten durch ein größeres Bewegungsausmaß und eine schnellere Winkelgeschwindigkeit gegenüber den anderen Probanden (größtenteils gegenüber den GK) auffielen. AD-Patienten zeigten während des StTsi in normalem Tempo ebenfalls eine größere maximale Flexions-Winkelgeschwindigkeit im Vergleich zu den GK. Während des SiTst in schnellem Tempo hoben sich AD-Patienten durch eine größere Flexion gegenüber den GK ab.

Die AD ist keine Erkrankung, bei der Einschränkungen des Bewegungsapparates im Vordergrund stehen. Veränderungen in der Motorik treten allenfalls diskret auf. In dieser Arbeit konnten mithilfe tragbarer Sensoren insbesondere bei Probanden mit MCI aber auch bei AD-Patienten diskrete motorische Veränderungen in den Transferbewegungen des FTSTS Tests detektiert werden. Ein Einsatz des Tests zur Früherkennung der AK könnte in Zukunft daher eine sinnvolle Option darstellen.

Um Patienten mit der Diagnose einer AD oder einer MCI einen erleichterten SiTst und StTsi Transfer zu ermöglichen, wäre es außerdem sinnvoll, betroffene Personen über die Relevanz und den Nutzen geeigneterer, die STS Bewegung unterstützender Stühle zu informieren. Ein erleichtertes Aufstehen und Hinsetzen

könnte beispielsweise durch die Ausstattung des Stuhls mit einer Armlehne, einer an die Patientengröße angepassten Höhe des Stuhls (90° zwischen Hüfte und Knie) ¹⁰³ oder durch entsprechenden Platz für ein stärkeres Zurückführen der Füße unter den Stuhl erreicht werden ¹⁰³. Daneben wäre es sinnvoll, den FTSTS Bewegungsablauf als möglichen Ansatz in der Vorbeugung eines schnellen Verlaufs der AK bei betroffenen Personen im Alltag bewusst einzubauen. Durch häufige Anwendung dieser Bewegung könnten dann Strategien für eine erleichterte STS Ausführung erlernt werden. In einer Studie ¹⁰⁵ wurde bereits daraufhin hingewiesen, dass die Fähigkeit, den STS Test problemlos ausführen zu können, die Lebensqualität von AD-Patienten stark verbessern kann.

4.3 Grenzen und Einschränkungen

Diese Studie ist eine Querschnittstudie. Trotz der dargestellten Ergebnisse lässt sich die Annahme, dass diskrete motorische Veränderungen in den Transferbewegungen des FTSTS Tests bei Personen mit MCI einen Frühmarker in der Entwicklung einer AD darstellen, mit der vorliegenden Arbeit nicht eindeutig bestätigen, da hierfür Ergebnisse aus Longitudinalstudien erforderlich sind. Weitere Folgeuntersuchungen im Rahmen einer prospektiven Longitudinalstudie sind daher notwendig. Ungeklärt bleibt auch, ob und ggf. an welcher der verschiedenen Demenzformen die MCI-Probanden erkranken werden.

Wegen der geringen Fallzahl der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten und Probanden ist die Repräsentativität der Ergebnisse eingeschränkt. Auch das Größenverhältnis der untersuchten Gruppen - 9 AD-Patienten versus 16 GK und 15 Probanden mit MCI - weist ein Ungleichgewicht auf. Von den insgesamt 40 Probanden konnten in der Testausführung in normalem Tempo lediglich die Ergebnisse von 30 Personen ausgewertet werden, beim FTSTS in schneller Geschwindigkeit nur die Ergebnisse von 34 Personen. Bei nur 3 der 16 GK konnte eine Liquorpunktion durchgeführt werden. Weiterhin waren Personen mit einer MCI deutlich älter als die GK und brachten somit möglicherweise einen anderen Fitnessgrad mit.

Möglicherweise war es auch von Nachteil, dass in dieser Arbeit für alle Probanden der gleiche Stuhl verwendet wurde, unabhängig von ihrer Körpergröße oder von ihrem Gewicht. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Faktor einen Einfluss auf die Ausführung des Tests hatte.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Menschen in unserer Gesellschaft gewinnt die Demenzerkrankung und besonders die Früherkennung von Demenzhochrisikogruppen zunehmend an Bedeutung. Die häufigste Demenzform macht mit rund 50-70% die Alzheimerdemenz (AD) aus. Sie wird als Kontinuum-Erkrankung aufgefasst, mit anfänglich klinisch inapparenten Stadien. In dieser Anfangszeit der Erkrankung ist oft noch keine klinische Diagnose möglich. Trotzdem können sich bei AD-Hochrisikopatienten bereits Veränderungen im Bereich der Biomarkerprofile (z.B. Liquorparameter) zeigen. In verschiedenen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass der AD motorische Frühzeichen, wie beispielsweise ein verlangsamter Gang oder ein erhöhtes Sturzrisiko, vorangehen.

Zur Identifikation motorischer Auffälligkeiten kann die Durchführung bestimmter klinischer Tests, die eine gute Reliabilität aufweisen, hilfreich sein. Hierbei hat sich bei Demenzpatienten insbesondere der Five-Times-Sit-to-Stand Test (FTSTS Test) bewährt. Er prüft alltagsrelevante Bewegungsabläufe, nämlich das Aufstehen (Sit-to-stand, SiTst) und Hinsetzen (Stand-to-sit, StTsi) von und auf einen Stuhl. Dabei ist es mittels inertialer Sensorsysteme möglich, bestimmte Parameter wie Balance, Geschwindigkeit und Kraft sehr sensitiv, reliabel und valide zu erfassen, sodass subtile Veränderungen objektiviert werden können.

Ziel dieser Arbeit war es, bei Probanden mit milder kognitiver Beeinträchtigung (MCI), die ein hohes Risiko für eine AD aufweisen, mithilfe des FTSTS Tests mögliche motorische Auffälligkeiten im Vergleich zu AD-Patienten und gesunden Kontrollen (GK) zu detektieren. Dabei wurden 15 Probanden mit einer MCI, 9 AD-Patienten und 16 GK miteinander verglichen. Sie alle führten den FTSTS Test

zweimal durch, im ersten Durchgang in normalem Tempo, gefolgt von einem zweiten Durchgang in schnellem Tempo. Ein tragbarer Sensor (McRoberts Dynaport® Hybrid Sensor), der mit einem elastischen Gurt auf der Höhe L4/L5 befestigt war, erfasste dabei die Bewegungen. Die Bewegungen gliederten sich sowohl in der SiTst-Subphase als auch in der StTsi-Subphase in eine Flexions- (erster Teil) und eine Extensionsphase (zweiter Teil der Bewegung). Es wurden die Parameter Dauer (s), Ausmaß der Extension und Flexion (°) und deren jeweiligen maximalen Winkelgeschwindigkeiten (°/s) in den Subphasen des FTSTS Tests gemessen.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass sich einzelne Parameter des FTSTS Tests, insbesondere die Flexion, Extension und deren jeweiligen Spitzenwinkelgeschwindigkeiten, zwischen Probanden mit MCI und GK deutlich unterscheiden. Sie weisen auf einen diskreten Verlust in der Präzision der Durchführung von Aufstehen und Hinsetzen hin. MCI-Probanden fielen dabei besonders durch ein signifikant größeres Bewegungsausmaß und eine signifikant schnellere Winkelgeschwindigkeit gegenüber den anderen Probanden auf (primär gegenüber den GK). AD-Patienten hoben sich vor allem während des StTsi in normalem Tempo durch eine signifikant größere Spitzenwinkelgeschwindigkeit in der Flexion gegenüber den GK ab. Auch zeigten sie während des SiTst in schnellem Tempo eine größere Flexion im Vergleich zu den GK.

Zukünftige, insbesondere longitudinale Studien sind sinnvoll, um oben genannte Ergebnisse zu bestätigen und einen validierten Biomarker für subklinische Veränderungen der Motorik bei AD-Patienten zu identifizieren. Asymptomatische Risikogruppen könnten dann besser eingegrenzt werden und subklinische Störungen in der Motorik im Anfangsstadium der Alzheimerkrankheit detektiert werden. Ein frühzeitiger Therapiebeginn im Krankheitsverlauf mit verbessertem motorischem Training könnte sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten und die Progression der Alzheimerkrankheit auswirken.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Parameter des FTSTS Tests (SiTst-Subphase)	33
Tabelle 2. Parameter des FTSTS Test (StTsi-Subphase)	34
Tabelle 3. Demographische und klinische Daten	37
Tabelle 4. Übersicht (SiTst-Subphase, normale Geschwindigkeit).....	40
Tabelle 5. Übersicht (StTsi-Subphase, normale Geschwindigkeit).....	42
Tabelle 6. Übersicht (SiTst-Subphase, schnelle Geschwindigkeit).....	45
Tabelle 7. Übersicht (StTsi-Subphase, schnelle Geschwindigkeit).....	47

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Skizze des Sit-to-Stand Test	30
Abbildung 2. McRoberts Dynaport® Hybrid Sensor	32

8 Literaturverzeichnis

1. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf [Zugriff 16.11.2020]
2. Bundesministerium für Gesundheit. Zukunftswerkstatt Demenz. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/pflege/online-ratgeber-demenz/zukunftswerkstatt-demenz.html> [Zugriff 16.11.2020]
3. Killin LOJ, Starr JM, Shiue IJ, Russ TC. Environmental risk factors for dementia : a systematic review. *BMC Geriatr.* 2016;12(16):1. doi:10.1186/s12877-016-0342-y
4. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-446. doi:110.1016/S0140-6736(20)30367-6.
5. Maki Y, Yamaguchi H. Early detection of dementia in the community under a community-based integrated care system. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(2):2-10. doi:10.1111/ggi.12259
6. DGPPN, DGN. S3-Leitlinie " Demenzen ". *AWMF-Register-Nr:038-013.* 2016:1-148.
7. Phan S V, Osae S, Morgan JC, Inyang M, Fagan SC. Neuropsychiatric Symptoms in Dementia : Considerations for Pharmacotherapy in the USA. *Drugs*

- R D. 2019;(0123456789). doi:10.1007/s40268-019-0272-1
8. Busche MA, Kekuš M, Förstl H. Wie Schlaf und Alzheimer-Krankheit zusammenhängen: Insomnie, Amnesie und Amyloid. *Nervenarzt*. 2017;88(3):215-221. doi:10.1007/s00115-016-0122-0
 9. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
 10. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532. doi:10.1016/S1474-4422(16)00062-4
 11. Jack CJ, Bennett D, Blennow K, Carrillo M, Dun B, Haeberlein S. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.NIA-AA
 12. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer ' s disease. 2018;25(1):59-70. doi:10.1111/ene.13439
 13. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease : Epidemiology , diagnostic criteria , risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*. 2014;88(4):640-651. doi:10.1016/j.bcp.2013.12.024
 14. Wyerer S. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Alters-demenz Gesundheitsberichterstattung des Bundes, H 28 Robert Koch- Institut Berlin*. 2005.
 15. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer ' s Disease Research , Part 2 : Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):317-330. doi:10.3233/JAD-161149
 16. Qiu C, Kivipelto M. Epidemiology of Alzheimers disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111-128.
 17. Braak H, Feldengut S, Del Tredici K. Pathogenese und Prävention des M. Alzheimer. *Nervenarzt*. 2013;84(4):477-482. doi:10.1007/s00115-012-3688-1
 18. Arendt T, Bigl V, Arendt A, Tennstedt A. Loss of Neurons in the Nucleus Basalis of Meynert in Alzheimer ' s Disease , Paralysis Agitans and Korsakoff's Disease. *Acta Neuropathol*. 1983;61(2):101-108.
 19. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505-517. doi:10.1016/S0140-6736(15)01124-1
 20. Busche MA, Staufenbiel M, Willem M, Haass C, Förstl H. Mechanismen der Alzheimer-Krankheit: Neuronale Hyper-und Hypoaktivität als neue Therapieziele. *Nervenarzt*. 2016;87(11):1163-1174. doi:10.1007/s00115-015-0041-5
 21. Hebert LE, Scherr PA, Mccann JJ, Beckett LA, Evans DA. Is the Risk of Developing Alzheimer ' s Disease Greater for Women than for Men ? *AJE*. 2001;153(2):132-136. doi:10.1093/aje/153.2.132

22. Bell RD, Winkler EA, Singh I, Sagare AP. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nat.* 2012;485(7399):512-516. doi:10.1038/nature11087
23. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, et al. APOE4 leads to blood – brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature.* 2020;581(7806):71-76. doi:10.1038/s41586-020-2247-3
24. Cacace R, Sleegers K, Broeckhoven C Van. Molecular genetics of early-onset Alzheimer disease revisited. *Alzheimers Dement.* 2016;12(6):1-16. doi:10.1016/j.jalz.2016.01.012
25. Brouwers N, Sleegers K, Broeckhoven CVAN. Molecular genetics of Alzheimer ' s disease : An update. *Ann Med.* 2008;40(8):562-583. doi:10.1080/07853890802186905
26. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Contin (Minneapolis Minn).* 2019;25(1):34-51. doi:10.1212/CON.0000000000000687.
27. Bagyinszky E, Chul Youn Y, Soo A An S, Kim S. Mutations, associated with early-onset Alzheimer ' s disease, discovered in Asian countries. *Clin Interv Aging.* 2016;17(11):1467-1488. doi:10.2147/CIA.S116218
28. Cervellati C, Wood PL, Romani A, et al. Oxidative challenge in Alzheimer's disease: State of knowledge and future needs. *J Investig Med.* 2016;64(1):21-32. doi:10.1136/jim-2015-000017
29. Fiedler U, Wiltfang J, Peters N, Benninghoff J. Fortschritte in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz. *Nervenarzt.* 2012;83(5):661-673. doi:10.1007/s00115-012-3486-9
30. Galvin JE, Sadowsky CH. Practical Guidelines for the Recognition and Diagnosis of Dementia Dementia : an Overview. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(3):367-382. doi:10.3122/jabfm.2012.03.100181
31. Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(6):548-561. doi:10.1002/gps.4731
32. Wolfsgruber S, Jessen F, Wiese B, et al. The CERAD Neuropsychological Assessment Battery Total Score Detects and Predicts Alzheimer Disease Dementia with High Diagnostic Accuracy. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;22(10):1-12. doi:10.1016/j.jagp.2012.08.021
33. Blennow K, Biscetti L, Eusebi P, Parnetti L. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's diseases-From pathophysiology to clinical practice. *Mov Disord.* 2016;31(6):836-847. doi:10.1002/mds.26656
34. Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer ' s disease : focus on amyloid and tau PET. *Jpn J Radiol.* 2019;37(11). doi:10.1007/s11604-019-00867-7
35. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):263-293. doi:10.1016/j.mcna.2018.10.009
36. Chu LW. Alzheimer ' s disease : early diagnosis and treatment. *Hong Kong Med J.* 2012;18(3):228-237.

37. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z. Recent Progress in Alzheimer ' s Disease Research , Part 3 : Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(3):645-665. doi:10.3233/JAD-160907
38. Joe E, Ringman JM. Cognitive symptoms of Alzheimer ' s disease : clinical management and prevention. *BMJ.* 2019;367:1-14. doi:10.1136/bmj.l6217
39. Pitkänen A, Alanen H, Kampman O, Suontaka- K, Leinonen E. Implementing physical exercise and music interventions for patients suffering from dementia on an acute psychogeriatric inpatient ward. *Nord J Psychiatry.* 2019;73(7):401-408. doi:10.1080/08039488.2019.1645205
40. Stratified D, However D. The Effects of Music Therapy on Cognition,Psychiatric Symptoms, and Activitiesof Daily Living in Patients withAlzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(4):1347-13598. doi:10.3233/JAD-180183
41. Association A. 2013 Alzheimer ' s disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2013;9(2):208-245. doi:10.1016/j.jalz.2013.02.003
42. Brien JTO, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet.* 2015;386(10004):1698-1706. doi:10.1016/S0140-6736(15)00463-8
43. Rizzi L, Rosset I, Roriz-cruz M. Global Epidemiology of Dementia : Alzheimer ' s and Vascular Types. *Biomed Sci Instrum.* 2014;2014(908915):1-8. doi:10.1155/2014/908915
44. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(11):1059-1068. doi:10.1042/CS20160607
45. Liebetrau M, Hamann GF. Vaskuläre Demenzen. *Fortsch Neurol Psychiatr.* 2014;82(12):707-720. doi:10.1055/s-0034-1385540
46. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, Ballard C. Update on Vascular Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(5):281-301. doi:10.1177/0891988716654987
47. Kalaria RN. Neuropharmacology The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology.* 2018;134:226-239. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.12.030
48. Foster NL, Larson EB, Ad LD. Mixed Dementia Emerging Concepts and Therapeutic Implications. *JAMA.* 2004;292(23):2901-2908. doi:10.1001/jama.292.23.2901
49. Zekry D, Hauw J-J, Gold G. Mixed Dementia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(8):1431-1438. [https://doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50367.x](https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50367.x)
50. Lange-Asschenfeldt C. Vaskuläre Faktoren in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt.* 2013;84(6):732-737. doi:10.1007/s00115-013-3800-1
51. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, et al. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia : a Systematic Review. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(1):96-109. doi:10.1017/cjn.2016.25
52. Finger EC. Frontotemporal De mentias. *Contin (Minneap Minn).* 2016;22(2):464-489. doi:10.1212/CON.0000000000000300.

53. Olney N, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin.* 2017;35(2):339-374. doi:10.1016/j.ncl.2017.01.008.
54. Bang J, Spina S, Miller BL. Non-Alzheimer's dementia 1 Frontotemporal Dementia. *Lancet.* 2015;386(10004):1672-1682. doi:10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
55. Forrest SL, Kril JJ, Halliday GM. Cellular and regional vulnerability in frontotemporal tauopathies. *Acta Neuropathol.* 2019;(0123456789). doi:10.1007/s00401-019-02035-7
56. Mendez MF, Monserratt LH, Liang LJ, et al. Neuropsychological Similarities and Differences between Amnesic Alzheimer's Disease and its Non-Amnesic Variants. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(3):849-855. doi:10.3233/JAD-190124
57. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, et al. Primary progressive aphasia : a clinical approach. *J Neurol.* 2018;265(6):1474-1490. doi:10.1007/s00415-018-8762-6
58. Kamath V, Sutherland ER, Chaney G. A Meta-Analysis of Neuropsychological Functioning in the Logopenic Variant of Primary Progressive Aphasia : Comparison with the Semantic and Non-Fluent Variants. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020;26(3):322-330. doi:10.1017/S1355617719001115
59. Bott NT, Radke A, Stephens ML, Kramer JH. Frontotemporal dementia : diagnosis , deficits and management. *Neurodegener Dis Manag.* 2014;4(6):439-454. doi:10.2217/nmt.14.34.
60. Garcia-ptacek S, Kramberger MG. Parkinson Disease and Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(5):261-270. doi:10.1177/0891988716654985
61. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson ' s disease. *J Neurol Sci.* 2017;15(374):26-31. doi:10.1016/j.jns.2017.01.012
62. Safarpour D, Willis AW. Clinical Epidemiology , Evaluation , and Management of Dementia in Parkinson Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2016;31(7):585-594. doi:10.1177/1533317516653823
63. Armstrong MJ, Mcfarland N. *Recognizing and Treating Atypical Parkinson Disorders.* Vol 167. 1st ed. Elsevier B.V.; 2019. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00016-9
64. Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies : a Systematic Review. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(1):83-95. doi:10.1017/cjn.2016.2
65. Gomperts SN. Lewy Body Dementias : Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Contin (Minneap Minn).* 2016;22(2):435-463. doi:10.1212/CON.0000000000000309.
66. Jellinger KA. *Dementia with Lewy Bodies and Parkinson ' s Disease - Dementia : Current Concepts and Controversies.* Springer Vienna; 2018. doi:10.1007/s00702-017-1821-9
67. Schäffer E, Berg D. Neudefinition der Parkinson-Erkrankung. *Akt Neurol.* 2017;44:260-266. doi:10.1055/s-0043-103081

68. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Marek K, Litvan I. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson ' s Disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
69. Sanford AM. Lewy Body Dementia. *Clin Geriatr Med.* 2018;34(4):603-615. doi:10.1016/j.cger.2018.06.007
70. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
71. Knopman D, Petersen R. Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: A Clinical Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(10):1452-1459. doi:10.1016/j.mayocp.2014.06.019
72. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):325-337. doi:10.1016/j.cger.2017.02.005
73. Tangalos EG, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clin Geriatr Med.* 2018;34(4):563-589. doi:10.1016/j.cger.2018.06.005
74. Peterson RC. Mild Cognitive Impairment. *Contin (Minneap Minn).* 2016;22(2):404-418. doi:10.1212/CON.0000000000000313
75. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, R.H. C. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men The Mayo Clinic Study of Aging. *J Neurol.* 2010;75(10):889-897.
76. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice : A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2018;33(8):500-507. doi:10.1177/1533317518791401
77. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT. Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol.* 2003;60(10):2-7. doi:10.1001/archneur.60.10.1394
78. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ. Association of Mediterranean diet with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(2):271-282. doi:10.3233/JAD-130830
79. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline : a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011;269(1):107-117. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x
80. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Katz M. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology.* 2009;73(5):356-361. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b04ae3
81. Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S. Combined e ffects of mild cognitive impairment and slow gait on risk of dementia. *Exp Gerontol.* 2018;110(June):146-150. doi:10.1016/j.exger.2018.06.002
82. Mirelman A, Weiss A, Buchman A, Bennett DA. Association Between Performance on Timed Up and Go Subtasks and Mild Cognitive Impairment: Further Insights into the Links Between Cognitive and Motor Function. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(4):673-678. doi:10.1111/jgs.12734.

83. Pedersen MM, Holt NE, Grande L, et al. Mild cognitive impairment status and mobility performance: an analysis from the Boston RISE study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(12):1511-1518. doi:10.1093/gerona/glu063
84. Verghese J, Lipton R, Hall C, Kuslansky G, Katz M, Buschke H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med.* 2002;347(22):1761-1768.
85. Beauchet O, Annweiler C, Callisaya ML, et al. Poor Gait Performance and Prediction of Dementia : Results From a Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(6):482-490. doi:10.1016/j.jamda.2015.12.092
86. Best JR, Liu-ambrose T, Boudreau RM, et al. An Evaluation of the Longitudinal , Bidirectional Associations Between Gait Speed and Cognition in Older Women and Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(12):1616-1623. doi:10.1093/gerona/glw066
87. Chhetri J, Chan P, Vellas B, Cesari M. Motoric Cognitive Risk Syndrome : Predictor of Dementia and Age-Related Negative Outcomes. *Front Med.* 2017;4(166):1-8. doi:10.3389/fmed.2017.00166
88. Allali G, Verghese J. Management of Gait Changes and Fall Risk in MCI and Dementia. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(9):29. doi:10.1007/s11940-017-0466-1
89. Regterschot GRH, Zhang W, Baldus H, Stevens M, Zijlstra W. Test – retest reliability of sensor-based sit-to-stand measures in young and older adults. *Gait Posture.* 2014;40(1):220-224. doi:10.1016/j.gaitpost.2014.03.193
90. Buracchio T, Dodge H, Howieson D, Wasserman D, Kaye J. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2010;67(8):980-986. doi:10.1001/archneurol.2010.159.
91. Hobert MA, Niebler R, Meyer SI, 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):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0027831
92. Shimada H, Makizako H, Doi T. Effects of Combined Physical and Cognitive Exercises on Cognition and Mobility in Patients With Mild Cognitive Impairment : A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(7):584-591. doi:10.1016/j.jamda.2017.09.019
93. Suttanon P, Hill KD, Dodd KJ, Said CM. Retest reliability of balance and mobility measurements in people with mild to moderate Alzheimer ' s disease. *Int psychogeriatrics.* 2011;23(7):1152-1159. doi:10.1017/S1041610211000639
94. Blankevoort CG, Heuvelen MJG Van, Scherder EJA. Reliability of Six Physical Performance Tests in Older People With Dementia. *Phys Ther.* 2013;93(1):69-78. doi:10.2522/ptj.20110164
95. Eggermont L, Gavett B, Volkens K, et al. Lower-Extremity Function in Cognitively Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(4):584-588. doi:10.1016/j.apmr.2009.11.020.

96. Ejupi A, Brodie M, Gschwind J, Lord SR, Zagler WL. Kinect-Based Five-Times-Sit-to-Stand-Test for Clinical and In-Home Assessment of Fall Risk in Older People. *Gerontology*. 2016;62(1):118-124. doi:10.1159/000381804
97. Shany T, Redmond SJ, Narayanan MR, Lovell NH. Sensors-Based Wearable Systems for Monitoring of Human Movement and Falls. *IEE SensJ*. 2012;12(3):658-670. doi:10.1109/JSEN.2011.2146246
98. Montesinos L, Member S, Castaldo R, Member S. Wearable Inertial Sensors for Fall Risk Assessment and Prediction in Older Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2018;26(3):573-582. doi:10.1109/TNSRE.2017.2771383
99. Zeeh J, Reinhardt Y, Heppner HJ. Stürze im Alter. *MMW Fortschr Med*. 2017;159(13):52-58. doi:10.1007/s15006-017-9589-2
100. Horikawa E, Matsui T, Arai H, Seki T, Wasaki KI, Asaki HS. Risk of Falls in Alzheimer ' s Disease : A Prospective Study. *Intern Med*. 2005;44(7):717-721. doi:10.2169/internalmedicine.44.717
101. Rapp K, Becker C, Cameron ID, Bs MB, König H, Büchele G. Epidemiology of Falls in Residential Aged Care : Analysis of More Than 70 , 000 Falls From Residents of Bavarian Nursing Homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(2):1-6. doi:10.1016/j.jamda.2011.06.011 011
102. Silva PF, Quintino LF, Franco J, Faria CD. Measurement properties and feasibility of clinical tests to assess sit-to-stand/stand-to-sit tasks in subjects with neurological disease: a systematic review. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(2):99-110. doi:10.1590/S1413-35552012005000155
103. Dolecka UE, Ownsworth T, Kuys SS. Comparison of sit-to-stand strategies used by older adults and people living with dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):528-534. doi:10.1016/j.archger.2014.12.007
104. Mccarty DJ. Simple Method for Measurement of Lower Extremity Muscle Strength. *Am J Med*. 1985;78(1):77-81.
105. Slaughter SE, Wagg AS, Jones CA, et al. Mobility of Vulnerable Elders Study : Effect of the Sit-to-Stand Activity on Mobility , Function , and Quality of Life. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(2):138-143. doi:10.1016/j.jamda.2014.07.020
106. Metzger FG, Hobert MA, Ehlis A, et al. Dual Tasking for the Differentiation between Depression and Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:1-9. doi:10.3389/fnagi.2016.00235
107. Gaenslen A, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B. Prodromal features for Parkinson ' s disease – baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):766-772. doi:10.1111/ene.12382
108. Liepelt-Scarfone I, Gauss K, Maetzler W, et al. Evaluation of Progression Markers in the Premotor Phase of Parkinson ' s Disease : The Progression Markers in the Premotor Phase Study. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):174-182. doi:10.1159/000353560
109. Maetzler W, Mancini M, Liepelt-Scarfone I, et al. Impaired Trunk Stability in

- Individuals at High Risk for Parkinson ' s Disease. *PLoS One*. 2012;7(3):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0032240
110. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol*. 2016;50(5):1039-1052. doi:10.12740/pp/45368
 111. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressions-inventars (BDI-II). *Nervenarzt*. 2007;78(6):651-656. doi:10.1007/s00115-006-2098-7
 112. Schwenk M. Test – retest reliability and minimal detectable change of repeated sit-to-stand analysis using one body fixed sensor in geriatric patients Test – retest reliability and minimal detectable change of repeated sit-to-stand analysis using one body fixed sens. *Physiol Meas*. 2012;33(11):1931-1946. doi:10.1088/0967-3334/33/11/1931
 113. Kumavat N, Shrotriya AK, Heigrujam MS, Patro K, Kumar S. Development and Validation of a MATLAB Software Program for Decoding the Treatment Errors in Real-time Position Management™ Gating-generated Breathing Trace. *J Med Phys*. 2020;45(1):16-23. doi:10.4103/jmp.JMP_30_19
 114. Millor N, Lecumberri P, Gómez M, Martínez-ramírez A, Izquierdo M. An evaluation of the 30-s chair stand test in older adults : frailty detection based on kinematic parameters from a single inertial unit. *J Neuroeng Rehabil*. 2013;10:1-9. doi:10.1186/1743-0003-10-86
 115. Gross MM, Stevenson PJ, Charette SL, Pyka G, Marcus R. Effect of muscle strength and movement speed on the biomechanics of rising from a chair in healthy elderly and young women. 1998;8:175-185.
 116. Manckoundia P, Mourey F, Pfitzenmeyer P, Papaxanthis C. Comparison of motor strategies in sit-to-stand and back-to-sit motions between healthy and Alzheimer's disease elderly subjects. *Neuroscience*. 2006;137(2):385-392. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.08.079
 117. Pelletier AL, Rojas-Roldan L, Coffin J. Vision loss in older adults. *Am Fam Physicia*. 2016;94(3):219-226.
 118. Siriphorn A, Chamonchant D, Boonyong S. The effects of vision on sit-to-stand movement. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(1):83-86. doi:10.1589/jpts.27.83
 119. Pelak VS, Hills W. Vision in Alzheimer's disease: a focus on the anterior afferent pathway. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;8(1):49-67. doi:10.2217/nmt-2017-0030
 120. Alegret M, Boada-Rovira M, Vinyes-Junqué G, et al. Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2009;31(7):860-867. doi:10.1080/13803390802595568
 121. Ansai JH, de Andrade LP, Rossi PG, Nakagawa TH, Assis F, Vale C. Differences in Timed Up and Go Subtasks Between Older People With Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer ' s Disease. *Motor Control*.

2019;23(1):1-12. doi:10.1123/mc.2017-0015.

122. Lummel RC Van, Walgaard S, Maier AB, Ainsworth E. The Instrumented Sit-to-Stand Test (iSTS) Has Greater Clinical Relevance than the Manually Recorded Sit-to-Stand Test in Older Adults. *PLoS One*. 2016;11(7):1-16.
doi:10.1371/journal.pone.0157968
123. Lummel RC Van, Ainsworth E, Lindemann U, et al. Gait & Posture Automated approach for quantifying the repeated sit-to-stand using one body fixed sensor in young and older adults. *Gait Posture*. 2013;38:153-156.
doi:10.1016/j.gaitpost.2012.10.008
124. Doheny E, Fan C, Foran T, Greene B, Cunningham C, Kenny R. An instrumented sit-to-stand test used to examine differences between older fallers and non-fallers. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:3063-3066.
doi:10.1109/IEMBS.2011.6090837

9 Erklärung zum Eigenanteil

Mein Eigenanteil bestand darin a) per Telefon AD-Patienten aus der Neurogeriatrieambulanz der Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Tübingen zu rekrutieren, b) folgende Untersuchungen/Testverfahren durchzuführen: den MMST, den BDI II sowie eine umfassende Accelerometer-Bewegungsmessung, die sich, je nach physischer Kapazität des Probanden, in ihrer Anzahl der motorischen Tests unterschied, jedoch immer den FTSTS Test beinhaltete, und c) im Anschluss an die Bewegungsmessung die zuvor erhobenen Rohdaten mithilfe des Datenbearbeitungsprogramm Measurement Manager (McRoberts) am Computer umzuwandeln und aufzubereiten, um sie im Anschluss auf dem firmeneigenen Server der Firma McRoberts hochzuladen.

Überdies führte ich ca. 100 weitere Accelerometer-Messungen und deren Datenverarbeitung im Rahmen der TREND Studie und der PMMP Studie durch und unterstützte dabei das Forschungsteam der Arbeitsgruppe Funktionelle Neurogeriatrie der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen an der Universitätsklinik Tübingen.

Unter Supervision von Herrn Prof. Dr. Maetzler, anfangs noch UKT und dann Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel, wurden Fragestellung und Methodik der vorliegenden Arbeit von mir entwickelt. Die von McRoberts bearbeiteten Daten des FTSTS wurden von mir gesichtet und zusammen mit Herrn Dr. Markus Hobert, anfangs noch UKT und dann Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel, statistisch ausgewertet und von mir im Kontext der aktuellen Forschung selbstständig interpretiert und diskutiert.

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

H. Henrich

Freiburg, den 08.03.2021

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Walter Maetzler, der mir diese Dissertation ermöglicht und mich hervorragend begleitet und unterstützt hat.

Mein großer Dank gilt auch Herrn Dr. Markus Hobert für die Hilfe bei der statistischen Analyse der Daten sowie für die gute Beratung und Impulsgebung. Besonders danke ich auch allen Patienten der Studie, die durch ihre Teilnahme diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Zuletzt danke ich von Herzen meinem Partner Jakob Rassmann, der mich immer unterstützt und mir den Rücken gestärkt hat. Von ganzem Herzen danke ich auch meinen Eltern für ihre Unterstützung.