

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Dual Tasking als Marker für Früherkennung und
individuelle Krankheitsverläufe in GBA-assoziiertem
Parkinson**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Fritzen, Jasmin Carina

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Berg

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Himmelbach

Tag der Disputation: 12.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Einleitung	6
Morbus Parkinson.....	6
Pathogenese	6
Parkinson Klassifikation.....	10
Motorische Symptome	11
Bradykinese.....	12
Rigor	12
Tremor.....	13
Posturale Instabilität.....	13
Nicht-motorische Symptome (NMS)	13
Neuropsychiatrische NMS.....	14
Vegetative NMS	15
Sensorische NMS.....	16
Diagnose.....	16
Therapie	17
GBA und Parkinson.....	19
Thema dieser Arbeit.....	21
Material und Methoden	23
MiGAP Studie Allgemein	23
Ziele der Studie.....	23
Ein- u. Ausschlusskriterien.....	24
Inhalt der Studie.....	24
Axiale Messung.....	26
Voraussetzung und Vorbereitung	26
Material.....	28
Durchführung.....	28
Dual Tasking	32
Formel Dual Tasking Costs.....	33
Statistik.....	33
Ergebnisse.....	35
PD_idiopathisch, PD_GBA und G Deskriptive Statistik.....	35
Motorik anhand UPDRS	36

Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand TMT	36
Kognition anhand MoCA.....	37
Single Tasking.....	38
Dual Tasking	40
Dual Tasking Costs	44
G_GBA und G Deskriptive Statistik	45
Motorik anhand UPDRS	46
Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand TMT	46
Kognition anhand MoCA.....	46
Single Tasking.....	47
Dual Tasking	49
Dual Tasking Costs	51
Diskussion	53
PD_idiopathisch, PD_GBA und G:	53
Demographische und klinische Daten.....	53
Single tasking.....	54
Dual Tasking	55
Dual Tasking Costs	57
G und G_GBA:.....	59
Demographische und klinische Daten.....	59
Single Tasking.....	60
Dual Tasking	61
Dual Tasking Costs	62
Limitationen und Ausblick	63
Zusammenfassung.....	64
Literaturverzeichnis	67
Erklärung zum Eigenanteil	71
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	71
Danksagung	72
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

DLB – Dementia with Lewy Bodies

DNS – Desoxyribonukleinsäure

DT – Dual Tasking

DTC – Dual Tasking Costs

H&Y – Hoehn & Yahr

LED – Levodopa Equivalent Dose

LK – Lewy-Körperchen

MiGAP - Marker in GBA-assoziiertem Parkinson

MP – Morbus Parkinson

MRT – Magnetresonanztomographie

MSA – Multisystematrophie

NMS – Nicht-motorische Symptome

PD - Parkinsons Disease

PET – Positronen-Emissions-Tomographie

RBD – Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder

SNC – Substantia Nigra pars compacta

ST – Single Tasking

TUG – Timed “Up and Go”

TMT-A - Trail Making Test-A

TMT-B - Trail Making Test-B

UKBB Kriterien - United Kingdom Brain Bank Kriterien

UPDRS - Unified Parkinson Disease Rating Scale

Einleitung

MORBUS PARKINSON

Die Parkinson-Krankheit zählt zu den Neurodegenerativen Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems (sog. Basalganglien) und ist nach der Alzheimer Erkrankung die häufigste neurodegenerative Erkrankung. Sie kommt mit einer Inzidenz von 1,5:1 bei Männern häufiger vor, als bei Frauen(1). Während sich die Inzidenz bei Männern und Frauen unter dem 50. Lebensjahr noch nicht unterscheiden lässt, ist sie bei über 80-jährigen mit 1,6:1 bei Männern höher als bei Frauen(2). Die Parkinson Erkrankung ist in der Mehrzahl der Fälle eine Erkrankung des älteren Menschen, der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Selten erkranken auch Menschen vor dem 40. Lebensjahr (8-10%), wo hingegen 3,6% der Menschen mit 80 Jahren oder älter bereits erkrankt sind(3), jedoch weniger Neuerkrankungen aufweisen (Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, Inzidenz stagniert). In Deutschland leben derzeit ca. 350.000 Menschen mit Parkinson, durch den demographischen Wandel und die daraus folgende Vergreisung der Gesellschaft sind die Zahlen steigend. Zusätzlich zu den von James Parkinson bereits im Jahr 1817 beschriebenen motorischen Symptomen Ruhe-Tremor (Zittern), Rigor (Muskelsteifheit), Akinese (Bewegungsarmut) und posturale Instabilität(4), manifestieren sich viele nicht-motorische Symptome wie Riechstörung, Obstipation, Depression und Demenz noch vor den motorischen Einschränkungen. Diese haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und auch auf die Mortalität der Patienten.

PATHOGENESE

Zu den Basalganglien zählt neben den zum Großhirn gehörenden Kerngruppen Globus Pallidum und Corpus Striatum (=Nucleus caudatus + Putamen) auch die im Mittelhirn liegende Substantia nigra (SN). Die Basalganglien spielen neben der motorischen Regulation auch eine

Rolle in der kognitiven und limbischen Funktion (Steuerung des Antriebs, Speicherung emotionaler Gedächtnisinhalte, vegetative Regulation von Verdauung und Sexualverhalten). Physiologisch wird der Neurotransmitter Dopamin in den Dopamin-bildenden Zellen der Substantia nigra pars compacta (SNc) im Mittelhirn gebildet und über das nigrostriatale System an den Corpus Striatum mit seinen Dopamin-Rezeptoren weitergeleitet. Vom Striatum wird dann über den direkten Weg der Globus Pallidus pars interna gehemmt und dadurch dessen hemmende Wirkung auf den Thalamus aufgehoben, so dass eine flüssige Bewegung stattfinden kann. Auch über den indirekten Weg (Globus Pallidus pars externa, Nucleus subthalamicus und Substantia nigra pars reticularis) kann der Thalamus erregende Signale an das Großhirn weiterleiten. Dopamin wirkt in diesem Regulationskreis vor allem inhibitorisch.

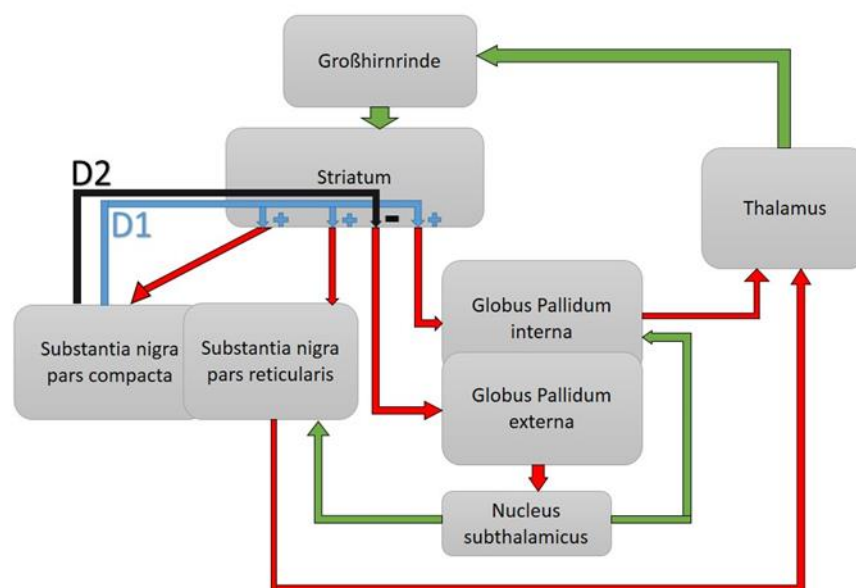


Abbildung 1 Physiologischer Regelkreis

Eigenwerk in Anlehnung an Roeper J. (2019) Basalganglien. In: Brandes R., Lang F., Schmidt R.F. (eds) Physiologie des Menschen. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4>; Abb. 47.2 u. Abb. 47.6

Bei Patienten mit Parkinson gehen die Dopamin-bildenden Zellen jedoch aus bisher unbekanntem Gründen unter. Es resultiert ein Dopamin-Mangel und damit ein Ungleichgewicht der aktivierenden und hemmenden Botenstoffe, welches den Bewegungsablauf stört. Der indirekte Weg wird überaktiviert, während der direkte Weg verminderte Aktivität zeigt und der Thalamus so gehemmt wird, dass keine normale Bewegung mehr möglich ist.

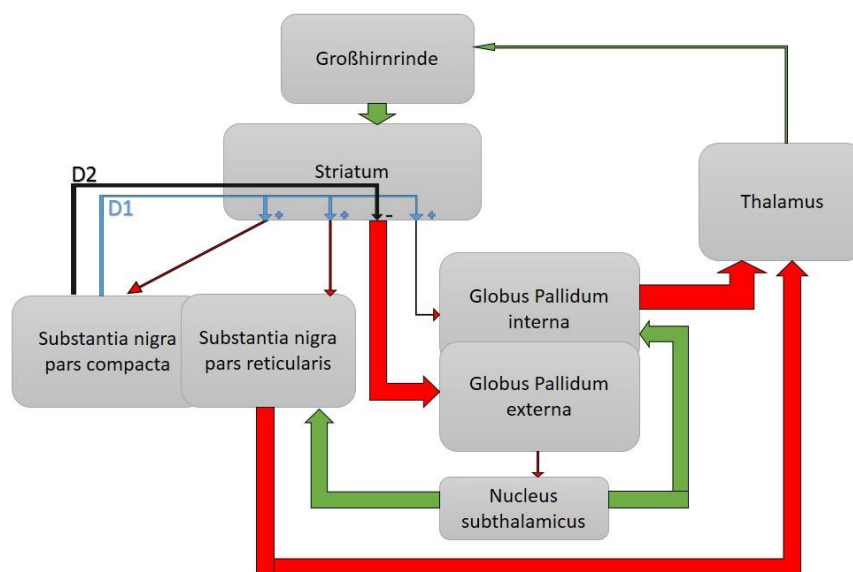


Abbildung 2 Regelkreis bei Parkinson

Eigenwerk in Anlehnung an Roeper J. (2019) Basalganglien. In: Brandes R., Lang F., Schmidt R.F. (eds) Physiologie des Menschen. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4>; Abb. 47.2 u. Abb. 47.6

Der gestörte Dopamin Haushalt verläuft nicht nur zu Gunsten cholinergischer Einflüsse, sondern beeinflusst auch die Konzentrationen anderer Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin, was neben der motorischen Störung auch psychische, vegetative und sensorische Störungen herbeiführt.

Das neuropathologische Korrelat der Parkinson Erkrankung sind die Lewy-Körperchen (LK), deren Nachweis für die definitive Diagnose fast

aller Formen der Parkinsonerkrankung (eine Ausnahme stellt z.B. der Parkin-Mutation assoziierte Parkinson dar) postmortem als erforderlich gilt. LK sind runde intraneuronale Einschlusskörperchen mit einem eosinophilen Kern, die im betroffenen Gehirngewebe der SN, aber auch im Locus coeruleus, Nucleus basalis Meynert, in Raphe Kernen der Formatio reticularis und in dorsalen motorischen Vagus-kernen nachweisbar sind(5). Hauptbestandteil der LK ist aggregiertes α -Synuclein, ein prä-synaptisches Protein, das unter anderem die Dopamin-Ausschüttung reguliert. Weitere Einschlüsse gibt es in Nervenzellfortsätzen, den sogenannten Lewy-Neuriten. Die LK kommen nicht nur bei Morbus Parkinson vor, sondern auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, den sog. Synucleinopathien, bei denen es zu pathologischer Akkumulation von fehlgefaltetem α -Synuclein im ZNS kommt. Zu den Synucleinopathien zählen die Multi Systematrophie (MSA) und die Demenz vom Lewy-Körperchen Typ, bei der die LK vor allem im Hirnstamm und in der Großhirnrinde (Cortex) zu finden sind(6).

Ansammlungen von fehlgefaltetem α -Synuclein sind schon Jahre vor den ersten Symptomen der Parkinson Erkrankung im Nervensystem vorhanden(7). Es wird vermutet, dass zumindest bei einem Teil(8) der Parkinsonpatienten die ersten LK im enterischen Nervensystem auftreten und sich über den N. Vagus in das zentrale Nervensystem über Hirnstamm, Mittel- u. Vorderhirn bis zur Hirnrinde hin ausbreiten(9). Die Parkinson Erkrankung hat eine sehr lange, Jahre bis Jahrzehnte andauernde prodromale Phase(10). Bis zum ersten Auftreten von motorischen Symptomen sind bereits bis zu 70% der Neurone der SNc untergegangen(11). Erst wenn dieses Ausmaß der Zellschädigung erreicht ist werden die typischen motorischen Symptome erkennbar und damit eine klinische Diagnose möglich(9).

PARKINSON KLASSIFIKATION

In Deutschland werden die Begriffe Morbus Parkinson, Parkinson-Krankheit, primäres Parkinson-Syndrom und idiopathisches Parkinson-Syndrom (=IPS) häufig gleichwertig verwendet.

Das primäre Parkinson-Syndrom wird bei ca. 70% der Erkrankten durch das Idiopathische Parkinson-Syndrom hervorgerufen, d.h. die Ursache kann nicht auf einen bekannten Pathomechanismus zurückgeführt werden. Familiär autosomal dominant oder rezessiv vererbte (hereditäre) Varianten machen ca. 10% der primären Parkinson Erkrankungen aus. Genetische Faktoren sind aktueller Gegenstand der Forschung, da sie nicht nur als Auslöser hereditärer Parkinson Syndrome, sondern auch als Risikofaktor für die Entstehung eines IPS gelten. Die bekanntesten Gene für einen autosomal-rezessiven Erbgang sind Parkin, Pink1 und DJ-1, die für einen autosomal-dominanten Erbgang sind SNC α und LRRK2. Zentrales Thema dieser Arbeit sind Mutationen des GBA-Gens, welche das Risiko an PD zu erkranken um das Siebenfache erhöhen können. Damit sind sie der häufigste genetische Risikofaktor für PD. Homozygote Träger erkranken an Morbus Gaucher, der häufigsten der lysosomalen Speichererkrankungen(12). Bei einigen der Gaucher Patienten ist auch ein Parkinsonsyndrom nachweisbar. Interessanterweise führt eine heterozygote Mutation im GBA-Gen nicht zu einem Morbus Gaucher aber erhöht das Risiko für PD deutlich. Das GBA-Gen zählt somit zu den die Suszeptibilität erhöhenden Genen.

Neben den primären Formen (idiopathisch, hereditär) tritt die Parkinson Symptomatik (Parkinsonismus) in 20% der Fälle durch sekundäre Prozesse auf, wie zum Beispiel postinflammatorisch (Enzephalitiden), posttraumatisch, vaskulär (zerebrale Mikroangiopathie), medikamentös (klassische Neuroleptika, Lithium), metabolisch, oder Toxin induziert (Umweltschadstoffe wie Kohlenmonoxid, Mangan, Zyanide, Schwermetalle, Lösungsmittel und bestimmte Pestizide).

Liegen andere neurodegenerative Erkrankungen, wie zum Beispiel die Multi-System-Atrophie (MSA), Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) oder Kortikobasale Degeneration (CBD) der Symptomatik zu Grunde, werden diese als atypische Formen bezeichnet.

Die früher zu den atypischen Parkinsonsyndromen zählende Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB, Dementia with Lewy Bodies), wird nach den neuen Kriterien der internationalen Bewegungsstörungsgesellschaft der idiopathischen Parkinsonerkrankung zugerechnet(13, 14).

Primär	Atypisch	Sekundär
<ul style="list-style-type: none"> • idiopathisch • genetisch • Lewy-Body-Demenz 	<ul style="list-style-type: none"> • Multi-System-Atrophie • Progressive Supranukleäre Blickparese • Kortikobasale Degeneration 	<ul style="list-style-type: none"> • postinflammatorisch • posttraumatisch • medikamentös/toxisch • vaskulär • metabolisch

Abbildung 3 Parkinson Klassifikation

MOTORISCHE SYMPTOME

Die Parkinson-Krankheit imponiert mit Bradykinese als Grundsymptom und zwei weiteren Kardinalsymptomen Rigor und Ruhe-Tremor. Die posturale Instabilität zählt seit der Erneuerung der Diagnose Kriterien der Movement Disorder Society 2015 nicht mehr zu den Kardinalsymptomen. Die motorischen Symptome spielen weiterhin eine zentrale Rolle, jedoch wird bei der Diagnose nun mehr Fokus auf die nicht-motorischen Symptome gerichtet(14). Nicht bei jedem Patienten sind die Symptome gleich ausgeprägt, daher wird nach verschiedenen

Typen unterteilt. So gibt es den Akinetisch-rigiden Typ, bei dem Akinese und Rigor ohne Tremor vorkommen, den PIGD-Typ (Postural Instability Gait Disorder), der durch Haltungsinstabilität und Gangstörungen imponiert und den Tremor-dominanten Typ, bei dem das Ruhezittern dominiert. Der Tremor-dominante Typ wird in vielen Studien als der prognostisch günstigste Typ beschrieben, da er klinisch eine langsamere Progression der Krankheit und selteneres Auftreten von Demenz, bei Autopsie eine geringere Lewy-Körperchen Last, und biochemisch höhere verbliebene Dopaminlevel aufweist(15-17).

Bradykinese

Bradykinese bedeutet eine Verlangsamung der Bewegungen. Zum Bild der Brady-, Hypo-, Akinese zählt auch die eingeschränkte Mimik (Hypomimie), leiser und monotoner werden der Stimme (Hypophonie), kleiner werdende Schrift (Mikrographie) und Verlangsamung des Schreibens, Störung des Gangbildes und der Haltung, eingeschränkte Feinmotorik, Startschwierigkeiten (aufstehen, loslaufen), Dysphagie (mit folgender Hypersalivation) und Schwierigkeiten rasch alternierende Bewegungen auszuführen. Brady-, Hypo- u. Akinesie beeinträchtigen vor allem den Alltag der Betroffenen, gewohnte Bewegungsabläufe wie Waschen, Ankleiden und andere Tätigkeiten des Alltags brauchen länger und sind mit größerem Aufwand verbunden.

Rigor

Der Rigor beschreibt eine erhöhte Grundspannung der Muskulatur, bei der passiven Durchbewegung der Extremitäten fällt er durch ein zahnradartiges Bewegungsprofil auf. Durch Ko-Innervation, bei der der Untersuchte zum Beispiel auf der Gegenseite seine Hand wiederholt zur Faust schließen soll, wird das Symptom verstärkt(18). Der Rigor und die Akinesie betreffen allerdings nicht nur die Extremitäten, sondern auch die Stammmuskulatur, was zum Beispiel eine flachere Atmung verursacht.

Tremor

Der parkinsontypische Tremor ist ein Ruhe-Tremor, niederfrequent bei ca. 3-6 Hertz, rhythmisch und beginnt meistens einseitig an den Extremitäten. Er ist unwillkürlich und tritt bei entspannten Extremitäten auf. Bei gezielten (willkürlichen) Bewegungen hört das Zittern auf oder wird weniger. Stress und innere Anspannung können den Tremor verstärken. Im Gegensatz zum Essentiellen Tremor bessert er sich nicht auf Alkoholkonsum.

Posturale Instabilität

Im weiteren Verlauf der Parkinson-Krankheit kommt es bei vielen Patienten zu einem unsicheren Gang und wackligem Stand und konsekutiv zu vermehrten Stürzen(19). Häufige Stürze weisen auf gestörte Stellreflexe zur Gleichgewichtshaltung hin. Dieses Symptom ist sehr einschränkend, da es nur partiell durch dopaminerge Therapie positiv beeinflusst werden kann. Tritt die posturale Instabilität schon früh auf, sollte an ein atypisches Parkinson Syndrom als Differentialdiagnose oder eine zusätzliche Pathologie, z.B. Hinterstrangläsion, Polyneuropathie gedacht werden.

Da die posturale Instabilität erst im Laufe der Erkrankung auftritt, wird sie seit 2015 nicht mehr zu den Diagnosekriterien gezählt.

NICHT-MOTORISCHE SYMPTOME (NMS)

Die NMS treten im Allgemeinen unabhängig von der Progression der Erkrankung auf. Alle NMS können auch vor den motorischen Manifestationen auftreten, am häufigsten und eindrucklichsten belegt ist dies bei REM-Schlafstörungen, Obstipation, Depression und Riechstörungen. Auch ein mild cognitive impairment kann einer Parkinsonerkrankung vorausgehen, wohingegen Demenz und Psychosen in der Regel erst im späten Erkrankungsstadium dazu kommen. Im Verlauf der Erkrankung sind es häufig die NMS, die die

Lebensqualität besonders stark einschränken. Patienten in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium und Patienten mit dem akinetisch-rigidem Subtyp haben signifikant mehr NMS als Kontrollen anderer Subtypen(20). Auch Parkinsonerkrankte mit einer GBA-Mutation (PD-GBA) haben mehr NMS als Parkinson Patienten ohne GBA-Mutation(21). Die NMS sind nicht spezifisch für die Parkinson-Krankheit, daher werden sie als erste Anzeichen oft fehlgedeutet und einer anderen Ursache zugeordnet oder gar übersehen. Die meisten der bisher erwähnten NMS sind trotz vorhandener Therapiemöglichkeiten oft unzureichend therapiert.

Neuropsychiatrische NMS

Kognitive Beeinträchtigung und Stimmungslage üben oft den größten Einfluss auf die Lebensqualität von Parkinsonpatienten aus(22). Die Depression hat eine enge Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung, so ist sie im späten Verlauf bei Exazerbation der Erkrankung häufiger vorzufinden. Viele Patienten leiden jedoch auch kurz nach der Diagnosestellung unter Depression, dies ist jedoch nicht rein reaktiv, sondern basiert auf funktionellen und zum Teil auch strukturellen Problemen auf Neurotransmitterebene. Da die Depression zumindest teilweise auch auf eine dopaminerge Therapie anspricht, wird sie nach Beginn einer erfolgreichen Therapie zum Beispiel mit Levodopa seltener(23).

Psychosen oder Demenz können früh zu einem Pflegebedarf und erhöhter Mortalität führen. Halluzinationen können nicht nur krankheitsbedingt, sondern auch als Nebenwirkung der dopaminergen Parkinsontherapie auftreten, eine Umstellung oder Verminderung der Therapie muss also vor hinzuziehen weiterer Medikamente bedacht werden. Bei Demenz müssen alle anticholinerg wirkenden Substanzen abgesetzt werden.

Schlafstörungen sind nicht nur Ein- oder Durchschlafstörungen, sondern treten auch als REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD, Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder) häufig auf. Die meisten Träume kommen in der REM-Schlafphase vor, die überwiegend in der zweiten Nachthälfte stattfindet. Der Muskeltonus ist normalerweise in der REM-Schlaf-Phase verringert, bei der RBD ist der Muskeltonus jedoch vorhanden und es werden die oft aggressiven Träume durch Bewegungen, Schreien oder Sprechen im Schlaf ausgelebt. Es kommt zu einem sehr unruhigen Schlaf und dementsprechend erhöhter Tagesmüdigkeit. Viele Patienten mit RBD verletzen sich selbst oder auch den Partner im Schlaf. 76% der RBD-Patienten entwickeln laut A. Iranzo et al. innerhalb von 10 Jahren Morbus Parkinson, DLB oder MSA, nach 14 Jahren haben sogar schon über 90% der RBD-Patienten die definitive Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung(24).

Vegetative NMS

Die vegetativen Symptome variieren von Patient zu Patient sehr stark und hängen vom betroffenen Organsystem ab. Obstipation wird im Verlauf der Erkrankung von bis zu 80% der Patienten angegeben und ist damit die häufigste vegetative Veränderung(25). Um die Gefahr der Malabsorption (auch von Medikamenten) oder eines Darmverschlusses zu mindern, sollte auf eine Ballaststoffreiche Kost und eine ausreichende Trinkmenge geachtet werden, oft werden auch milde Laxantien eingesetzt. Neben der Obstipation sind auch Miktionsstörungen bei einem Drittel der Erkrankten ein Thema. Neben häufigem und plötzlich einsetzendem Harndrang steht vor allem die Nykturie bei vielen Erkrankten im Vordergrund(26). Zwischen neurogen- medikamentös- u. prostata-bedingter Ursache ist unbedingt zu Unterscheiden. Blutdruck und Herzfrequenz Dysregulationen können zu Schwindel und Synkopen mit gefährlichen Stürzen führen.

Die Seborrhoe (vermehrte Talgbildung) tritt bei circa 50% der Erkrankten (vor allem im Gesicht) auf und verursacht das charakteristische „Salbengesicht“ (27).

Sensorische NMS

Hyposmie (Minderung des Geruchsinns) ist wahrscheinlich eines der frühesten NMS, eine Hyposmie ist oft schon Jahre vor den ersten motorischen Symptomen eruierbar und tritt bei 90% der Parkinson Patienten auf (28).

Schmerzen und Parästhesien sind vor allem in der Off-Phase vorhanden und bessern sich bei erneuter Medikamenteneinnahme.

Die Netzhaut des Auges enthält dopaminerge Zellen, die mitbetroffen sein können, so kann auch ein vermindertes Kontrastsehen Teil der Parkinsonerkrankung ausmachen (29).

DIAGNOSE

Die Diagnose eines Parkinson Syndroms (=PS) wird klinisch gestellt und hält sich an die Kriterien der UK Brain Bank. Laut den Leitlinien der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Gültigkeit verlängert bis 31.12.2020, Siehe www.dgn.org, AWMF-Register-Nummer: 030-010) soll die Diagnose in fünf Schritten erfolgen:

- 1) Feststellen eines PS (Bradykinese + mind. ein weiteres Kardinalsymptom);
- 2) Ausschließen der Differentialdiagnosen und eines symptomatischen PS;
- 3) Suche nach Zeichen einer atypischen Erkrankungsform;
- 4) Suche nach Hinweisen für das Vorliegen einer familiären Form;
- 5) Bestätigung im Verlauf durch ergänzende Kriterien (einseitiger Beginn, Ruhe-Tremor, Ansprechen auf L-Dopa).

Die Basisdiagnostik soll in jedem Fall eine komplette klinisch-neurologische Untersuchung enthalten.

Es wird empfohlen im Rahmen der Diagnostik mindestens einmal ein bildgebendes Verfahren einzusetzen, um weitere Differentialdiagnosen ausschließen zu können(30).

Eine cMRT kann genutzt werden um Raumforderungen, ischämische Läsionen, Normaldruckhydrozephalus und Manganintoxikationen auszuschließen. Des Weiteren kann sie Aufschluss über das etwaige Vorliegen einer atypischen Form (MSA, PSP, CBD) geben(30).

Fakultativ können Untersuchungen wie der L-Dopa-Test, Transkranielle Sonographie, Riechtest, quantitative Tremormessung oder funktionelle bildgebende Verfahren wie die Fluorodopa-PET (Aktivität der Dopaminsynthese) oder DaTSCAN-Szintigraphie (Messung der Dopamintransporter Dichte) zur Erhärtung der klinischen Diagnose eingesetzt werden(30).

Häufig werden andere Erkrankungen, die auch Zittern auslösen, als Parkinson Syndrom fehldiagnostiziert und fehltherapiert. Besonders verwechslungsanfällig ist der Essenzielle Tremor, der im Gegensatz zum typischen Ruhe-Tremor des PS einen höher frequenten Halte- u. Aktions-Tremor aufweist, auf beiden Körperhälften auftritt und nicht auf L-Dopa anspricht(31).

THERAPIE

Die medikamentöse Therapie besteht derzeit aus einem rein symptomatischen Ansatz, neuroprotektive Therapiestrategien sind in der Entwicklung. Die symptomatische Therapie soll möglichst so eingesetzt werden, dass die motorischen und nicht-motorischen Symptome gemindert werden, Selbständigkeit und Lebensqualität erhalten bleiben und Begleiterkrankungen, Komplikationen und medikamentöse Nebenwirkungen verhindert werden(30).

Die folgende Übersicht der Substanzklassen erfolgt in Anlehnung an eine Arbeit von W.H. Jost, die 2017 in der Fachzeitschrift „der

Nervenarzt“ publiziert wurde(32), sowie die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie(30).

Das derzeit wirksamste Medikament zur Behandlung der motorischen Symptome ist L-Dopa (Levodopa), es kann in allen Krankheitsstadien als mono- sowie als Kombinationstherapie eingesetzt werden. L-Dopa gleicht den Dopaminmangel im Gehirn aus und wird zusammen mit einem Decarboxylasehemmer verabreicht, um einen peripheren Abbau zu verhindern.

Auch für Dopaminagonisten ist eine symptomatische Wirksamkeit erwiesen. Derzeit stehen in Deutschland 9 verschiedene Präparate zur Verfügung, hauptsächlich werden Non-Ergot-Derivate eingesetzt.

Nebenwirkungen der dopaminergen Therapie sind vermehrte Tagesmüdigkeit, Verhaltensstörungen, Psychosen und dopaminerge Dysregulation. Während Dyskinesien unter L-Dopa Therapie öfter auftreten, haben Dopaminagonisten ein höheres Risiko nicht-motorische Nebenwirkungen hervorzurufen. Vor allem im späten Krankheitsstadium oder bei bereits bestehender Demenz können Halluzinationen durch Dopaminagonisten verstärkt werden. Impulskontrollstörungen sind eine schwere Komplikation der dopaminergen Therapie, Kaufsucht, Spielsucht und Hypersexualität haben extreme persönliche und soziale Folgen.

Weitere Optionen der medikamentösen Therapie sind COMT-Inhibitoren, MAO-B-Hemmer und NMDA-Antagonisten, die auch in Kombination mit L-Dopa zur Verbesserung der Wirkfluktuation gegeben werden. COMT-Inhibitoren und MAO-B-Hemmer haben einen L-Dopa-einsparenden Effekt, in dem sie die Metabolisierung von L-Dopa hemmen und so die Wirkung von L-Dopa verlängern. NMDA-Antagonisten (z.B. Amantadin und Budipin) wirken über das glutamaterge System. Die antiglutamaterge Wirkung führt zu einer Reduktion von Dyskinesien, positive Effekte auf Tremor und Rigor sind ebenfalls beschrieben.

Die tiefe Hirnstimulation ist ein mittlerweile gängiges Verfahren. Die Stimulation des Nucleus Subthalamicus bewirkt eine Besserung der motorischen Hauptsymptome Akinese, Rigor und Tremor(33). Nach der Stimulation können die Medikamente reduziert und somit die oft vorbestehenden Nebenwirkungen verringert werden.

Neben medikamentösem und operativem Ansatz ist die regelmäßige Beübung des Körpers in Form von Krankengymnastik, Ergotherapie und Logopädie eine wichtige Säule der Therapie. Das Erlernen von Cueing-Strategien und regelmäßige Kräftigung der Muskeln und Reaktionen helfen den Alltag zu erleichtern und die Selbständigkeit zu protraieren.

GBA UND PARKINSON

Während homozygote Mutationen des Glucocerebrosidase Gens Morbus Gaucher verursachen, stellen heterozygote Mutationen den häufigsten bekannten genetischen Risikofaktor für Morbus Parkinson dar(34). Beide Erkrankungen wurden erstmals im 19. Jahrhundert beschrieben, ihre Verbindung jedoch erst vor wenigen Jahren entdeckt. Während bei Mb. Gaucher Patienten der Parkinsonismus in Einzelfällen beschrieben wurde, fiel auf, dass vor allem Verwandte ersten oder zweiten Grades von Mb. Gaucher Patienten überdurchschnittlich oft an Parkinson erkranken(35).

Wie genau die Mutation die Entstehung des Mb. Parkinson beeinflusst ist noch unklar. Es wird jedoch von einem positiven Rückkopplungsmechanismus ausgegangen, wobei die Mutation die Funktion der lysosomalen Proteindegradation einschränkt, somit toxische Substanzen nicht mehr vollständig abgebaut werden können und es zu einer Ansammlung u.a. von α -Synuclein in neurotoxischem Ausmaß kommt. Gleichzeitig wird vermutet, dass das angehäuften α -Synuclein die lysosomale Aktivität weiter einschränkt(36).

Klinisch fallen Parkinson Patienten mit GBA-Mutation neben einem frühen Krankheitsbeginn auch durch mehr NMS und häufigere sowie

schwerwiegendere kognitive Einschränkungen auf(21). Trotz dem verfrühten Erkrankungsbeginn konnten Brockmann et al. auch ein schnelleres Fortschreiten der Krankheit, sowie erhöhte Mortalität bei PD_GBA Patienten im Vergleich zu idiopathisch an PD erkrankten Patienten nachweisen(37). Das Erkrankungsrisiko und das Manifestationsalter (Phänotyp) sind jedoch nicht nur von einer Mutation per se, sondern auch von der Art der Mutation abhängig (Genotyp). Das Quotenverhältnis (Odds Ratio, OR) an Parkinson zu erkranken liegt zwischen 2,84 und 4,94 bei den milden (z.B. N370S) Mutationen, während die schwerwiegenden (z.B. L444P) Mutationen eine OR von 9,92 – 21,29 aufweisen ($p < 1 \times 10^{-6}$)(38). Auch das Manifestationsalter unterscheidet sich deutlich ($p = 4,3 \times 10^{-5}$) zwischen verschiedenen Genotypen (53.1 (+/-11.2) und 58.1 (+/-10.6) Jahre für schwere bzw. milde Mutationen)(38). Die bereits erwähnten Mutationen N370S und L444P sind die zwei häufigsten von bisher über 300 entdeckten Mutationen des GBA Gens. Die Identifikation einer GBA-Mutation ist wichtig, um den möglichen Verlauf einer Erkrankung abschätzen zu können. Bei aufkommenden krankheitsmodifizierenden Therapien, ist jedoch nicht nur das Vorliegen einer GBA-Mutation per se, sondern vielmehr eine mutationsspezifische Stratifikation wichtig. Eine Einteilung bezüglich der alpha-Synuclein spezifischen Anreicherung, sowie genaue Kenntnisse über den jeweiligen Krankheitsverlauf sind eine Grundvoraussetzung, um krankheitsmodifizierende und individuelle Therapien entwickeln zu können und neben Parkinson auch bei Lewy-Body-Demenz und Multisystematrophie Gegenstand der aktuellen Forschung (39).

Da Parkinson mit GBA Mutation genetisch klar zu definieren ist und als häufigster genetischer Risikofaktor auch oft genug vorkommt, ist diese Form der Parkinsonerkrankung sehr wertvoll für die Forschung. Wichtige Ansätze zur Forschung liefert aber auch die Tatsache, dass ein großer Teil der heterozygoten Mutationsträger nicht an PD erkrankt. Ob diejenigen, die erkranken weitere Risikofaktoren besitzen, oder die

asymptomatischen Träger schützende Attribute in ihrer Erbinformation haben, die das Ausbrechen der Krankheit verhindern, ist wichtig für das Verständnis der Entstehung und vor allem für zukünftige schützende Therapieansätze.

THEMA DIESER ARBEIT

In dieser Arbeit werden Probanden mit PD ohne GBA-Mutation (PD_idiopathisch), Probanden mit PD und GBA Mutation (PD_GBA), Gesunde mit GBA Mutation (G_GBA) und Gesunde ohne GBA Mutation (G) hinsichtlich ihrer Single-Tasking und Dual-Tasking Fähigkeiten verglichen. Dual-Tasking ist eine Beanspruchung für das Gehirn, da eine kognitive und eine motorische Aufgabe, oder zwei motorische Aufgaben gleichzeitig erfüllt werden sollen. Diese Mehrfach-Aufgaben (Dual Tasks) erledigt unser Gehirn in vielen Alltagssituationen ohne Probleme (Nachrichten hören beim Autofahren, Handybedienung im Gehen, Unterhaltung beim Sport, etc.). Das simultane Ausführen von kognitiven und motorischen Aufgaben, oder mehreren motorischen Aufgaben führt beim älteren Gehirn zu Überforderung, oft zu Gunsten der kognitiven Aufgabe (Unterbrechung der Bewegung um zu reden, nachzudenken, zuzuhören). Hobert et al. konnten bereits zeigen, dass gesunde ältere Menschen mit eingeschränkter exekutiver Flexibilität bei anspruchsvollen Dual-Tasking Aufgaben nicht etwa kognitiv und motorisch langsamer werden, sondern die kognitive Aufgabe im Vergleich zur motorischen bevorzugen(40). Das Vernachlässigen der Motorik führt zu unsicherem Gang und letztendlich zu häufigeren Stürzen. Parkinson Patienten haben bei Dual-Tasking im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kontrollen weniger Gangsicherheit und eine schlechtere exekutive Funktion, während die Gedächtnisfunktion gleichbleibt(41). Die beiden gängigen Dual Tasking Theorien sind die „Kapazitätstheorie“ und die „Flaschenhalstheorie“(42). Bei der „Kapazitätstheorie“ wird davon ausgegangen, dass simultan

durchgeführte Aufgaben um eine begrenzte Verarbeitungs-Kapazität konkurrieren und bei Kapazitätsüberschreitung eine oder beide Aufgaben qualitative Einbußen haben. Bei der „Flaschenhalstheorie“ wird vermutet, dass das Durchführen mehrerer Aufgaben eine sequenzielle Verarbeitung beider Aufgaben benötigt und dabei um die gleiche Verarbeitungsressource konkurriert. Um eine Aufgabe korrekt auszuführen wird dabei die andere vorübergehend vernachlässigt oder aufgeschoben(42).

Die dieser Arbeit zu Grunde liegende Fragestellung ist daher, ob und inwiefern eine GBA-Mutation sich auf das Dual Tasking auswirkt.

- Unterscheiden sich PD_idiopathisch und PD_GBA im Dual Tasking?
- Unterscheiden sich Gesunde mit GBA-Mutation (G_GBA) und Gesunde ohne GBA-Mutation (G) im Dual Tasking?

Dies kann Konsequenzen für den individuellen Krankheitsverlauf (Alltagsbewältigung, Sturzfolgen) und Therapiebedarf (Sturzrisiko-Minimierung bzw. Entwicklung von Vermeidungsstrategien, Dual-Tasking-Training) haben. Des Weiteren könnte ein eingeschränktes Dual-Tasking Vermögen ein Marker zur Früherkennung der Phänotyp Konvertierung sein und so zukünftig zur Vorsorge eingesetzt werden.

Material und Methoden

MIGAP STUDIE ALLGEMEIN

Die MiGAP (Markers in GBA-associated PD) Studie war eine prospektive Fall-Kontroll-Studie, die an sieben Zentren in Deutschland durchgeführt wurde, neben Tübingen als koordinierendem waren auch Berlin, Bonn, Dresden, Göttingen, Magdeburg und München teilnehmende messende Zentren (Siehe <https://www.dzne.de/forschung/studien/klinische-studien/migap/>). Die Studie war für einen Zeitraum über 3 Jahre angelegt. Im ersten Jahr fanden die Sammlung von DNA-Proben und deren Genotypisierung statt, sowie die Einteilung und das Rekrutieren der Kohorten. Im zweiten Jahr wurde die „Baseline“ Visite der Probanden durchgeführt, die Daten gesammelt und erste Querschnitts-Analysen gemacht. Im dritten Jahr wurden die „Follow-Up“ Visiten durchgeführt. Diese Arbeit stützt sich auf die im 2. Jahr erhobenen Baseline Daten der Uni Tübingen. Die Baseline Visite wurde in Tübingen bis auf 2 Ausnahmen ambulant durchgeführt und dauerte ca. 3-4 Stunden pro Proband. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen genehmigt. Nummer des Ethikantrages: 702/2013BO1

ZIELE DER STUDIE

Ein Ziel der Studie war, ein besseres Verständnis über die phänotypischen Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Parkinsonerkrankung mit und ohne GBA-Mutation zu erlangen. Ein weiteres Ziel war, Probanden, die im Phänotyp konvertieren, zu dem frühestmöglichen Zeitpunkt zu erkennen. Dazu wurde die bisher größte Gruppe von asymptomatischen GBA-Mutationsträgern in Deutschland zusammengestellt und mit gesunden Kontrollen ohne diese Mutation verglichen. Das dritte Ziel war es krankheitsverursachende Mechanismen der PD Entwicklung bei GBA-Mutationsträgern aufzuklären, um das Entwickeln

neuroprotektiver und ursachenbezogener Therapien für noch asymptomatische Mutationsträger vorantreiben zu können.

Ein- u. Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

- eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der MiGAP Studie
- Fähigkeit zur Kommunikation und Verständnis der Anforderungen der Studie
- Alter zwischen 40 und 90 Jahren
- Definierung der Parkinson-Erkrankung nach United Kingdom Brain Bank Kriterien mit und ohne GBA-Mutation, beziehungsweise
- Ausschluss der gleichen Kriterien bei asymptomatischen GBA-Mutationsträgern und gesunden Kontrollen.

Ausschlusskriterien waren:

- erfüllte Demenzkriterien nach ICD-10
- stattgefundenere zerebrale Ischämie oder zerebrale Blutung
- andere neurodegenerative Erkrankungen, die die Kommunikation, weitere Anforderungen der Studie und die eigenständige Einverständniserklärung einschränken.

Inhalt der Studie

Die umfangreiche Sammlung von Biomaterialien und sowohl motorischen als auch nicht-motorischen Symptomen wurde in allen messenden Zentren standardisiert, nach einem gemeinsamen Protokoll durchgeführt. Untersucht und dokumentiert wurden:

- Ein- u. Ausschlusskriterien
- Demographische Daten
- Ethnische Herkunft/Muttersprache

- Allgemeine Daten zu Bildung und Beruf
- Diagnosen, Diagnosekriterien IPS gemäß UKBB Kriterien(43, 44)
- Klinischer Phänotyp, Anamnese Motorik
- UPDRS III und IV zur Evaluation des Schweregrads der motorischen Symptome (45), die Einteilung des Krankheitsstadium erfolgt nach der modifizierten Hoehn & Yahr Skala(46)
- Aktuelle Medikation
- Familien Anamnese mit Schwerpunkt bezüglich Neurodegenerativen Erkrankungen
- Vitalparameter
- Probenahme von Biomaterial:
Blutentnahme (Serum und Plasma für metabolomische Analysen und genetische Analysen z.B. DNA-arrays und RNA-PCR),
Liquorpunktion (Neurodegenerationsparameter, Multiplex-Analyse für immunologische Parameter und Cytokine sowie Alpha Synuclein Oligomer Analyse)
Hautbiopsie (Fibroblasten Probenahme zur Erstellung von Stammzell-basierten neuronalen Modellen)
- Accelerometer- Messung der axialen Motorik (Thema dieser Arbeit) mit dem DynaPort Hybrid von McRoberts, NL. Mehr zu diesem Thema ab Punkt „Axiale Messung“
- Q-Motor Messung/ Feinmotorik zur Testung der distalen Motorik
- TMT A und B (Trail Making Test A und B) zur Einschätzung der kognitiven Flexibilität, des Arbeitsgedächtnisses und der exekutiv Funktionen (motorische Umsetzung, Handlungsplanung)(47). Vor allem der TMT B gibt eine verlässliche Auskunft über die Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Wurde die Aufgabe innerhalb von 300 Sekunden nicht erfüllt, wurde sie vom Untersucher beendet.

- Riechvermögen durch den Sniffin' Sticks®-Test. Zum Testzeitpunkt erkältete Probanden wurden von diesem Test ausgeschlossen
- Schellong Test zur Überprüfung der orthostatischen Regulation
- NMS-Q (Nonmotor Symptoms Questionnaire), ein Fragebogen, der auf die nicht-motorischen Symptome bei PD eingeht und diese erfasst(48)
- UMSARS Fragen 9-12 (Unified Multiple System Atrophie Rating Scale) zur Evaluierung von autonomen Funktionen (Fragen zu Orthostase, Blasen-, Darm- u. Sexual-Funktion) und Erkennen von MSA-typischen Symptomen(49)
- COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Scale), ein weiterer, sehr sensibler Test zur quantitativen Messung autonomer Störungen
- MoCA (Montreal Cognitive Assessment), zur Testung kognitiver Beeinträchtigung(50)
- BDI II (Beck-Depression-Inventar II). Der erreichte Score gibt Auskunft über das mögliche Vorliegen einer Depression(51)
- NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire), der NPI ist ein Fragebogen zur Evaluierung neuropsychiatrischer Störungen und wird von einer dem Probanden nahestehenden Person ausgefüllt

AXIALE MESSUNG

Voraussetzung und Vorbereitung

Für die Ausführung wird ein ebener Gang mit mindestens 23m Länge und durchgängig 1,5 m – 2m Breite, ohne Schwellen bzw. Hindernisse benötigt.

Mit Klebeband, dessen Farbe sich vom Boden gut abhob, wurden die benötigten Abstände wie in Abbildung 4 markiert.

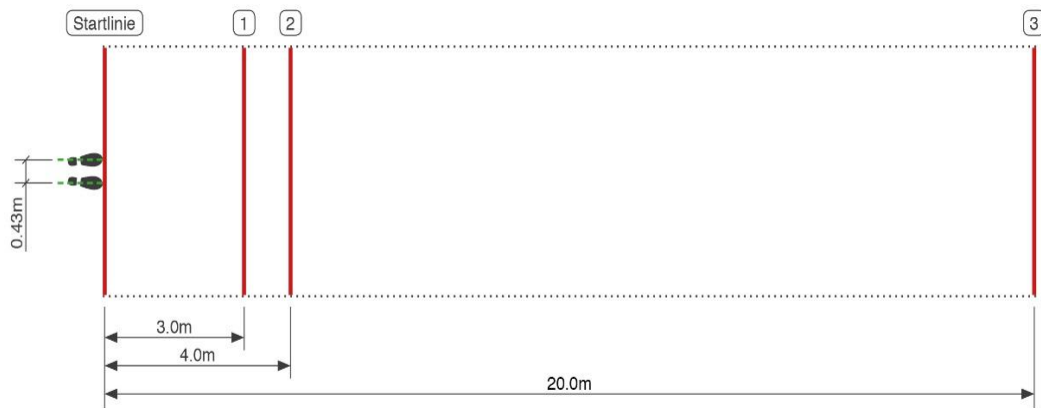


Abbildung 4 Aufsicht-Skizze der Linien-Abstände und Position des Stuhls, der Startposition des Probanden (hier links der Startlinie).

Beinabstand des Stuhls (43cm Innenkante/Innenkante) in längs Ausrichtung, hier grün gestrichelt (Siehe Abb.4).

Startlinie (0m), Linie 1 (3m), Linie 2 (4m) Linie 3 (20m) quer zum Gang, hier in Rot dargestellt (S. Abb.4).

Der DynaPort Hybrid ist ein Sensor, der objektiv und quantitativ Veränderungen in Gang und Haltung aufzeichnen kann.

Die verwendete Software Dyrector Move Test ist nur Windows kompatibel und muss vor der ersten Messung installiert werden.

Die SD-Karte wurde vor jeder Messung geleert. Der Sensor sollte vollständig geladen sein.

Das Programm Dyrector MT wurde geöffnet und die leere SD-Karte initialisiert, damit die Bewegungsdatei darauf gespeichert werden konnte. Die Bluetooth Verbindung wurde hergestellt, die SD-Karte in den Sensor eingelegt. Der Sensor wurde mit dem Gürtel am Rücken der Probanden auf Höhe der LWK 4/5 befestigt. Mit dem Maßband wurde der Abstand der Unterkante des Sensors zum Boden

gemessen und der Abstand des Trochanters zum Boden. Es wurde eine kurze Sturzanamnese erhoben. Erfragt wurden dabei Stürze innerhalb der letzten 2 Jahre („Ja“/„Nein“), Angst zu stürzen („Ja“/„Nein“) und ob sich die Probanden unsicherer als früher beim Gehen fühlten („Ja“/„Nein“). Wurde die Frage nach Stürzen innerhalb der letzten 2 Jahre mit „Ja“ beantwortet, so wurde pro Zeitraum (vor 0-6 Monaten; vor 6-12 Monaten; vor 12-18 Monaten; vor 18-24 Monaten) notiert warum und wie oft es zu Stürzen kam und welche Sturzfolgen daraus resultierten.

Material

Das benötigte Material wurde vor Beginn der Messung bereitgestellt, um einen zügigen Ablauf zu ermöglichen.

Tabelle 1 Benötigtes Material mit genauer Beschreibung

ANZAHL	MATERIAL	BESCHREIBUNG
1	Stuhl	43-46cm Sitzhöhe, keine Armlehnen
1	Laptop	Windows, Bluetooth, USB Slot
1	McRoberts Sensor	Mit Ladekabel
1	Gürtel	Mit Lasche für Sensor
1	Mikro SD-Karte	Adapter und evtl. SD-Kartenlesegerät
1	Fernbedienung	Mit Pointer
1	Stoppuhr	
2	Klemmbretter	
2	Kugelschreiber	Vorzugsweise blau
1	Maßband	>130 cm
1	Schaumstoffmatte	Airex Balance Pad®

Durchführung

Die sieben verschiedenen Übungen der Messung wurden den Probanden jeweils vor Beginn der einzelnen Übung erklärt. Alle Übungen begannen entweder im Stehen, mit den Füßen auf den markierten Linien mit 43cm Abstand, sodass die Fußspitze die

Startlinie nicht überschritt, oder im Sitzen, die Füße wie gehabt auf der Markierung und mit dem Rücken an der Stuhllehne angelehnt. Es wurde jeweils auf das Kommando „Los!“ die Übung sowie die Zeitmessung begonnen.

Folgende Übungen wurden durchgeführt:

1. Single Task im Stehen (kognitiv)
2. Single Task im Stehen (motorisch)
3. Timed „Up and Go“- Test (TUG)
4. Gleichgewichtstest mit Airex Balance Pad®
5. „Five-Chair-Rise“-Test (normales Tempo)
6. Dual Tasking
 - 6.1 Schnelles Gehen und zweiter motorischer Task
 - 6.2 Schnelles Gehen und kognitiver Task
7. „Short Physical Performance Battery“ (SPPB)
 - 7.1 10 Sekunden Stehen
 - 7.2 Vier Meter Gehen
 - 7.3 „Five-Chair-Rise“-Test schnelles Tempo

Ad 1. + Ad 2. Zu Beginn der axialen Messung wurden zwei Single Task Übungen im Stehen durchgeführt, ein kognitiver, ein motorischer. Der kognitive Task war im Stehen so schnell wie möglich zehn Mal in Siebener Schritten zu subtrahieren, die Anfangszahl war 172 ($172-7=165-7=158-7=151-7\dots=102$). War dies kognitiv nicht möglich, konnte auch auf das Subtrahieren in Dreier Schritten ausgewichen werden. Die benötigte Zeit für 10 Subtraktionen wurde mit der Stoppuhr gemessen, Dauer und eventuelle Fehler wurden notiert. Daraufhin bekam der Proband für den motorischen Task ein Klemmbrett und einen Kugelschreiber und sollte so schnell wie möglich Kreuze in 32 freie Kästchen setzen, bis alle belegt waren. Die benötigte Zeit wurde gemessen und notiert.

Ad 3. Die erste Bewegungsübung war der Timed „Up and Go“-Test (TUG), der Proband begann im Sitzen mit dem Rücken an der Stuhllehne, mit den Füßen auf den Markierungen. Es folgten drei Durchgänge, in denen der Proband in einem für ihn angenehmen Tempo zu der 3m entfernten Linie gehen, dort umdrehen und sich nach Erreichen der Startlinie wieder in die sitzende Ausgangsposition einfinden sollte. Der erste Vorgang erfolgte ohne Vorgaben, der zweite Durchgang sollte mit dem rechten Bein begonnen werden und es sollte bei Erreichen der Linie nach rechts gedreht werden (Kurve im Uhrzeigersinn), der dritte Durchgang sollte mit dem linken Bein begonnen werden und es sollte nach links (gegen den Uhrzeigersinn) gedreht werden. Die Zeiten der einzelnen Durchgänge wurden jeweils gemessen und notiert.

Ad 4. Als nächste Übung folgte ein Gleichgewichtstest, bei dem der Proband sich zunächst im Semitandemstand (Füße <5 cm Abstand) auf das Airex Balance Pad® stellen, die Augen schließen und diese Position für 30 Sekunden halten sollte. Die nächsten 30 Sekunden sollte auf dem Pad im Semitandemstand mit geöffneten Augen das Gleichgewicht gehalten werden. Danach wurden beide Übungen ohne das Pad auf normalem Untergrund wiederholt. Die Arme durften zum Ausbalancieren bewegt werden. Konnte der Proband die Übung nicht im engen Semitandemstand halten, durfte er die Füße versetzt >5cm auseinanderstellen. War auch dies nicht möglich durfte der Proband die Übung in geschlossenem Stand versuchen. Die letzte Möglichkeit war die Übung in offenem Stand zu stehen. Der Gewählte Schwierigkeitsgrad wurde notiert.

Ad 5. Es folgte der „Five-Chair-Rise“-Test. Der Proband begann im Sitzen, die Arme vor der Brust überkreuzt und stand fünf Mal hintereinander in einem für ihn angenehmen Tempo vom Stuhl in

den geraden Stand auf und setzte sich direkt wieder hin. Die Füße sollten dabei die Markierungen nicht verlassen. Die benötigte Zeit wurde gemessen und notiert.

Ad 6. Die Übung begann der Proband im Stehen auf der Startposition. Er bekam ein Klemmbrett mit Stift und sollte dieses mit beiden Händen festhalten, während er in schnellem Geh Tempo zur 20m Linie lief. Dort angekommen sollte er in Laufrichtung stehen bleiben, die Messung und Zeit wurden gestoppt und notiert. Daraufhin sollte der Proband sich umdrehen und wieder auf Kommando in normalem Geh Tempo die Strecke zurücklaufen und auf der Startposition anhalten. Die benötigte Zeit wurde notiert. Als nächstes sollte der Proband den Stift in die Hand nehmen und während er in schnellem Geh Tempo zur 20m Linie lief so viele Kreuzchen wie möglich in die leeren Kästchen auf das Blatt auf dem Klemmbrett zeichnen (6.1). Die benötigte Zeit und die Anzahl der Kästchen wurden notiert. Auf dem Weg von der 20m Linie zurück zur Startlinie sollte der Proband das Klemmbrett wieder mit beiden Händen festhalten und bei schnellem Geh Tempo so oft wie möglich in Siebener Schritten subtrahieren, die Anfangszahl war 401 (6.2). Die benötigte Zeit, die Anzahl an Subtraktionen und eventuelle Fehler wurden notiert.

Ad 7. Als letzte Übung folgte die „Short Physical Performance Battery“ (SPPB), die aus 3 Unterübungen besteht. Die erste Übung war ein Gleichgewichtstest (7.1), bei dem der Proband erst 10 Sekunden in geschlossenem Stand stehen sollte, dann 10 Sekunden im Semitandemstand und zuletzt 10 Sekunden im Tandemstand. Die Übung wurde auf ebenem, festem Boden durchgeführt, die Augen waren geöffnet. Schaffte der Proband es die 10 Sekunden in der vorgegebenen Haltung zu stehen wurden

Punkte vergeben, wurde der Stand vorher abgebrochen, keine Punkte (siehe Tabelle 2).

Die zweite Übung war von der Startposition im Stehen zu starten und in normalem Geh Tempo die 4m Strecke zu gehen, ohne bei der Markierung abzubremesen (7.2). Die Zeit wurde gestoppt, wenn der Proband die 4m Linie erreicht hatte. Diese Übung wurde zweimal durchgeführt, der bessere Durchgang gewertet.

Die dritte Übung der SPPB war der bereits oben erklärte „Five-Chair-Rise“-Test, doch dieses Mal sollte der Proband die Übung so schnell wie möglich durchführen (7.3). Die benötigte Zeit wurde notiert.

Tabelle 2 Übersicht Wertungstabelle SPPB; Übernommen aus SOP Axiale Messung MiGAP (SOP-KA-26_V01; Stand 22.12.2014). Punkte [Stück]; Gleichgewichtstestung [Sekunden]; 4m Gehen [Sekunden]; 5-Chair-Rise-Test [Sekunden]; n.d. = nicht durchführbar

Punkte	Gleichgewichtstestung			4m Gehen	5-Chair-Rise-Test
	Geschlossener Stand	Semitandem Stand	Tandem Stand		
0	< 10	< 10	0-2	>60	n.d.
1	10	10	3-9	>8,7	≥16,7
2	-		≥10	6,21-8,7	13,7-16,69
3	-			4,82 -6,2	11,2-13,69
4	-			≤4,82	≤11,19

DUAL TASKING

Bezüglich des Dual Tasking wurden in dieser Arbeit mehrere Aspekte begutachtet. Zum einen wie sich die Gehgeschwindigkeit unter dem zusätzlichen Task verändert, zum anderen wie sich der zusätzliche motorische bzw. kognitive Task im Gehen im Vergleich zum vorher gemachten Single Task im Stehen verändert.

FORMEL DUAL TASKING COSTS

Die Dual Tasking Costs wurden mit der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{(ST - DT)}{ST} \times 100$$

ST= Single Task [Sekunden]; DT= Dual Task [Sekunden]

Die Formel wurde genutzt, um die prozentuale Veränderung der Gehgeschwindigkeit in der Dual Tasking Leistung im Vergleich zur Single Tasking Leistung „20 Meter Gehen“ zu erfassen.

STATISTIK

Diese Arbeit baut auf den gemessenen Daten von 73 Probanden des messenden Zentrums Tübingen auf, die Daten wurden mit SPSS (IBM SPSS Statistics 23) ausgewertet.

Von den 73 Probanden sind 38 Parkinson Patienten (davon 20 mit einer GBA Mutation), und 35 Gesunde (davon 13 mit einer GBA Mutation).

Kohortenverteilung

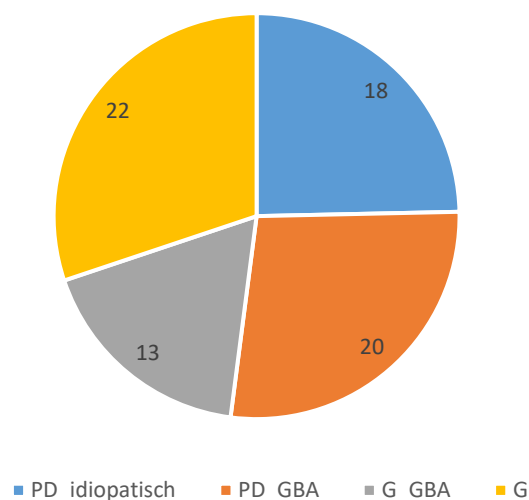


Abbildung 5 Aufteilung der Kohorten mit Kohortenverteilung

Es wurden jeweils die demographischen und klinischen Daten der symptomatischen Kohorten PD_idiopathisch und PD_GBA mit den gesunden Kontrollen G verglichen, um die parkinsonspezifischen Effekte beschreiben zu können. Ebenso wurden die beiden symptomatischen Kohorten untereinander verglichen, um Aussagen über den mutationsspezifischen Effekt zu treffen.

Für den Vergleich ≥ 2 Kohorten wurde bei binärer Zielgröße der Chi²-Test, bei quantitativer Zielgröße der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Der Vergleich zweier Kohorten erfolgte durch den U-Test von Mann & Whitney.

Im nächsten Schritt wurden die demographischen und klinischen Daten der gesunden Kontrollen G mit den gesunden Mutationsträgern G_GBA verglichen, um Aussagen über den möglichen mutationsspezifischen Effekt ohne Parkinsoneffekt treffen zu können. Aufgrund der signifikanten demographischen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten, wurde die Kohorte der G_GBA nach potenziellen Confoundern (Alter und Geschlecht) mit Probanden der Kohorte G gematcht, sodass beide Kohorten nun 13 Probanden enthielten.

Die Ergebnisse der statistischen Analysen wurden bei einem Signifikanzniveau (=p-Wert) von $\leq 5\%$ als signifikant gewertet. Weitere Grenzen wurden als 1% und 0,1% definiert und jeweils mit *($p \leq 0,05$), **($p \leq 0,01$) und ***($P \leq 0,001$) gekennzeichnet. Das Signifikanzniveau wurde vor der Durchführung der Analyse festgelegt.

Ergebnisse

In diesem Kapitel wird erst auf die symptomatischen Kohorten (PD_idiopathisch und PD_GBA) im Vergleich zur Kontrollgruppe (G) eingegangen, danach werden die asymptomatischen Mutationsträger (G_GBA) mit der Kontrollgruppe (G) verglichen.

PD_IDIOPATHISCH, PD_GBA UND G DESKRIPTIVE STATISTIK

Das mittlere Alter der Kohorte PD_idiopathisch ist 62,77 Jahre, das der PD_GBA 60,8 Jahre ($p=0,65$), die Kontrollgruppe ist im Schnitt mit 65,45 Jahren nur wenig älter ($p=0,241$). Die Probanden der Kohorte PD_GBA erkrankte im Schnitt drei Jahre früher als die Erkrankten ohne Mutation ($p=0,349$). Auch die Krankheitsdauer war zwischen den symptomatischen Kohorten mit im Schnitt 9 und 10,2 Jahren ($p=0,692$) unwesentlich unterschiedlich. Auf eine Anpassung zwischen den Kohorten durch Kovariaten konnte also verzichtet werden.

Tabelle 34 Übersicht der Demographie der symptomatischen Kohorten und gesunden Kontrollen

	PD_IDIOPA- THISCH MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	PD_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ
AGE	62,72 (61,5) (50-74)	60,8 (60,5) (41-76)	$P=0,650$	65,455 (65,0) (54-76)	$P=0,241$
AGE AT ONSET	53,722 52,0 (41-64)	50,600 50,5 (28-70)	$P=0,349$	-	-
DISEASE DURA- TION [YEARS]	9 (9,5) (3-14)	10,2 (9,5) (3-29)	$P=0,692$	-	-

Motorik anhand UPDRS

Die Motorik der Probanden wurde durch den Motorik-Teil (III) der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) beurteilt (für absolute Zahlen wird auf Tabelle 4 verwiesen). Die Kontrollgruppe G hatte im Vergleich zu den beiden Kohorten mit PD signifikant niedrigere Werte ($P \leq 0,0001$), die PD_idiopatisch Kohorte wiederum einen signifikant niedrigeren Wert als die PD_GBA Kohorte ($p=0,02$).

Ein Drittel der PD_idiopatisch Probanden und knapp zwei Drittel der PD_GBA Probanden präsentierten mit posturaler Instabilität, im Vergleich zu nur einer Person aus der Kontrollgruppe G einen signifikant hohen Anteil ($P \leq 0,0001$). Neben der posturalen Instabilität erzielten die PD_GBA Probanden auch signifikant schlechtere (höhere) UPDRS Werte in den Kategorien Rigor ($p=0,011$) und Bradykinese ($p=0,001$), als die Parkinson Kohorte ohne Mutation. Der Tremor Wert ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten mit PD erkennen ($p=0,90$).

Alle Probanden mit Parkinson hatten einen H&Y Schweregrad von mindestens 2 bis maximal 4. Die PD_idiopatisch Kohorte wurde im Schnitt mit $H\&Y=2,31$ nur wenige Zehntel geringer eingestuft als die PD_GBA Kohorte mit $H\&Y=2,6$ ($p=0,067$). Die eingenommene Levodopa Dosis (LED) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden PD Kohorten ($p=0,619$).

Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand TMT

Der TMT A und B zeigte eine signifikant bessere Leistung der Kontrollgruppe G im TMT A gegenüber den beiden Kohorten mit PD ($p=0,004$), sowie eine signifikant bessere Leistung der PD_idiopatisch gegenüber der PD_GBA ($p=0,027$) im TMT A. Auch im TMT B löste die Kohorte G die Aufgabe mit im Schnitt 77,04 Sek. am schnellsten ($p=0,054$), während die PD_GBA Kohorte fast doppelt so lang benötigte (141,16 Sek.). S. Tabelle 4.

Kognition anhand MoCA

Die Kognition, beurteilt durch den MoCA Test, war bei allen 3 Kohorten nicht signifikant verschieden ($p=0,058$), obwohl die Kontrollgruppe im Schnitt 2-3 Punkte mehr erzielte als die PD_idiopathisch bzw. PD_GBA Kohorte.

Tabelle 4 Übersicht klinischer Daten; Motorische und Kognitive Einteilung der PD Kohorten und gesunden Kontrollen.

	PD_I MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	PD_GBA MITTEL- WERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ	G MITTEL- WERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ
UPDRS III GESAMT	34,611 (37,5) (13-53)	48 (49,5) (28-70)	*P=0,02	3,864 (2,0) (0-21)	***P≤0,0001
POSTURALE INSTABILITÄT	0,33	0,65	P=0,052	0,0455	***p≤0,0001
RIGOR GESAMT	5,28 (5,0) (1-10)	7,6 (6,5) (4-12)	*P=0,011	0,55 (0,0) (0-4)	***P≤0,0001
BRADYKINESE GESAMT	17,1 (17,0) (3-28)	23,95 (26,0) (10-33)	***P=0,001	2,23 (1,5) (0-13)	***P≤0,0001
TREMOR GESAMT	4,4 (3,0) (0-18)	3,9 (3,0) (0-10)	P=0,90	0,59 (0,0) (0-5)	***P≤0,0001
H&Y	2,31 (2,0) (2-4)	2,6 (2,75) (2-4)	P=0,067	0 (0) (0)	***P≤0,0001
LED	729,17 (652,64) (205- 1448,13)	778,28 (722,25) (255,5- 1614)	P=0,619	-	-
TMT A [SEK]	45,5 (38,25) (21-122,9)	72,06 (50,53) (23-270)	*P=0,027	36,47 (32,55) (21,65- 62,7)	**P=0,004
TMT B [SEK]	110,124 (103,9) (45-300)	141,16 (88,0) (43,98- 300)	P=0,904	77,04 (75,4) (27,01- 123,4)	P=0,054
TMT B-A [SEK]	64,63 (61,0) (24-183,21)	80,92 (45,9) (15-238)	P=0,718	40,57 (32,7) (2,46- 80,7)	P=0,07
MOCA GESAMT	26,5 28,0 (16-30)	25,05 26,5 (16-30)	P=0,519	28,318 28,5 (26-30)	P=0,058

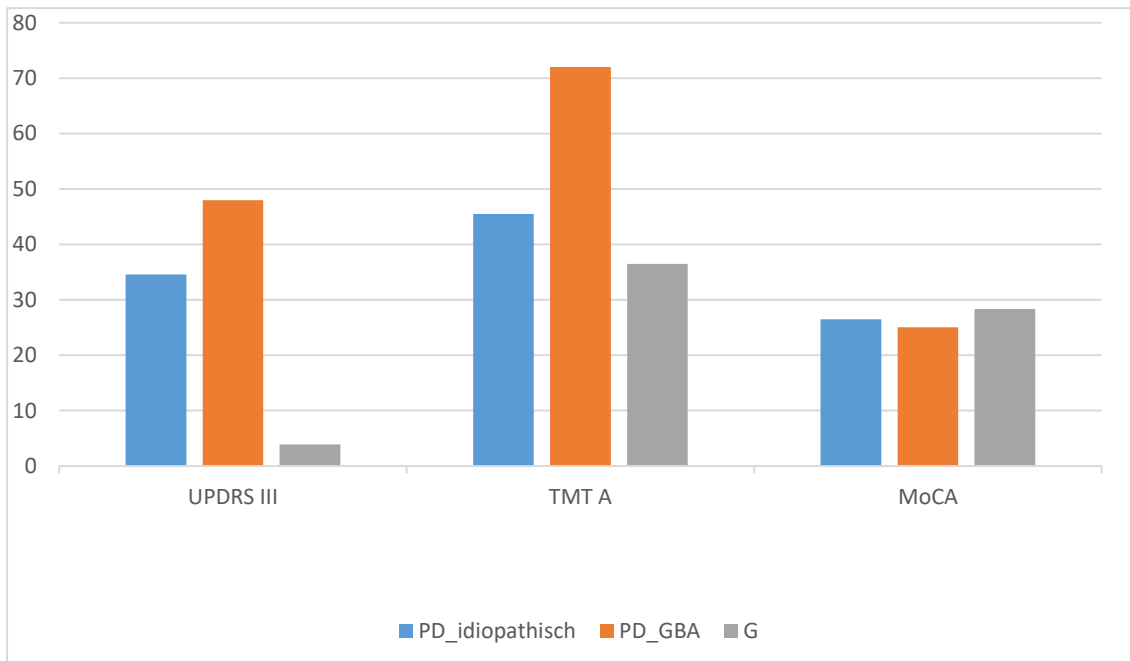


Abbildung 6 Motorik anhand UPDRS, Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand TMT A [SEK] und Kognition anhand MoCA der PD-Kohorten und gesunden Kontrollen G. Dargestellt ist der Mittelwert.

Single Tasking

Dauer Gehen

Die Durchschnittszeiten der Kohorten unterschieden sich im Single Task „20m schnelles Gehen“ signifikant voneinander. Die Kontrollgruppe G war mit im Schnitt 13,21 Sekunden signifikant schneller als die Kohorten mit PD ($p=0,001$), wobei die Signifikanz durch die deutlich längere Zeit der PD-GBA Kohorte bedingt war. Die PD_idiopathisch Kohorte mit im Schnitt 14,09 Sekunden war nämlich signifikant schneller, als die PD Kohorte mit GBA Mutation, 20m in schnellem Tempo zu gehen ($p=0,007$).

Tabelle 5 Gehgeschwindigkeit Single Task (ST) PD Kohorten und gesunde Kontrollen

	PD_I MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	PD_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ
ST SCHNELLES GEHEN 20M [SEK]	14,09 (13,3) (8,07-21,25)	17,26 (15,7) (11,08-30,19)	**P=0,007	13,21 (13,3) (11-16,97)	***P=0,001

Motorische Leistung

Im motorischen Single Task „Kreuzchen setzen“ war die gesunde Kontrollkohorte signifikant schneller als die beiden Kohorten mit PD ($p \leq 0,0001$). Die Probanden benötigten im Schnitt 21,49 Sekunden für 32 Kreuzchen (0,67Sek/Kreuzchen). Die PD_idiopathisch Kohorte war mit 0,87s/Kreuzchen auch signifikant schneller als die PD_GBA Kohorte mit 1,13s/Kreuzchen ($p=0,012$).

Tabelle 6 Motorischer Single Task der PD Kohorten und gesunden Kontrollen

	PD_I MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	PD_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ
MOT. ST IM STEHEN [SEK]	27,79 (23,2) (17,25- 94,8)	36,21 (31,6) (17,83- 131,87)	*P=0,012	21,49 (20,1) (16,15-40,28)	*** $p \leq 0,0001$
ST ZEIT/ KREUZCHEN [SEK]	0,87 (0,73) (0,54-2,96)	1,13 (0,99) (0,56-4,12)	*P=0,012	0,67 (0,63) (0,5-1,26)	*** $p \leq 0,0001$

Kognitive Leistung

Die Kognitive Single Task Leistung, gemessen an wiederholtem Subtrahieren von 7, unterschied sich signifikant zwischen den PD Kohorten und der Kontrollgruppe G ($p=0,005$), nicht jedoch zwischen den beiden an PD erkrankten Kohorten ($p=0,335$). Die Kontrollkohorte benötigte im

Durchschnitt nur 2,19 Sekunden pro Subtraktion, die PD_idiopathisch Kohorte 3,97s und die PD_GBA mit 4,92 Sekunden im Schnitt mehr als doppelt so lang wie die Kontrollkohorte ($p=0,005$). In allen drei Kohorten gab es Probanden, die fehlerfrei fortlaufend 7 subtrahieren konnten, in der Kohorte PD_idiopathisch und der Kontrollkohorte G wurden maximal 3 Fehler gemacht, in der Kohorte PD_GBA bis zu 7 Fehlern. Insgesamt unterschieden sich die Gruppen bei diesem Single Task jedoch nicht signifikant in der Fehleranfälligkeit ($p=0,345$).

Tabelle 7 Kognitiver Single Task der PD Kohorten und gesunden Kontrollen

	PD_I MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	PD_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ
KOGN. ST IM STEHEN [SEK]	39,7 (28,2) (13,2-199,54)	49,19 (38,3) (13,51-154)	$P=0,335$	21,91 (19,6) (10,40- 43,66)	* $P=0,005$
ZEIT PRO SUBTRAKTION ST [SEK]	3,97 (2,8) (1,32-19,95)	4,92 (3,8) (1,35-15,4)	$P=0,335$	2,19 (1,9) (1,04-4,37)	* $P=0,005$
KOGN. ST IM STEHEN [FEHLER]	0,89 (1) (0-3)	1,39 (0) (0-7)	$P=0,946$	0,55 (0) (0-3)	$P=0,345$

Dual Tasking

Sowohl beim motorisch-motorischen als auch beim kognitiv-motorischen Dual Tasking liefen alle Kohorten die 20m Strecke im Mittel langsamer als beim Single Tasking ohne zusätzliche Aufgabe. Bei der motorisch-motorischen Dual Tasking Aufgabe „schnelles Gehen und Kreuzchen machen“ ging die Kontrollkohorte G mit im Schnitt 14,79 Sekunden signifikant schneller als die beiden PD Kohorten ($p \leq 0,0001$). Die PD_idiopathisch Kohorte ging wiederum signifikant schneller als die PD_GBA Kohorte ($p=0,023$). Auch bei der kognitiv-

motorischen Dual Tasking Aufgabe „schnelles Gehen und Rechnen“ war die Kontrollkohorte G signifikant schneller als die beiden anderen Kohorten ($p \leq 0,0001$). Die PD_idiopathisch Kohorte war tendenziell schneller als die PD_GBA Kohorte ($p = 0,059$).

Tabelle 8 Gehgeschwindigkeit unter Dual Tasking Bedingung im Vergleich zu Single Tasking der PD Kohorten und gesunden Kontrollen

	PD_I MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	PD_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ
DT 20M SCHNELLES GEHEN + KREUZEN [SEK]	18,0 (15,9) (12,29- 36,16)	21,93 (18,5) (14,22- 51,41)	*P=0,023	14,79 (14,3) (12,40-18,60)	***p≤0,0001
DT 20M SCHNELLES GEHEN + RECHNEN [SEK]	19,99 (17,5) (12,83- 52,9)	21,63 (21,4) (12,23- 36,81)	P=0,059	15,02 (14,4) (11,53-20,70)	***p≤0,0001
ST SCHNELLES GEHEN 20M [SEK]	14,09 (13,3) (8,07- 21,25)	17,26 (15,7) (11,08- 30,19)	**P=0,007	13,21 (13,3) (11-16,97)	***P=0,001

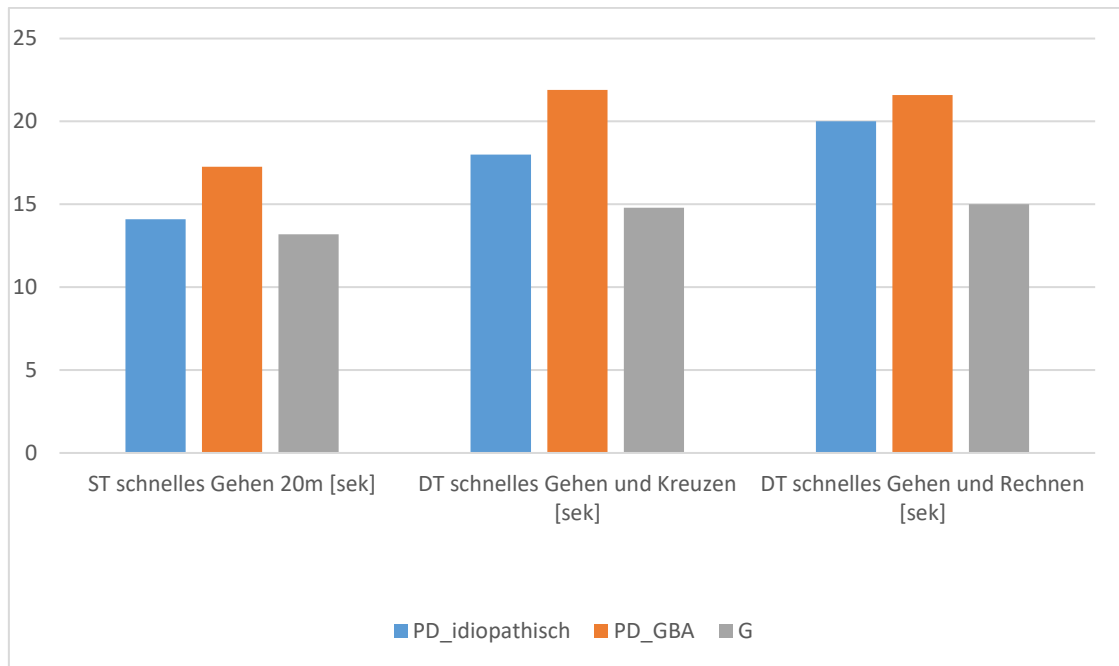


Abbildung 7 Dauer 20m Gehen unter Dual Tasking und Single Tasking Bedingung der PD Kohorten und gesunden Kontrollen. Abgebildet ist der Mittelwert.

Motorische Leistung

Auch die motorische Leistung ließ beim Dual Tasking durch alle Kohorten hinweg nach. Es wurde mehr Zeit pro gesetztes Kreuzchen benötigt. Die Kontrollkohorte G machte im Schnitt signifikant mehr Kreuzchen beim Gehen ($p=0,033$) und war signifikant schneller im Kreuzchen machen als die beiden PD Kohorten ($p\leq 0,0001$). Während die PD_idiopathisch Kohorte im Kreuzchen setzen beim Single Tasking noch signifikant schneller war als die PD_GBA Kohorte, war im Dual Tasking keine signifikant unterschiedliche Kreuzgeschwindigkeit mehr nachweisbar.

Tabelle 9 Zweite motorische Fähigkeit unter Dual Tasking Bedingung (DT) der PD Kohorten und gesunden Kontrollen im Vergleich zu Single Task (ST)

	PD_I MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	PD_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ
ANZAHL KREUZ- CHEN DT	18,06 (17,5) (13-26)	17,95 (16,5) (0-35)	P=0,628	20,91 (21) (12-27)	* p=0,033
DT ZEIT/ KREUZ- CHEN [SEK]	1,0 (0,93) (0,64-1,81)	1,24 (1,02) (0,75-2,36)	P=0,089	0,74 (0,69) (0,47-1,5)	***p≤0,0001
ST ZEIT/ KREUZ- CHEN [SEK]	0,87 (0,73) (0,54-2,96)	1,13 (0,99) (0,56-4,12)	*P=0,012	0,67 (0,63) (0,5-1,26)	***p≤0,0001

Kognitive Leistung

Die kognitive Leistung nahm bei allen Kohorten im Durchschnitt bei der Dual Tasking Aufgabe im Vergleich zur Single Tasking Aufgabe ab. Nicht nur die Zeit pro Subtraktion wurde länger, es wurden auch mehr Fehler gemacht. Während die PD_idiopathisch Kohorte und die Kontrollkohorte G im Dual Task nur wenige zehntel Sekunden länger pro Subtraktion brauchten als im Single Task, benötigte die PD_GBA Kohorte im Schnitt fast 3 Sekunden länger. Auch hier war die Kontrollkohorte G signifikant schneller im Subtrahieren als die beiden PD Kohorten (p=0,002), die beiden PD Kohorten untereinander jedoch nicht signifikant verschieden (p=0,236).

Tabelle 10 Kognitive Fähigkeit unter Dual Tasking Bedingung (DT) der PD Kohorten und gesunden Kontrollen mit Vergleich zu Single Task Bedingung (ST)

	PD_I MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	PD_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ
DT ANZAHL SUBTRAKTIONEN	5,56 (5,0) (0-12)	3,95 (2,0) (0-11)	P=0,097	6,86 (7,0) (4-11)	*P=0,015
DT ZEIT/ SUBTRAKTION [SEK]	4,4 (3,29) (1,5-10,58)	7,69 (4,85) (1,22-22,0)	P=0,236	2,5 (2,1) (1,48-4,94)	**P=0,002
ST ZEIT/ SUBTRAKTION [SEK]	3,97 (2,8) (1,32-19,9)	4,92 (3,8) (1,35-15,4)	P=0,335	2,19 (1,9) (1,04-4,37)	**P=0,005
DT FEHLER/ SUBTRAKTION	0,22 (0,08) (0,0-1,0)	0,43 (0,14) (0,0-1,0)	P=0,321	0,12 (0,0) (0,0-0,8)	P=0,207
ST FEHLER/ SUBTRAKTION	0,09 (0,1) (0,0-0,3)	0,14 (0,0) (0,0-0,7)	P=0,946	0,06 (0,0) (0,0-0,3)	P=0,345

Dual Tasking Costs

Die Dual Tasking Costs beim motorisch-motorischen Dual Task „schnelles gehen und Kreuzchen machen“ waren weder zwischen den beiden Kohorten mit PD ($p=0,619$), noch zwischen der Kontrollkohorte G und den beiden PD Kohorten signifikant ($p=0,062$). Die PD_idiopathisch Kohorte hatte prozentual die größten Veränderungen vorzuweisen. In der PD_GBA Kohorte und der Kontrollkohorte haben sich jeweils zwei Probanden in der Dual Tasking Dauer verbessert, sind also trotz zweitem motorischen Task schneller gegangen als ohne. In der PD_idiopathisch Kohorte gelang dies keinem der Probanden.

Die Dual Tasking Costs beim kognitiv-motorischen Task waren zwischen den beiden PD Kohorten nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,646$). Die Kontrollkohorte G hatte im

Vergleich zu den beiden PD Kohorten jedoch einen signifikant geringeren Unterschied zum Single Tasking. Die Kontrollkohorte war die einzige Kohorte, in der zwei Probanden in der Dual Tasking Situation schneller liefen als unter Single Tasking Umständen.

Tabelle 5 Dual Tasking Costs (DTC) der PD-Kohorten und gesunden Kontrollen in motorischem und kognitivem DT

	PD_I MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	PD_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFI- KANZ
DTC GEHEN + KREUZEN	-27,13 (-17,3) (-80,17- (-1,63))	-25,28 (-17,7) (-70,29-0,74)	P=0,619	-12,41 (-9,6) (-50,0-1,97)	P=0,062
DTC GEHEN + RECHNEN	-41,16 (-30,3) (-163,58- (-8,6))	-29,16 (-22,3) (-85,21- (-4,6))	P=0,646	-13,85 (-11,7) (-66,94- 11,72)	*P=0,007

G_GBA UND G DESKRIPTIVE STATISTIK

In diesem Kapitel werden die beiden Kohorten ohne Parkinson Erkrankung verglichen. Die Kontrollgruppe G war im Schnitt 60,77 Jahre alt, die asymptomatischen Mutationsträger 54,46 Jahre ($p=0,111$). Beide Kohorten bestanden aus je 13 Probanden, davon 5 bzw. 7 weiblich ($p=0,431$), siehe Tabelle .

Tabelle 12 Demographie der asymptomatischen Mutationsträger G_GBA und gesunden Kontrollen G

	G_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFIKANZ
PROBANDEN *DAVON WEIBLICH	13 *7	13 *5	P=0,431
ALTER	54,462 (54,0) (37-72)	60,769 (61,0) (54-67)	P=0,111

Motorik anhand UPDRS

Motorisch unterschieden sich die beiden Kohorten zu Gunsten der G_GBA Kohorte, die einen signifikant geringeren Score im UPDRS erreichte ($p=0,02$). Die posturale Instabilität ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten ($p=0,317$).

Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand TMT

Obwohl die G_GBA Kohorte im TMT A im Durchschnitt eine gute Sekunde schneller war, im TMT B jedoch im Durchschnitt 5 Sekunden langsamer war, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (TMT A: $p=0,939$; TMT B: $p=0,663$). Auch die TMT Differenz B-A erlangte kein Signifikanzniveau ($p=0,343$).

Kognition anhand MoCA

Die mit Hilfe des MoCA-Tests festgehaltene Kognition unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Kohorten ($p=0,125$).

Tabelle 13 Übersicht Verarbeitungsgeschwindigkeit und Kognition der gesunden Mutationsträger G_GBA und gesunden Kontrollen G

	G_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFIKANZ
TMT A [SEK]	30,75 (29,66) (16,4-50,0)	32,0 (27,41) (21,65-62,7)	P=0,939
TMT B [SEK]	74,13 (63,98) (44,63-145)	69,31 (59,75) (27,01-123,35)	P=0,663
TMT B-A [SEK]	43,38 (38,56) (21,0-95,0)	37,30 (31,6) (2,46-75,3)	P=0,343
MOCA GESAMT	27,385 (27,0) (21-30)	28,69 (29,0) (27-30)	P=0,125

Single Tasking

Dauer

Die G_GBA und G Kohorte liefen die 20m in schnellem Tempo im Durchschnitt fast gleich schnell, die gesunden Mutationsträger waren im Durchschnitt minimal schneller ($p=0,7$). Für genaue Aufstellung, siehe Tabelle 6.

Motorische Leistung

Der motorische Single Task im Stehen war bei beiden Kohorten im Mittelwert, sowie im Median sehr ähnlich, es waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen ($p=0,980$). Pro Kreuzchen wurde in beiden Kohorten ca. 0,6 Sekunden benötigt.

Kognitive Leistung

Den kognitiven Single Task im Stehen löste die Kohorte G deutlich schneller (Tabelle 6), die Probanden benötigten im Mittel nur 2,24 Sek/Subtraktion und damit 10 Sekunden weniger als die G_GBA Kohorte (3,19 Sek/Subtraktion). Auch der Median unterscheidet sich um fast 10 Punkte, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,077$). In den beiden Kohorten wurden maximal 2 Fehler gemacht, die Fehleranfälligkeit unterschied sich nicht signifikant ($p=0,883$).

Tabelle 6 Single Tasking (ST) der gesunden Mutationsträger G_GBA und gesunden Kontrollen G

	G_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFIKANZ
SCHNELLES GEHEN 20M [SEK]	13,159 (12,8) (10,78-16,89)	13,384 (13,3) (11-16,97)	P=0,700
MOT. SINGLE TASK IM STEHEN [SEK]	20,675 (19,8) (14,17-27,34)	21,483 (19,3) (16,15-40,28)	P=0,980
ST ZEIT/KREUZCHEN [SEK]	0,65 (0,62) (0,44-0,85)	0,67 (0,6) (0,5-1,26)	P=0,980
KOGN. SINGLE TASK IM STEHEN [SEK]	31,86 (29,2) (15,57-54,50)	22,427 (19,7) (17,50-43,66)	P=0,077
ST ZEIT/SUBTRAKTION [SEK]	3,19 (2,92) (1,56-5,45)	2,24 (1,97) (1,75-4,37)	P=0,077
KOGN. SINGLE TASK IM STEHEN [FEHLER]	0,615 (0) (0-2)	0,538 (0) (0-2)	P=0,883

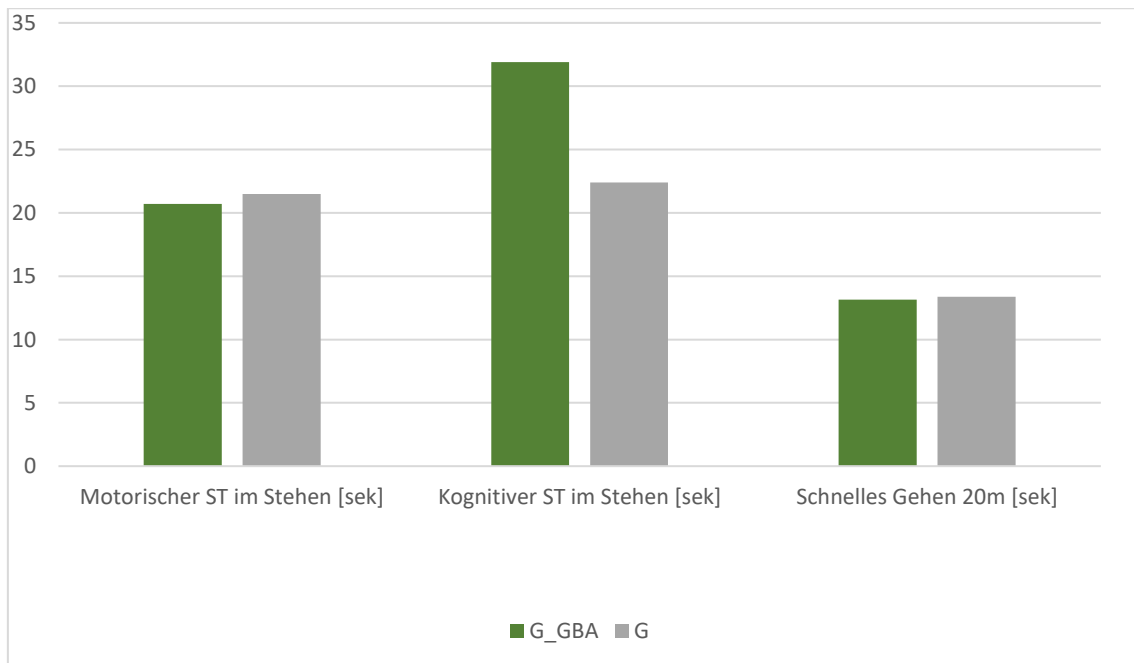


Abbildung 8 Zeit [Sekunden] motorischer und kognitiver Single Task (ST) und 20m schnelles Gehen der gesunden Mutationsträger und gesunden Kontrollen. Abbildung des Mittelwertes

Dual Tasking

Dauer

Bei der motorisch-motorischen Dual Tasking Aufgabe „Kreuzchen machen und 20m schnelles Gehen“ waren wie bereits beim Single Task „schnelles Gehen 20m“ die asymptomatischen Mutationsträger G_GBA minimal - jedoch nicht signifikant ($p=0,317$) - schneller. Die Kontrollkohorte G machte jedoch im Schnitt ca. 1-2 Kreuzchen mehr ($p=0,245$). Bei der kognitiv-motorischen Dual Tasking Aufgabe war die G Kohorte erstmals schneller als die G_GBA Kohorte, allerdings auch nur wenige zehntel Sekunden ($p=0,343$).

Motorische Leistung

Die Zeit, die für ein Kreuzchen benötigt wurde, unterschied sich weder zwischen den beiden Kohorten (G_GBA: 0,76 Sek; G:0,74 Sek), noch zwischen Single Tasking und Dual Tasking signifikant ($p=0,939$).

Kognitive Leistung

Die kognitive Leistung nahm beim Dual Tasking bei beiden Kohorten im Vergleich zum Single Tasking nur um wenige zehntel Sekunden ab. Die G Kohorte war im kognitiv-motorischen Dual Tasking nicht nur schneller unterwegs, sondern konnte im Schnitt auch signifikant schneller rückwärts rechnen und schaffte somit mehr Subtraktionen ($*p=0,004$). Die G_GBA Kohorte lief und rechnete nicht nur langsamer, sie baute auch mehr Fehler in die Rechnungen ein ($p=0,497$). In der G_GBA Kohorte schaffte ein Proband keine Subtraktion, in der G Kohorte schafften alle Probanden mindestens 4 Subtraktionen.

Tabelle 7 Dual Tasking (DT): Gehgeschwindigkeit [Sekunden], kognitive und motorische Fähigkeit der gesunden Mutationsträger G_GBA und gesunden Kontrollen G im Vergleich zu Single Tasking (ST)

	G_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFIKANZ
DT SCHNELLES GEHEN 20M + KREUZEN [SEK]	13,749 (13,7) (10,71-16,75)	14,51 (14,2) (12,4-18,03)	P=0,317
DT SCHNELLES GEHEN 20M + RECHNEN [SEK]	15,52 (14,4) (11,55-23,22)	14,298 (13,9) (11,53-19,77)	P=0,343
SCHNELLES GEHEN 20M [SEK]	13,159 (12,8) (10,78-16,89)	13,384 (13,3) (11-16,97)	P=0,700
DT ANZAHL KREUZCHEN	19 (18) (13-26)	20,462 (21) (12-27)	P=0,245
DT ZEIT/KREUZCHEN [SEK]	0,76 (0,64) (0,5-1,16)	0,74 (0,7) (0,47-1,5)	P=0,939
ST ZEIT/KREUZCHEN [SEK]	0,65 (0,62) (0,44-0,85)	0,67 (0,6) (0,5-1,26)	P=0,980
DT ANZAHL SUBTRAKTIONEN	4,231 (4) (0-7)	6,308 (6) (4-9)	*P=0,004
DT ZEIT/SUBTRAKTION [SEK]	3,56 (3,21) (2,6-5,81)	2,42 (2,03) (1,48-4,94)	*P=0,004
ST ZEIT/SUBTRAKTION [SEK]	3,19 (2,92) (1,56-5,45)	2,24 (1,97) (1,75-4,37)	P=0,077
DT ANZAHL FEHLER	0,769 (1) (0-2)	0,692 (0) (0-4)	P=0,497

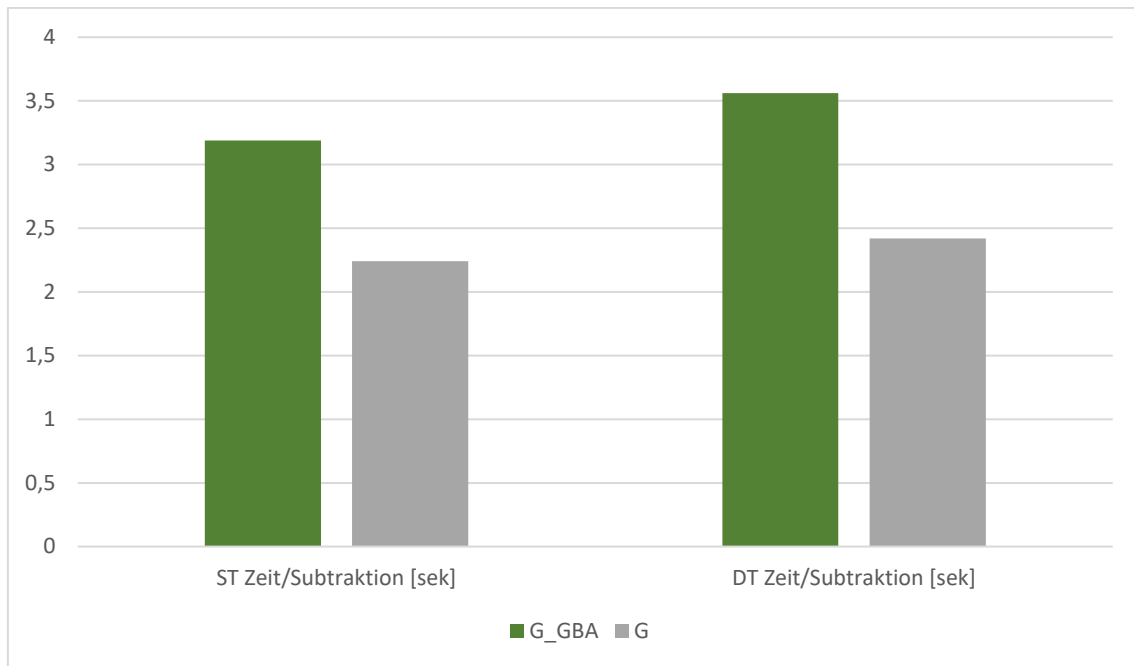


Abbildung 9 Zeit pro Subtraktion in Sekunden unter Single Task und Dual Task Bedingungen der Kohorten G_GBA und G. Abbildung des Mittelwertes.

Dual Tasking Costs

Der motorisch-motorische Dual Task brachte bei beiden Gruppen im Durchschnitt eine Verlangsamung der Laufgeschwindigkeit hervor, nur einzelne Probanden aus den beiden Kohorten liefen die 20m schneller als beim Single Tasking. Die G_GBA Kohorte wurde durch den zusätzlichen Task weniger in ihrer Laufgeschwindigkeit beeinträchtigt, als die G Kohorte, allerdings ohne Signifikanzniveau zu erreichen ($p=0,158$).

Auch die kognitiv-motorische Dual Task Aufgabe brachte im Schnitt bei beiden Kohorten eine Verlangsamung des Ganges, bzw. der Motorik. Die G_GBA Kohorte hatte eine signifikant höhere Beeinträchtigung der Laufgeschwindigkeit als die G Kohorte ($*p=0,043$) unter der kognitiv-motorischen Aufgabe.

Tabelle 8 Dual Tasking Costs (DTC) gesunder Mutationsträger G_GBA und gesunder Kontrollen G

	G_GBA MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	G MITTELWERT (MEDIAN) (MIN-MAX)	SIGNIFIKANZ
DTC GEHEN + KREUZEN	-4,96 (-4,7) (-18,07-7,51)	-8,69 (-8,9) (-20,44-1,97)	P=0,158
DTC GEHEN + RECHNEN	-17,52 (-16,8) (-37,48-0,26)	-6,88 (-9,4) (-25,36-11,72)	*P=0,043

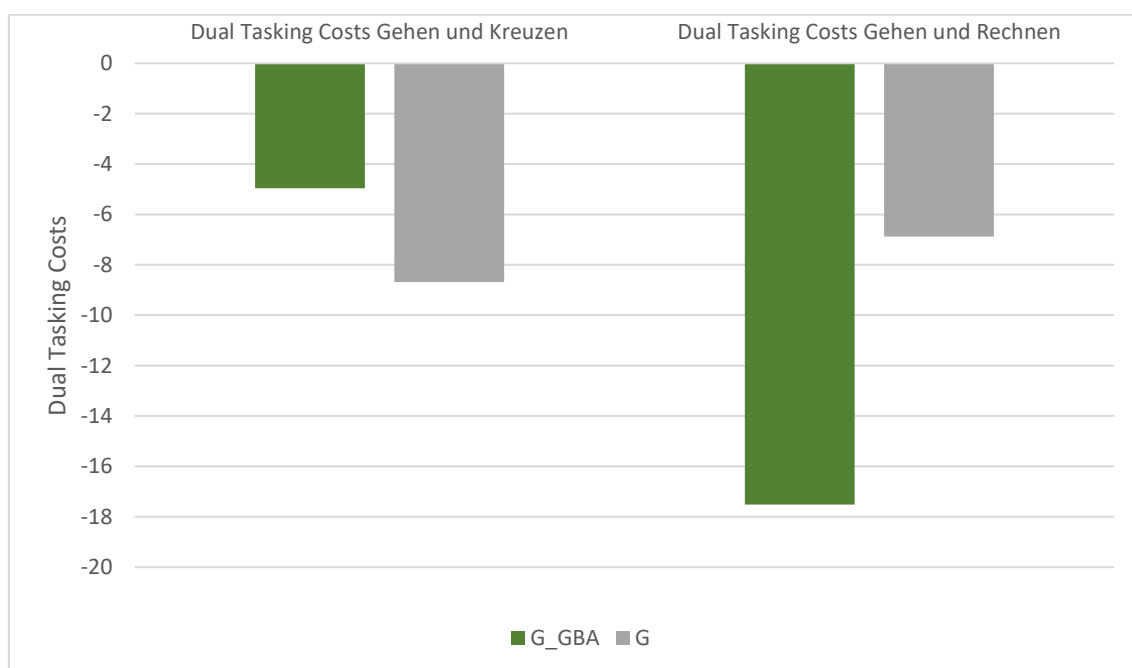


Abbildung 10 Dual Tasking Costs (DTC) der Kohorten G_GBA und G bei motorischem und kognitivem Dual Tasking

Diskussion

Die MiGAP Studie wurde zur genaueren Charakterisierung von GBA-assoziiertem Parkinson durchgeführt. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten der axialen Motorik liefern Hinweise zu Gemeinsamkeiten und Unterschieden bezüglich der Single und Dual Tasking-Fähigkeiten zwischen Parkinsonerkrankten und Gesunden jeweils mit und ohne GBA-Mutation. Die in dieser Dissertation vorgestellten Messungen von 73 Probanden des messenden Zentrums Tübingen lassen erste Interpretationen zu. Die Diskussion orientiert sich an den oben aufgeführten Ergebnissen, daher wird auch hier zuerst die gesunde Kontrollgruppe (G) mit den beiden Parkinsonkohorten (PD_idiopathisch und PD_GBA) verglichen. Im Anschluss wird dann auf die gesunden Kontrollen (G) im Vergleich zu den gesunden Mutationsträgern (G_GBA) eingegangen.

PD_IDIOPATHISCH, PD_GBA UND G:

DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN

Wie bereits zu erwarten, waren unsere Parkinson Probanden mit GBA-Mutation bei Erkrankungsbeginn im Schnitt 3 Jahre jünger als jene ohne GBA-Mutation. Allerdings waren sowohl die an PD erkrankten mit als auch ohne GBA-Mutation bei Erkrankungsbeginn jünger, als die gängige Literatur als Erkrankungsgipfel angibt(38). Trotz der im Median gleichen Krankheitsdauer und nur geringer Unterschiede in der täglichen Levodopa Dosis, fiel die PD_GBA Kohorte durch einen signifikant höheren (=schlechteren) UPDRS Wert auf. Des Weiteren neigten Probanden aus der PD_GBA Kohorte auch zu einem akinetisch-rigiden Bewegungsbild, während die PD_idiopathisch Kohorte öfter den prognostisch günstigeren Tremor dominanten Typ aufwies. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen weiterer Literatur überein(52). Die TMT Testung ließ im TMT A eine signifikant bessere Leistung der Kontrollen gegenüber der beiden PD Kohorten erkennen, sowie eine

bessere Leistung der PD_idiopathisch Kohorte gegenüber der PD_GBA Kohorte. Das spiegelt den Effekt der Parkinson Erkrankung wider und unterstreicht den schlechteren UPDRS Wert der PD_GBA Kohorte. Die kognitiven Fähigkeiten, die vor Beginn der Single und Dual Tasking Aufgaben mit dem MoCA-Test festgehalten wurde, zeigte die im Durchschnitt besten Werte bei den gesunden Kontrollen, da die gesunden Kontrollen die älteste Probandengruppe darstellen, scheint ein höheres Alter demnach keinen Einfluss auf die hier abgefragten kognitiven Leistungen zu haben. Insgesamt unterschieden sich die Kohorten alle nicht signifikant voneinander, daher können wir von ähnlichen kognitiven Bedingungen ausgehen und können eine starke Benachteiligung einer Kohorte durch kognitive Einschränkung ausschließen.

SINGLE TASKING

Die Zeit, die für „20 Meter schnelles Gehen“ benötigt wurde, unterschied sich signifikant zwischen allen Kohorten. Die Kohorte G der gesunden Kontrollen ging am schnellsten, die der Parkinson Probanden mit GBA-Mutation am langsamsten. Auch im motorischen Single Task „Kreuzchen machen“ war das bereits bekannte Muster PD_GBA schlechter als PD_idiopathisch schlechter als G ein weiteres Mal vorzufinden. Dies lässt sich erklären durch den Parkinson-Effekt und den zusätzlichen GBA-Effekt auf den Körper und unterstreicht ein weiteres Mal den ermittelten UPDRS, sowie die Feststellung, dass Parkinson Erkrankte mit GBA-Mutation motorisch früher und stärker betroffen sind(37).

Der kognitive Single Task fortlaufend 7 zu subtrahieren wurde von der gesunden Kontrollkohorte G signifikant schneller durchgeführt als von den beiden PD Kohorten. Die PD_GBA Kohorte war im kognitiven Single Task nicht signifikant schlechter als die PD_idiopathisch Kohorte. Die Parkinson Erkrankung scheint hier ein einschränkender Faktor zu

sein. Der Faktor GBA-Mutation hat bei unseren Kohorten also weder im MoCA noch im kognitiven Single Task zu einem signifikanten Nachteil zum vorbestehenden Defizit durch die Parkinson Erkrankung beigetragen. Tendenzen waren passend zu weiteren Studien (21) (53, 54) jedoch jeweils im Mittelwert als auch im Median sichtbar. Es bleibt interessant herauszufinden, ob die GBA-Mutation einen Einfluss auf die Kognition hat, wenn man den Faktor Parkinson rausnimmt, sprich, wenn im weiteren Verlauf dieser Arbeit die G Kohorte mit der G_GBA Kohorte verglichen wird.

DUAL TASKING

Zunächst wird auf die Veränderung der Gehgeschwindigkeit eingegangen, danach der zweite motorische bzw. zusätzliche kognitive Task betrachtet.

Raffegaou konnte in einer Meta-Analyse bestehend aus 19 Studien zu Dual Tasking bei Parkinsonerkrankung zeigen, dass Dual Tasking einen signifikanten Effekt auf die Gehgeschwindigkeit bei Parkinsonerkrankung hat(55). Dies trifft auch auf beide unsere PD Kohorten zu. Beim Dual Tasking mit zusätzlicher motorischer Aufgabe gingen alle Kohorten die 20m Strecke langsamer als im Single Tasking. Die gesunden Kontrollen liefen signifikant schneller als die PD Kohorten, die PD_idiopathisch Kohorte wiederum signifikant schneller als die PD_GBA Kohorte. Auch Srulijes et al. zeigten in einer Studie mit 11 PD_GBA Probanden und 11 angepassten PD_idiopathisch Probanden, dass unter der gleichen Dual Tasking Aufgabe wie in dieser Studie die PD_GBA Probanden unter DT mit zweitem motorischem Task signifikant langsamer gehen, als die PD_idiopathisch Probanden(56).

Einzelne Probanden liefen die Strecke allerdings schneller als beim Single Task „20m schnelles Gehen“. Ein Erklärungsversuch wäre die gewonnene Sicherheit durch die nun bereits bekannte Strecke.

Raffegaou konnte in der Meta-Analyse ebenfalls darstellen, dass das Gehen unter Dual Tasking Konditionen signifikant beeinträchtigt wird,

unabhängig von der Art des zweiten Tasks(55). Unsere Zahlen zeigen gleichermaßen, dass die zusätzliche Aufgabe zum schnellen Gehen grundsätzlich alle Probanden langsamer werden lässt, egal ob die Aufgabe motorischer oder kognitiver Art ist. Die zusätzliche kognitive Aufgabe scheint darüber hinaus jedoch fast alle Kohorten mehr zu fordern als die zweite motorische Aufgabe. Auch Galletly konnte darstellen, dass kognitive Tasks (hier ebenfalls rechnen) bei Parkinsonpatienten einen größeren Effekt auf den Gang haben, als motorische(57). Beim Dual Tasking mit zusätzlicher kognitiver Aufgabe gingen alle Kohorten die 20m Strecke langsamer als im Dual Tasking mit zweiter motorischer Aufgabe. Ausnahme war erstaunlicher Weise die PD_GBA Kohorte, die im Vergleich zu den PD_idiopathisch Probanden von einer zusätzlichen kognitiven Tätigkeit in der Gehgeschwindigkeit weniger beeinträchtigt zu sein scheint als von einer zusätzlichen motorischen Tätigkeit. Die gesunden Kontrollen G gingen signifikant schneller als die beiden PD Kohorten, die PD_idiopathisch allerdings nicht mehr signifikant schneller als die PD_GBA Kohorte! Anhand der Gehgeschwindigkeit unter Dual Tasking Bedingungen lassen sich die beiden PD Kohorten nur bei zweitem motorischem Task signifikant unterscheiden.

Schaut man sich den motorischen Task „Kreuzchen machen“ unter Dual Tasking Bedingungen an, sieht man, dass auch hier alle Kohorten schlechter abschneiden, als im Single Task „Kreuzchen machen“. Es wird also langsamer gegangen (s.o.), und es wird auch mehr Zeit pro Kreuzchen benötigt. Bei beiden motorischen Aufgaben werden also schlechtere Ergebnisse in Kauf genommen. Die gesunden Kontrollen sind wieder signifikant schneller im Kreuzchen setzen als die PD Kohorten. Die PD_idiopathisch Kohorte jedoch nicht signifikant schneller als die PD_GBA Kohorte. Dies ist die erste Aufgabenkonstellation, bei der die PD_GBA Kohorte motorisch nicht signifikant schlechter abschnitt als die PD_idiopathisch Kohorte. Die PD Probanden mit GBA-Mutation

gehen also signifikant langsamer, machen aber ähnlich viele Kreuzchen pro Sekunde wie die Probanden PD_idiopathisch.

Srulijes et al. zeigten in der bereits oben erwähnten Studie, dass die PD_GBA Probanden auch signifikant langsamer Kreuzchen machen als die PD_idiopathisch Kohorte(56). Dieses Ergebnis konnte in der Studie dieser Arbeit nicht reproduziert werden. Eine mögliche Erklärung der Diversität sind die kleinen Kohorten Größen, weswegen die Ergebnisse des zweiten motorischen Tasks nur bedingt interpretiert werden sollten.

Betrachtet man die kognitive Leistung unter Dual Tasking Bedingungen erkennt man, dass auch hier alle Kohorten schlechter abschneiden als im Single Task, es wird also mehr Zeit pro Subtraktion benötigt. Es wird jedoch nicht nur langsamer gelaufen und langsamer gerechnet, es werden auch mehr Fehler in die langsamere Rechnung eingebaut. Die gesunden Kontrollen sind wie auch im Single Task signifikant schneller im Rechnen als die beiden PD Kohorten, die PD_idiopathisch Kohorte nicht signifikant schneller als die PD_GBA Kohorte. Während die PD_GBA Kohorte bei den motorisch-motorischen Dual Task Bedingungen noch signifikant langsamer geht, aber ähnlich schnell Kreuzchen macht, ist sie bei den kognitiv-motorischen Bedingungen ähnlich schnell im Gehen, wie auch im Rechnen. Zwei motorische Aufgaben, die ähnliche neuronale Kapazität (s. „Kapazitätstheorie“ (42)) verlangen scheinen für das PD_GBA Gehirn herausfordernder zu sein als eine motorische und eine kognitive, die die Leistung des Gehirns in verschiedenen Lokalisationen fordert. Diese Folgerung kann durch die Ergebnisse der bereits genannten Studie von Srulijes et al. gestützt werden (56).

DUAL TASKING COSTS

Die höchsten Dual Tasking Costs bei „schnelles Gehen + Kreuzchen machen“ hatte die Kohorte der PD_idiopathisch Probanden.

Interessanterweise waren die DTC der PD_GBA Kohorte ähnlich wie die

der PD_idiopathisch Kohorte. Die PD_GBA Kohorte ging zwar signifikant langsamer, hatte proportional zum Single Tasking aber keinen größeren Verlust im Dual Tasking. Die motorisch stärker beeinträchtigten PD_GBA Probanden scheinen unter Dual Tasking Bedingungen ähnliche Leistung erbringen zu können, wie die PD_idiopathisch Probanden, wenn auch auf einem niedrigeren Level. Die GBA-Mutation scheint keinen Einfluss auf die DTC zu haben. Interessanterweise kamen Srulijes et al. ebenfalls zu diesem Ergebnis(56).

Eine andere Forschungsarbeit konnte darstellen, dass hohe Dual Tasking Costs im Dual Task mit zweitem motorischem Task („schnelles Gehen und Kreuzchen machen“) ein aussagekräftiger Prädiktor für zukünftige Stürze sind(58). Defizite im Dual Tasking sollten in der klinischen Diagnostik und zukünftigen Therapiestudien als wichtiger Risikofaktor für Stürze in Betracht gezogen werden. Ein weiterer Ansatzpunkt wäre es, die Sicherheit des Gangs zu überprüfen, um eine falsche Priorisierung der Aufgaben detektieren zu können. Sind die PD_GBA Probanden ein größeres Risiko eingegangen und haben das Gehen zu Gunsten des zweiten motorischen Task vernachlässigt? Die noch ausstehende Auswertung der Daten des McRoberts Sensors kann hier zukünftig z.B. via Schrittlänge und Schrittbreite weitere Hinweise liefern.

Auch bei der zusätzlichen kognitiven Aufgabe „schnelles Gehen und Rechnen“ hatte die Kohorte der PD_idiopathisch die höchsten DTC. Erneut unterschied sich die PD_GBA Kohorte nicht signifikant von der PD_idiopathisch Kohorte. Die gesunden Kontrollen hatten signifikant weniger DTC zu verzeichnen. Um die kognitive Aufgabe bestmöglich ausführen zu können, werden im vorerkrankten Gehirn bei Dual Tasking Aufgaben anscheinend Abstriche zu Ungunsten des Gehens in Kauf genommen(57).

Zur Interpretation dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Probanden der Kohorte PD_GBA, die körperlich noch fit genug für die Teilnahme an der Axiale Messung waren, eventuell auch die sind, die kognitiv noch am fittesten sind und daher ähnlich gut, wie die PD Probanden ohne GBA-Mutation scheinen, allerdings nicht repräsentativ für die Allgemeinheit der PD_GBA Erkrankten sind. Ebenso kann keine Aussage über die Unterschiede innerhalb der GBA-Mutationen getroffen werden, da die Studie nicht zwischen milden und schweren Mutationen unterscheidet. Andere Arbeiten zeigen, dass die Schwere der Mutation jedoch deutliche Auswirkungen auf die Schwere der motorischen und kognitiven Symptome hat(59). Dies zeigt erneut die Bedeutung und Notwendigkeit einer mutationsspezifischen Stratifikation der GBA-Mutationen für zukünftige Studien auf.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die Probanden mit GBA-Mutation durch ihre ungewöhnlich frühe oder schwere Erkrankung an Parkinson eventuell auch eher an eine regelmäßige multimodale Therapie angebunden sind und intensiver betreut werden als die Probanden der PD_idiopathisch Kohorte, und damit motorisch sowie kognitiv besser geübt sind.

G UND G_GBA:

DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN

Bis dato gibt es nur wenige Publikationen zu gesunden beziehungsweise nicht-manifestierten GBA-Mutationsträgern(53, 60-62). Sowohl Beavan et al. als auch Simuni et al. konnten in ihren Studien einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und gesunden Mutationsträgern bezüglich MoCA und UPDRS III darstellen, wobei die gesunden Kontrollen die jeweils besseren Werte erreichten(53, 62). Diese Ergebnisse können unsere Kohorten nicht reproduzieren. Auf Grund einzelner Ausreißer im UPDRS III der gesunden Kontrollen G, hat diese Kohorte in unserer Studie sogar einen

signifikant schlechteren Score erreicht ($p=0,02$). Dieses Ergebnis ist unerwartet eingetreten, da man bei gesunden Kontrollen keine erhöhten Parameter in einer Parkinson spezifischen Untersuchung erwartet. Bei kleiner Kohorten Größe können einzelne Ausreißer im Mittelwert einen großen Unterschied ausüben. Rein hypothetisch besteht natürlich auch die Möglichkeit, dass Probanden unserer gesunden Kontrollen eine bisher unerkannte Parkinson Erkrankung haben (vom nicht genetischen Typ, denn die bekannten verursachenden Mutationen wurden im Vorhinein ja ausgeschlossen). Die Ausreißer mit hohem UPDRS-Score haben jedoch bis inklusive des Tags der Untersuchung keine weiteren Parkinson spezifischen Symptome vorzuweisen, insbesondere keine erhöhten Werte der Bradykinese, der posturalen Instabilität und keine weiteren diagnoseweisenden Kriterien (s. Kapitel: Diagnose). Die schlechte Bewertung kann auf andere Krankheiten z.B. des Bewegungsapparates, Tremor anderer Ursache, etc. zurückgeführt werden, die die Ausschlusskriterien der Studie jedoch nicht tangieren. Alle weiteren Tests, die die Motorik oder die Kognition betreffen ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Wäre die Kohorte der gesunden Mutationsträger durch einen erhöhten UPDRS aufgefallen hätte man an eine Phänotyp-Konvertierung denken müssen und weitere Untersuchungen durchgeführt, zum sicheren Ausschluss einer symptomatisch werdenden Parkinson Erkrankung.

SINGLE TASKING

Die Gehgeschwindigkeit über 20m schnelles Gehen war bei beiden Gruppen im Durchschnitt nicht signifikant unterschiedlich. Auch im Kreuzchen zeichnen waren die Kohorten nicht zu unterscheiden, der deutlich höhere UPDRS der Gesunden ohne Mutation hat diesbezüglich also keinen Einfluss auf die Körperbewegung, beziehungsweise die Feinmotorik. Die gesunden Mutationsträger brauchten im Durchschnitt eine Sekunde länger pro Subtraktion ($p=0,077$). Ohne den Faktor

Parkinson scheint die GBA-Mutation in den Single Tasking Aufgaben keine signifikanten Unterschiede zum Gesunden Gehirn zu provozieren.

DUAL TASKING

Nach meinem Wissen sind dies die ersten Vergleichsdaten zwischen gesunden GBA-Mutationsträgern und gesunden Kontrollen bezüglich Dual Tasking Fähigkeiten. Umso interessanter ist es, dass wir einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten im motorisch-kognitiven Dual Task darstellen konnten.

Die Gehgeschwindigkeit war sowohl im schnellen Gehen plus Kreuzchen machen, als auch im schnellen Gehen plus fortlaufend Subtrahieren nicht signifikant verschieden, ebenso konnte kein signifikanter Unterschied im zweiten motorischen Task „Kreuzchen machen“ festgestellt werden. Während die gesunden Kontrollen G im Single Tasking noch insignifikant schneller rechneten als die gesunden Mutationsträger G_GBA, konnten sie beim Dual Tasking jedoch signifikant schneller fortlaufend minus sieben rechnen.

Während die Kohorte G_GBA im Single Task und im motorischen Dual Task schneller gingen, gingen die gesunden Kontrollen G im kognitiven Dual Tasking schneller (allerdings nicht signifikant).

Während die klinischen Daten und Single Tasking Daten dieser Studie die Ergebnisse der bisherigen Literatur noch nicht unterstützen, zeigt sich im Dual Tasking ebenfalls, dass die gesunden GBA-Mutationsträger signifikante Unterschiede zu gesunden Kontrollen haben.

Dies bekräftigt die Annahme, dass gesunde Mutationsträger in der prodromalen Phase erkannt werden können und Dual Tasking als Früherkennungsmarker in weiteren Studien überprüft werden sollte.

Ob die gesunden Mutationsträger tatsächlich bereits kognitive Schwierigkeiten haben, die unter Single Task Bedingungen noch nicht auffallen, bei einer kognitiven Dual Tasking Aufgabe jedoch zum

Vorschein kommen können sollte in den Follow-Up Visiten kontrolliert werden.

Um Dual Tasking als Marker zur Früherkennung für Patienten mit Parkinson-Risiko einsetzen zu können sind dringend weitere Studien mit Längsschnittdaten und größeren Fallzahlen notwendig.

DUAL TASKING COSTS

Beide Kohorten haben im motorisch-motorischen Dual Task ihre Gehgeschwindigkeit verlangsamt, es kommt zu keiner signifikanten Unterscheidung der Kohorten. Insgesamt haben die beiden Kohorten in den motorischen Aufgaben sowohl im Single als auch im Dual Tasking keine signifikanten Unterschiede vorzuweisen, die GBA-Mutation allein scheint in unserer Kohorte also noch keinen Einfluss auf die hier getesteten motorischen Aufgaben zu haben.

Die Gesunden Kontrollen G haben im motorisch-kognitiven Dual Tasking signifikant geringere DTC als die G_GBA Kohorte (6,88% (G) vs. 17,52%(G_GBA)). Die Probanden G_GBA laufen zwar nur wenige Sekunden langsamer als im Single Task, im Vergleich zu der Kohorte der gesunden Kontrollen G ist die Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit proportional größer und damit ergeben sich signifikant erhöhte DTC.

Interessant ist, dass anders als von Galletly beschrieben(57) hier die Art der zusätzlichen Aufgabe (kognitiv vs. motorisch) doch eine Rolle zu spielen scheint, und dass anders als bei Hobert et al. (40) die Priorisierung nicht auf die kognitive Aufgabe, sondern auf den Gang fiel. Insgesamt stellt sich die Frage, warum die Kohorte G_GBA bis auf ein minimal langsames Subtrahieren im Single Tasking noch nicht von der Kohorte G zu unterscheiden ist, im Dual Tasking dann aber doch signifikant weniger Subtraktionen schafft und signifikant erhöhte DTC vorzuweisen hat. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind weiterhin nur ungenügend erklärt und bedürfen weiterer Forschung.

Ist es der Zufall von schlechteren Rechenkenntnissen oder vorhandenen Trainingseffekten unserer gesunden Mutationsträger gegenüber den gesunden Kontrollen, oder kann es doch die GBA-Mutation sein, die sich hier bemerkbar macht? Eine longitudinale Studie kann über diese Fragen weitere Aufklärung geben, da sie die Möglichkeit schafft, mehr als nur eine Momentaufnahme über die Single und Dual Tasking Fähigkeiten der Kohorten, deren Veränderungen und etwaige Phänotyp-Konvertierungen zu detektieren und zu dokumentieren. Gegebenenfalls kann bereits die Follow-Up Untersuchung im Rahmen der MiGAP Studie zu weiteren Kenntnissen der hier gemessenen Daten führen.

LIMITATIONEN UND AUSBLICK

Die Daten dieser Arbeit haben mehrere Einschränkungen. Zum einen auf Grund der geringen Fallzahlen, zum anderen da es sich um eine Querschnittsanalyse handelt und Aussagen zur Entwicklung eines Parkinsonsyndroms oder Phänotyp Konvertierung nicht möglich sind. Dies muss in den Follow-Up Visiten der MiGAP-Studie evaluiert werden. Innerhalb der Kohorten mit GBA-Mutation wurde nicht zwischen schweren und milden GBA-Mutationen unterschieden, die Bedeutung der Mutation hinsichtlich schweren oder rapideren Krankheitsverläufen sollte in zukünftigen Studien miteinbezogen werden.

Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu validieren müssen weitere longitudinal designte Studien mit größeren Kohorten PD_GBA, aber auch gesunder GBA-Mutationsträger erfolgen. Besonders wichtig ist dabei den Zeitrahmen der Studien so zu wählen, dass weitere Erkenntnisse über die prodromale Phase gesunder GBA-Mutationsträger gesammelt werden können, um Früherkennungsmarker etablieren zu können, die nicht auf der reinen motorischen Phänotyp Konvertierung basieren. Dies ist insbesondere für zukünftige krankheitsmodifizierende Studien wichtig.

Zusammenfassung

Mit den wenigen Ausnahmen der genetischen Ursache ist die Ätiologie des Mb Parkinson weiterhin nicht klar definiert. Bei Erstdiagnose sind meist schon über die Hälfte der Neuronen der Substantia Nigra und anderen Teilen des Nervensystems degeneriert. Daher ist es sehr wichtig Früherkennungsmarker zu finden, um die prodromale Phase frühzeitig erkennen, verlängern und krankheitsmodulierende Therapien rechtzeitig einsetzen zu können und so die Progression der Erkrankung individuell wandeln zu können.

Heterozygote Mutationen im GBA Gen kommen relativ häufig vor, sind genetisch gut diagnostizierbar, und nach derzeitigem Stand der Forschung der häufigste genetische Risikofaktor für PD. Besonders interessant für die Forschung ist, dass es auch GBA-Mutationsträger ohne PD gibt, die möglicherweise Aufschluss über protektive Mechanismen geben können. Parkinson Patienten mit GBA-Mutation tendieren zu einem frühen Krankheitsbeginn und rascherer Progression der Krankheit, mit vielen nicht-motorischen Symptomen.

Diese Arbeit wurde im Rahmen der MiGAP Studie mit Daten von 73 Probanden angefertigt. Ziel der Arbeit war es die vier verschiedenen Kohorten hinsichtlich ihrer Single und Dual Tasking Fähigkeiten zu vergleichen und dabei mutationsspezifische Besonderheiten zu erfassen: G (gesunde Probanden ohne GBA-Mutation), PD_idiopathisch (Probanden mit PD, ohne GBA Mutation), PD_GBA (Probanden mit PD und GBA-Mutation), sowie G_GBA (GBA-Mutationsträger ohne Parkinsonerkrankung). Die beiden Kohorten mit PD erkrankten Probanden unterschieden sich nicht signifikant in Alter bei Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer und eingenommener Levodopa Dosis.

Das Dual Tasking, also das simultane Ausführen mehrerer motorischer, oder kognitiver und motorischer Aufgaben ist in unserem Alltag omnipräsent und führt in einem gealterten oder vorerkrankten Gehirn zu

Überforderung, sodass eine oder mehrere Aufgaben gegenüber anderen vernachlässigt werden. Um Konsequenzen für den individuellen Krankheitsverlauf ziehen zu können und Therapieoptionen verbessern zu können, konnte u. A. mittels Berechnens der Dual Tasking Costs dargestellt werden, inwiefern die GBA-Mutation zusätzlich zu PD das Dual Tasking affiziert, und auch ob die GBA-Mutation ohne PD bereits das Dual Tasking beeinflusst.

Im motorischen Single Tasking zeigte sich die Kohorte PD_GBA wie zu erwarten signifikant schlechter als die Kohorte PD_idiopathisch, diese wiederum signifikant schlechter als die Kohorte G. Im kognitiven Single Tasking unterschieden sich die beiden PD Kohorten signifikant von der Kohorte G, nicht jedoch untereinander. Die GBA-Mutation scheint bei den Probanden der Studie demnach vor allem Einfluss auf die Motorik zu haben, die Kognition jedoch primär nicht zusätzlich zu PD signifikant zu Beeinträchtigen. Oder um kognitiv mithalten zu können, müssen Probanden der Gruppe PD_GBA eine Verschlechterung der Motorik in Kauf nehmen.

Im Dual Tasking mit zwei motorischen Aufgaben zeigte die Kohorte PD_GBA eine Verschlechterung in beiden motorischen Tasks. Bei einer motorischen und einer kognitiven Aufgabe wurde von der Kohorte PD_GBA wiederholt die Motorik gegenüber der Kognition vernachlässigt. Die Dual Tasking Costs waren jedoch insgesamt in der Kohorte PD_idiopathisch am höchsten. Die GBA-Mutation zeigt auch im Dual Tasking signifikante Auswirkungen auf die Motorik, die Kognition stellt sich jedoch auch hier ähnlich zu PD_idiopathisch dar.

Die gesunden Mutationsträger der Kohorte G_GBA zeigten im Single Tasking keine signifikanten Unterschiede zu den gesunden Kontrollen ohne Mutation, tendenziell wurde die kognitive Aufgabe jedoch langsamer ausgeführt.

Im Dual Tasking zeigte sich bei zwei motorischen Aufgaben kein signifikanter Unterschied der Kohorten. Eine motorische und eine kognitive Aufgabe konnten jedoch einen signifikanten Unterschied in der

kognitiven Aufgabe darstellen, zu Ungunsten der Kohorte G_GBA. Die Dual Tasking Costs im kognitiv-motorischen Task waren bei der Kohorte G_GBA signifikant höher als bei den gesunden Kontrollen G.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen ein weiteres Mal, dass die GBA-Mutation eine deutliche Auswirkung auf die Motorik, aber auch auf non-motorische Symptome hat. Eine signifikante Verschlechterung der Kognition im Dual Tasking der PD_GBA gegenüber PD_idiopathisch konnten unsere Probanden nicht darstellen. Aber die Ergebnisse können zu der Annahme führen, dass die gesunden Mutationsträger tatsächlich bereits (milde) kognitive Beeinträchtigungen haben, die unter Single Task Bedingungen noch nicht auffallen, bei einer kognitiv-motorischen Dual Tasking Aufgabe jedoch bemerkbar werden können.

Ob diese Hypothese mutationsspezifisch ist, oder ein Produkt des Zufalls (Rechenkenntnisse, Trainingseffekt), sollte in weiteren longitudinalen Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden. Zur Validierung von Dual Tasking Untersuchungen als eventuellen Früherkennungsmarker z.B. der Konvertierung des Phänotyps bei GBA-Mutationsträgern müssen ebenso weitere longitudinal designte Studien erfolgen. Erste Ergebnisse könnten bereits aus den Follow-Up Untersuchungen der MiGAP Studie gezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Wooten GF. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(4):637-9.
2. Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015.
3. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):10-5.
4. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36; discussion 2.
5. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55(3):259-72.
6. Tolnay M. α -Synuclein und Tau: abnorme Proteinablagerungen beim Parkinson-(plus)-Syndrom. *Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy*. 2000;151:136-45.
7. Thal DR, Del Tredici K, Braak H. Neurodegeneration in normal brain aging and disease. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2004;2004(23):pe26.
8. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjærbæk C, Fedorova TD, Okkels N, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020;143(10):3077-88.
9. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
10. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(1):54-60.
11. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas der Pathophysiologie*: Thieme; 2013. 338 p.
12. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(7):1219-26.
13. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):454-62.
14. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-601.
15. Gasparoli E, Delibori D, Polesello G, Santelli L, Ermani M, Battistin L, et al. Clinical predictors in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2002;23 Suppl 2:S77-8.
16. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 11):2947-57.
17. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*. 2009;73(3):206-12.
18. Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord*. 2007;22(7):909-14.
19. Creaby MW, Cole MH. Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;57:1-8.
20. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(3):276-81.
21. Brockmann K, Surljies K, Hauser AK, Schulte C, Csoti I, Gasser T, et al. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology*. 2011;77(3):276-80.

22. Berganzo K, Tijero B, Gonzalez-Eizaguirre A, Somme J, Lezcano E, Gabilondo I, et al. Motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease and their impact on quality of life and on different clinical subgroups. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2014.
23. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(suppl 1):i48-i52.
24. Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*. 2014;9(2):e89741.
25. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33(3):372-90.
26. Sakakibara R, Tateno F, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management. *Clinical Autonomic Research*. 2018;28(1):83-101.
27. Rietcheck HR, Maghfour J, Rundle CW, Husayn SS, Presley CL, Sillau SH, et al. A Review of the Current Evidence Connecting Seborrheic Dermatitis and Parkinson's Disease and the Potential Role of Oral Cannabinoids. *Dermatology*. 2020.
28. Xiao Q, Chen S, Le W. Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. *Neuroscience bulletin*. 2014;30(1):134-40.
29. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016;139(11):2827-43.
30. (DGN) DGfN. Idiopathisches Parkinson-Syndrom 2016 [updated 05. April 2016]. Available from: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030010_LL_langfassung_ips_2016.pdf.
31. Bötzel K TV, Gasser T.; The differential diagnosis and treatment of tremor. *Dtsch Arztebl Int* 2014. 2014(111(13)):225-36.
32. Jost WH. Medikamentöse Therapie der motorischen Symptome beim Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt*. 2017;88(4):373-82.
33. Nikolov P, Groiss SJ, Schnitzler A. Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2021;89(01/02):56-65.
34. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1651-61.
35. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36(3):426-8.
36. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*. 2011;146(1):37-52.
37. Brockmann K, Srulijes K, Pflederer S, Hauser AK, Schulte C, Maetzler W, et al. GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Mov Disord*. 2015;30(3):407-11.
38. Gan-Or Z, Amshalom I, Kilarski LL, Bar-Shira A, Gana-Weisz M, Mirelman A, et al. Differential effects of severe vs mild GBA mutations on Parkinson disease. *Neurology*. 2015;84(9):880-7.
39. Brockmann K. GBA-Associated Synucleinopathies: Prime Candidates for Alpha-Synuclein Targeting Compounds. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2020;8:562522.
40. Hobert MA, Niebler R, Meyer SI, Brockmann K, Becker C, Huber H, 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):e27831.

41. Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci.* 2005;22(5):1248-56.
42. Kelly VE, Eusterbrock AJ, Shumway-Cook A. A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:918719-.
43. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33-9.
44. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-4.
45. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70.
46. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004;19(9):1020-8.
47. SÁNCHEZ-CUBILLO I, PERIÁÑEZ JA, ADROVER-ROIG D, RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ JM, RÍOS-LAGO M, TIRAPU J, et al. Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2009;15(03):438-50.
48. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006;21(7):916-23.
49. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlief F, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord.* 2004;19(12):1391-402.
50. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75(19):1717-25.
51. Kuhner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt.* 2007;78(6):651-6.
52. Jesús S, Huertas I, Bernal-Bernal I, Bonilla-Toribio M, Cáceres-Redondo MT, Vargas-González L, et al. GBA Variants Influence Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167749.
53. Beavan M, McNeill A, Proukakis C, Hughes DA, Mehta A, Schapira AHV. Evolution of Prodromal Clinical Markers of Parkinson Disease in a GBA Mutation–Positive Cohort. *JAMA Neurology.* 2015;72(2):201-8.
54. Cilia R, Tunesi S, Marotta G, Cereda E, Siri C, Tesesi S, et al. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters. *Annals of Neurology.* 2016;80(5):662-73.
55. Raffegau TE, Krehbiel LM, Kang N, Thijs FJ, Altmann LJP, Cauraugh JH, et al. A meta-analysis: Parkinson's disease and dual-task walking. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2019;62:28-35.
56. Srulijes K, Brockmann K, Ogbamical S, Hobert MA, Hauser A-K, Schulte C, et al. Dual-Task Performance in GBA Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease.* 2017;2017:6.

57. Galletly R, Brauer SG. Does the type of concurrent task affect preferred and cued gait in people with Parkinson's disease? *The Australian journal of physiotherapy*. 2005;51(3):175-80.
58. Heinzel S, Maechtel M, Hasmann SE, Hobert MA, Heger T, Berg D, et al. Motor dual-tasking deficits predict falls in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;26:73-7.
59. Thaler A, Bregman N, Gurevich T, Shiner T, Dror Y, Zmira O, et al. Parkinson's disease phenotype is influenced by the severity of the mutations in the GBA gene. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;55:45-9.
60. Gan-Or Z, Mirelman A, Postuma RB, Arnulf I, Bar-Shira A, Dauvilliers Y, et al. GBA mutations are associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Annals of clinical and translational neurology*. 2015;2(9):941-5.
61. Barber TR, Lawton M, Rolinski M, Evetts S, Baig F, Ruffmann C, et al. Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2017;40(8):zsx071.
62. Simuni T, Uribe L, Cho HR, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Siderowf A, et al. Clinical and dopamine transporter imaging characteristics of non-manifest LRRK2 and GBA mutation carriers in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI): a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):71-80.

Erklärung zum Eigenanteil

ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT

Die Arbeit wurde in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Daniela Berg durchgeführt.

Die Leitung der Studie erfolgte durch Prof. Dr. D. Berg in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Th. Gasser und Dr. K. Brockmann. Die Finanzierung der Studie erfolgte durch das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).

Sämtliche hier aufgeführte Versuche wurden nach Einarbeitung durch Dr. K. Brockmann von mir eigenständig durchgeführt: Betreuung der Probanden am Tag der Studie, erfragen der demographischen Daten, allgemeinen Daten zu Bildung und Beruf, erfragen aktueller Medikation und Familienanamnese sowie messen der Vitalparameter. Messung der axialen Motorik mit dem DynaPort Hybrid von McRoberts (zentrales Thema dieser Arbeit), Testung der Feinmotorik mittels Q-Motor, TMT-A und TMT-B, Testung des Riechvermögens, Schellong-Test und Durchführung sowie Auswertung des MoCA. Folgende Aufgaben wurden durch die Studienärztin Dr. K. Brockmann mit meiner Unterstützung durchgeführt: Liquorpunktion, Hautbiopsie, Blutentnahme und Durchführung sowie Bewertung der UPDRS III und IV.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung und in Zusammenarbeit mit Dr. K. Brockmann.

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

Tübingen, den 02.04.2021

[Jasmin Fritzen]

Danksagung

Ich danke meinen Eltern und Großeltern für das Ermöglichen des Medizinstudiums und damit dieser Dissertation.

Vielen Dank an Frau Prof. Dr. med. D. Berg und Frau Dr. med. K. Brockmann für die Bereitstellung und Überlassung dieses Themas, sowie die freundliche Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ein besonderes Dankeschön gilt allen Studienteilnehmer*innen.