

**Dual Tasking-Aspekte bei Hochrisiko-Personen
für das idiopathische Parkinsonsyndrom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kleinhans, Sebastian Matthias

2014

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtersteller:

Professor Dr. W. Mätzler

2. Berichtersteller:

Professor Dr. A. Nieß

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund.....	1
1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom	2
1.1.1 Klinische Symptomatik des IPS	4
1.1.1.1 Kardinalsymptome	4
1.1.1.2 Kognitive Symptome	6
1.1.2 Prodromale Phase des IPS	8
1.1.2.1 Nicht-Motorische Marker	9
1.1.2.2 Motorische Marker	12
1.2 Charakterisierung von Gangmustern	14
1.2.1 Einfluss von Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit.....	15
1.2.2 Einfluss von Alter und Kognition	17
1.2.3 Einfluss von neurologischen Erkrankungen unter spezieller Berücksichtigung des IPS.....	19
1.3 Moderne Methoden zur Erfassung von Gangmustern	21
1.3.1 Quantitative Messmethoden von Gangparametern	21
1.3.2 Erfassung von Gangmustern mittels tragbarer Sensoren.....	22
1.4 Fragestellung.....	23
2 Methodik.....	25
2.1 Studiendesign.....	25
2.1.1 Studienpopulation.....	25
2.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Untersuchungsgruppen.....	26
2.1.1.2 Votum der Ethikkommission und Einverständnis der Probanden	28
2.1.2 Untersuchungsmethoden	28
2.1.2.1 Klinische Untersuchungen	30
2.1.2.2 Kinematische Analyse	33
2.1.2.3 Neuropsychologische Testung	34
2.1.2.4 Bildgebende Verfahren.....	36

2.1.2.5 Neurophysiologische Untersuchungen.....	37
2.1.2.6 Fragebögen.....	38
2.2 Kinematische Analyse mittels Accelerometer	39
2.2.1 Quantitative Erfassung von Gangparametern: Der MoveTest™ Sensor	39
2.2.2 Einfluss der kognitiven Funktionen: Das Dual Tasking	41
2.2.3 Ablauf der Accelerometer-Kurzzeitmessung.....	42
2.2.3.1 Übung 1: Aufstehen und ruhig stehen bleiben	44
2.2.3.2 Übung 2: Aufstehen und hinsitzen	44
2.2.3.3 Übung 3: Timed Up and Go Test.....	44
2.2.3.4 Übung 4: Gleichgewichtstest.....	45
2.2.3.5 Übung 5: Funktionelle Reichweite.....	46
2.2.3.6 Übung 6: Im Kreis gehen	47
2.2.3.7 Übung 7: Ganginitiation.....	48
2.2.3.8 Übung 8: Gehen geradeaus.....	48
2.3 Datenanalyse und Statistische Auswertung	50
2.4 Beitrag des Doktoranden.....	51
3 Ergebnisse	52
3.1 Charakterisierung der Stichprobe	52
3.1.1 Demographische Parameter.....	54
3.1.2 Klinische Beurteilungskriterien	54
3.2 Quantitative Erfassung von motorischen Parametern unter Single- und Dual Tasking-Bedingungen	55
3.2.1 Gangparameter des 1.Moments.....	55
3.2.1.1 Gangparameter des 1.Moments: IPSf versus CO	55
3.2.1.2 Gangparameter des 1.Moments: HRPD versus CO	58
3.2.1.3 Tendenzen der Gangparameter des 1.Moments	59
3.2.2 Gangparameter des 2.Moments.....	60
3.2.2.1 Gangparameter des 2.Moments: IPSf versus CO	61
3.2.2.2 Gangparameter des 2.Moments: HRPD versus CO	62
3.2.2.3 Tendenzen der Gangparameter des 2.Moments	63
3.2.3 Erfassung der Kreuzgeschwindigkeit	63

3.3 Charakterisierung der berechneten Dual Task Kosten	64
3.3.1 Dual Task Kosten: IPSf versus CO	64
3.3.2 Dual Task Kosten: HRPD versus CO	65
3.3.3 Tendenzen der DTC	66
3.4 Charakterisierung der ROC-Kurven-Analyse	68
3.4.1 Diagnostische Güte der gewählten Parameter: IPSf versus CO	68
3.4.2 Diagnostische Güte der ausgewählten Parameter: HRPD versus CO	70
4 Diskussion	72
4.1 Beurteilung der erfassten motorischen Parameter unter Single- und Dual Tasking-Bedingungen	73
4.1.1 Beurteilung der Gangparameter im Vergleich der Kohorten	73
4.1.1.1 Gangmuster: IPSf versus CO	73
4.1.1.2 Gangmuster: HRPD versus CO	79
4.1.2 Beurteilung der Kreuzgeschwindigkeit im Vergleich der Kohorten	82
4.1.3 Schlussfolgerung I	83
4.2 Dual Tasking-Verhalten im Vergleich der Kohorten.....	84
4.2.1 Die Rolle des Dual Tasking Modells	84
4.2.2 Die Rolle der Kognition und der Exekutivfunktionen.....	87
4.2.3 Potentielle Mechanismen des Dual Tasking-Verhaltens	89
4.2.4 Priorisierung während des Dual Tasking	91
4.2.5 Schlussfolgerung II	95
4.3 Diskriminationsfähigkeit der gewählten Parameter	95
4.3.1 Diskriminationsfähigkeit: IPSf versus CO	97
4.3.2 Diskriminationsfähigkeit: HRPD versus CO	99
4.3.3 Klinische Relevanz	100
4.3.4 Schlussfolgerung III	102
4.4 Limitation der Arbeit	102
5 Zusammenfassung	104

6 Anhang	106
6.1 Abbildungsverzeichnis	106
6.2 Tabellenverzeichnis.....	106
6.3 Auswahl der angewandten Testverfahren	107
6.3.1 MDS-UPDRS Teil III	107
6.3.2 BDI	117
6.3.3 MMSE.....	120
6.3.4 TMT A.....	122
6.3.5 TMT B.....	123
6.3.6 Accelerometer-Kurzzeitmessung.....	124
7 Literaturverzeichnis	126

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of Daily Living
AUC	Fläche unter der Kurve
BDI	Becks Depressions Inventar
CO	Probanden der Kontrollgruppe
CoM	Center of Mass – Massenmittelpunkt des Körpers
DLS	Double Limb Support
DT	Dual Tasking
DTC	Dual Task Kosten
DSM-IV	Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fourth Edition
EDS	Excessive Daytime Sleepiness
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Exekutivfunktionen
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
IPSt	IPS-Patienten im Frühstadium
LRRK2	Leukinreiche-Repeat-Kinase 2
MCI	Mild Cognitive Impairments
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	Mini Mental Status Examination
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
PD	Parkinson's Disease (Morbus Parkinson)
PCI	Phase coordination index
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RBD	REM Sleep Behavior Disorder
REM	Rapid Eye Movement – Schnelle Augenbewegung
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SN	Substantia Nigra

SN+	Hyperechogenität der Substantia Nigra
HRPD	High Risk individuals for Parkinson´s Disease
ST	Single Tasking
TCS	Transkraneller Ultraschall
TMT	Trail Making Test
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	United Parkinson´s Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
WMS-R	Wechsler Memory Scale revised
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

In der Monographie „An Essay on the Shaking Palsy“ beschrieb der Londoner Mediziner und Apotheker James Parkinson 1817 zum ersten Mal eine treffende Symptomtrias einer Erkrankung, die er selbst als „Paralysis agitans“ (Schüttellähmung) bezeichnete (Parkinson 2002).

Anhand von 6 Fällen charakterisierte er die Symptomatik der Hypo- und Akinese, des Tremors und der posturalen Instabilität. Neben dem Rigor, der erst 1884 von dem französischen Neurologen Jean Marie Charcot beschrieben wurde (Ceballos-Baumann 2005), gelten die von James Parkinson beobachteten Symptome noch heute als Kardinalsymptome des Morbus Parkinson. Mit dieser Symptomatik benannte Charcot erstmalig das Krankheitsbild nach seinem Erstbeschreiber als „Maladie de Parkinson“ (Parkinson Disease) (Goetz 2011). Synonym zum Morbus Parkinson verwenden wir heute das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS).

Das IPS zählt mit dem Morbus Alzheimer zu den wichtigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Neben dem IPS, welches mit 70-80% das häufigste Parkinsonsyndrom darstellt, existieren noch andere parkinsonoide Krankheitsbilder, die etwa 20-30% der Parkinsonsyndrome ausmachen. Man unterscheidet die sekundären (symptomatischen) Parkinsonsyndrome, die infolge von Toxin- oder Medikamentennebenwirkung, vaskulären, entzündlichen oder raumfordernden Krankheiten den Parkinsonismus auslösen können, von den atypischen Parkinsonsyndromen. Zu den atypischen Parkinsonsyndromen zählen die neurodegenerativen Erkrankungen wie die progressive supranukleäre Blickparese, die Multisystematrophie, die kortikobasale Degeneration sowie die Lewykörperchen-Demenz (Oertel W. 2008, Deutsche Gesellschaft für Neurologie). Gegenstand dieser Arbeit wird das idiopathische Parkinsonsyndrom sein, dessen größter Risikofaktor der Alterungsprozess darstellt (Lees, Hardy et al. 2009).

Fast 200 Jahre nach James Parkinson zeichnet sich aufgrund der demographischen Entwicklung eine immer älter werdende Bevölkerung ab. Schätzungen zufolge wird 2020 in manchen Regionen Deutschlands jeder Dritte über 60 Jahre alt sein (S. Kröhnert 2005). Diese Veränderung in der Altersstruktur hat zur Folge, dass chronisch-

degenerative Erkrankungen und speziell neurodegenerative Erkrankungen mehr denn je im Interesse der medizinischen Versorgung und Forschung stehen werden. So erhöht sich mit der steigenden Lebenserwartung das Auftreten der neurodegenerativen Erkrankungen sowie deren Erkrankungsdauer (Tanner and Goldman 1996). Mit dem demographischen Wandel wird daher auch die Prävalenz des IPS zunehmen (Lang and Lozano 1998). Bis ins Jahr 2030 wird sich sogar die Zahl der Betroffenen verdoppeln (Dorsey, Constantinescu et al. 2007).

Dieser Anstieg macht es notwendig Methoden zu entwickeln, die das IPS frühzeitig diagnostizieren, um dann gegebenenfalls mit neuen neuroprotektiven Therapien den Krankheitsprogress zu stoppen.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, in einer Hochrisikogruppe für das IPS präklinisch auftretende motorische sowie kognitive Beeinträchtigungen zu erkennen und systematisch zu analysieren. In einem Vergleich zwischen Hochrisikoprobanden, Kontrollprobanden und Parkinsonpatienten sollen mit Hilfe von modernen Messmethoden veränderte Gangparameter quantifiziert und in Relation mit den kognitiven Funktionen gesetzt werden.

1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom

Das IPS beschreibt eine hypokinetische-hypertone Erkrankung des extrapyramidalen Systems, der ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter in der Basalganglienschleife zu Grunde liegt. Während bei dem Großteil der IPS-Patienten die Erstmanifestation in der 6.Lebensdekade liegt, tritt bei etwa 10% die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr auf (K.F.Masuhr 2007). Bei einem frühen Erkrankungsalter spricht man von einem „early-onset“.

Mit einer Inzidenz von 16-19/100.000 Einwohner pro Jahr (Twelves, Perkins et al. 2003) gilt das IPS als eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen und als die zweithäufigste Bewegungsstörung der älteren Bevölkerung (Berg 2006).

Die Prävalenz des IPS ist mit zunehmenden Alter progredient (de Rijk, Tzourio et al. 1997). Dementsprechend liegt diese bei den 65-79 Jährigen bei 0,6%, erhöht sich in der Altersgruppe der 85-89 Jährigen auf 2,6 % und setzt sich bei höherem Alter noch fort.

Zusammenfassend wird somit eine durchschnittliche Prävalenz von 2% bei den über 65 Jährigen beschrieben (de Rijk, Launer et al. 2000).

Das IPS kennzeichnet ein progredientes Absterben der melaninhaltigen dopaminergen Neurone der Pars compacta der Substantia nigra (SN). Aufgrund dieser Degeneration findet sich konsekutiv neuropathologisch eine Depigmentierung der SN. Im Verlauf der Erkrankung lagern sich zudem in der SN intrazellulär eosinophile Einschlusskörperchen ab, die sogenannten Lewy-Körperchen (Gibb and Lees 1988). Die Lewy-Körperchen bestehen aus dem aggregierten Neurofilament α -Synuclein, weswegen auch das IPS als α -Synucleinopathie bezeichnet wird.

Diese Aggregationen folgen einem typischen Verteilungsmuster, das mit dem Auftreten möglicher präklinischer Symptome (siehe Kapitel 1.2) korreliert. Demzufolge finden sich Lewy-Körperchen auch in Kerngebieten der Medulla oblongata, in mesenzephalen Strukturen wie z.B. die SN und im weiteren Verlauf der Krankheit auch in kortikalen Gebieten (Braak, Del Tredici et al. 2002).

Die Ätiologie des neuronalen Zellverlustes ist bis heute nicht hinreichend geklärt. Jedoch vermutete man eine multifaktorielle Genese, die sich u.a. aus Umweltfaktoren, oxidativem Stress und genetischen Ursachen zusammensetzt. Zum Beispiel berichten 10-15% der Patienten von einer positiven Familienanamnese für Morbus Parkinson (Gasser 2007)

Das IPS wird klinisch diagnostiziert. Den Leitlinien zufolge muss eine Bradykinese und zusätzlich eines der drei anderen Kardinalsymptome (Rigor, Tremor und posturale Instabilität) präsent sein, um die Diagnose eines IPS zu stellen. Unterstützend gelten ein einseitiger Beginn, die persistierende Asymmetrie im weiteren Verlauf, ein positives Ansprechen der L-Dopa-Therapie sowie der Ausschluss der symptomatischen Parkinsonsyndrome und anderer bekannter neurodegenerativer Erkrankungen als Kriterien (Oertel W. 2008 Deutsche Gesellschaft für Neurologie).

1.1.1 Klinische Symptomatik des IPS

Das IPS weist einen schleichenden Beginn auf, welcher wahrscheinlich schon Jahre dem eigentlichen Auftreten der motorischen Symptome zuvorkommt (Koller 1992). So treten erst bei einer Degeneration von 60% der dopaminergen Neurone die Kardinalsymptome des IPS auf (Agid 1991). Zuvor können die Zellverluste aufgrund der neuronalen Plastizität der verbleibenden Neurone mittels vermehrter Dopaminsynthese kompensiert werden (LeWitt, Galloway et al. 1992).

In der Literatur werden neben den klassischen motorischen Bewegungsstörungen eine Vielzahl andere Symptome beschrieben. So manifestieren sich bei 40-70 % der IPS-Patienten autonome Dysfunktionen (Chaudhuri, Healy et al. 2006), welche sich bei einem Großteil der Patienten in einer Obstipation (Jost and Eckardt 2003) oder in anderen vegetativen Fehlregulationen wie einer orthostatische Dysregulation (Goetz, Lutge et al. 1986), einer Hypersalivation (vermehrter Speichelfluss) (Serrano-Duenas 2003), einer sexuellen Funktionsstörung (Gao, Chen et al. 2007) sowie einer Seborrhoe (Überproduktion von Hautfetten) zeigen können.

Des Weiteren berichten Studien über Schlafstörungen wie z.B. die Rapid-Eye-Movement-(REM) Schlafstörungen (Poryazova and Zachariev 2005), einer olfaktorische Dysfunktion (Kranick and Duda 2008) sowie neuropsychologische und kognitive Symptome (Leverenz, Quinn et al. 2009) bei IPS-Patienten.

1.1.1.1 Kardinalsymptome

Wie von James Parkinson und Jean Marie Charcot charakterisiert, stellen die Kardinalsymptome des IPS die Bewegungsverlangsamung oder -Armut (Bradykinese/Akinese), die muskuläre Versteifung (Rigor), das Zittern (Tremor) und die Verminderung der Haltungs- und Stellreflexe (posturale Instabilität) dar. Trotz des progredienten Verlaufs der Erkrankung bleiben die Symptome seitenbetont. Aufgrund der verschiedenen Ausprägung der Symptomatik unterscheidet man den Äquivalenztyp (Rigor, Tremor und Akinese gleich ausgeprägt), den Tremordominanztyp (Rigor und Akinese kaum ausgeprägt) von dem akinetisch-rigiden Typ (Tremor minimal ausgeprägt) (K.F.Masuhr 2007).

Kennzeichnend für das IPS ist eine Verlangsamung der Bewegungsabläufe (Bradykinese) bis hin zur Bewegungsarmut (Akinese). Dies zeigt sich vor allem bei dem charakteristischen Gangbild der Parkinsonpatienten. Beginnend mit einer akinetischen Starthemmung setzt sich der Gang mit verkürzter Schrittlänge und verminderten Armschwung fort. Des Weiteren kann sich die Bewegungseinschränkung in einer verminderten Mimik (Hypomimie), einer Verarmung der Sprachlautstärke (Mirkrophonie) sowie einer kompletten sekundenlangen Bewegungsblockade äußern, die plötzlich einsetzt und als „freezing-Phänomen“ beschrieben wird. Ein kleiner werdendes Schriftbild (Mirkographie) ist typisch für die größenverminderten Bewegungsabläufe, die man als Hypokinese bezeichnet (K.F.Masuhr 2007).

Beim Rigor weist die Muskulatur einen erhöhten Muskeltonus auf. Dieser wird vor allem in den Extremitäten sichtbar, was subjektiv von den Patienten als Steifigkeit empfunden wird. Der daraus resultierende Widerstand lässt sich in Form des Zahnradphänomens nachweisen. Bei der Untersuchung zeigt sich der Rigor charakteristischer auf der Seite der passiv durchbewegten Extremität, wenn eine andere Extremität zeitgleich aktiv bewegt wird (Hong, Perlmutter et al. 2007). Häufig äußert sich schon frühzeitig der Rigor durch Muskelschmerzen, speziell in der Nacken- und Schultermuskulatur, die von Ärzten öfters irrtümlich als Rheumasymptome diagnostiziert werden. Hinzu kommen im Verlauf eine gebundene Körperhaltung sowie eine Ungeschicklichkeit, die z.B. das Zuknöpfen von Kleidungsstücken erschwert (K.F.Masuhr 2007).

Aufgrund von wechselseitiger Kontraktion muskulärer Gegenspieler wird eine unwillkürliche rhythmische Bewegung von funktionellen Körpereinheiten ausgelöst, die man als Tremor bezeichnet (Smaga 2003).

Beim IPS tritt bei 70% der IPS-Patienten ein Ruhetremor auf, der sich vorwiegend in entspannter Muskulatur manifestiert und bei gezielten Bewegungen abnimmt. Er hat eine Frequenz von ca 4-6 Hz und variiert in der Amplitude (K.F.Masuhr 2007). Jedoch werden beim IPS auch andere pathologische Tremortypen beobachtet, sodass auch ein Aktionstremor sowie ein posturaler Tremor eine Diagnose nicht ausschließen (Sethi 2002).

Durch den Verminderung bzw. den Ausfall der Halte- und Stellreflexe bei IPS-Patienten, müssen diese ihre aufrechte Haltung im Sitzen, Stehen oder Gehen willkürlich korrigieren. Diese mangelnde Stabilität (posturale Instabilität) führt zu einer gesteigerten Fallneigung mit damit verbundenen Stürzen. Ferner zeigen sich Stand- und Gangunsicherheit sowie Schwierigkeiten bei Richtungswechseln (K.F.Masuhr 2007).

1.1.1.2 Kognitive Symptome

Obwohl das IPS typischerweise als Bewegungsstörung definiert ist, steht heutzutage auch eine kognitive Symptomatik im Mittelpunkt der Forschung. Mehrere Studien konnten kognitive Defizite beim IPS nachweisen, die sich sogar schon in einer frühen Krankheitsphase manifestieren (Aarsland, Bronnick et al. 2011). Diese Defizite werden in der Literatur als „mild cognitive impairments“ (MCI) zusammengefasst, falls keine Parkinsondemenz vorliegt.

Das Auftreten von MCI bei IPS-Patienten variiert je nach Studienlage zwischen 20% bis 30%, wobei etwa 20% der Patienten bei der Krankheitsdiagnose bereits kognitive Defizite aufweisen (Foltnie, Brayne et al. 2004; Muslimovic, Post et al. 2005; Mamikonyan, Moberg et al. 2009; Aarsland, Bronnick et al. 2011). Die Ausprägung der kognitiven Symptome ist heterogen (Goldman and Litvan 2011). So können sich Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen, des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der visuell-kreativen Fähigkeiten zeigen (Caviness, Driver-Dunckley et al. 2007). Die am häufigsten beschriebenen kognitiven Defizite sind die Defizite der Exekutivfunktionen (Levin and Katzen 2005), die oft die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), die soziale Interaktion und somit auch auf die Lebensqualität einschränken (Foster and Hershey 2011).

Unter den Exekutivfunktionen (EF) versteht man neben dem Willen, dem Planen, der Kontrolle und der Ausführung von Handlungsabläufen, auch die Fähigkeiten der mentalen Flexibilität, der geteilte Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der Selbstregulation (Emre 2003; Foster and Hershey 2011). Charakteristisch für die Funktionsstörungen der EF sind somit Antriebslosigkeit, Mängel bei Planung, Priorisierung und Durchführung von Aktionen (Campos-Sousa, Campos-Sousa et al. 2010) sowie eine verminderte Flexibilität in neuen, unbekanntem Situationen. Ferner

wurden bei IPS-Patienten mit MCI Beeinträchtigungen der Sprachfähigkeit sowie der Gang- und Haltungsfunktionen beobachtet (Muslimovic, Post et al. 2005).

In einem Tiermodell für das IPS konnte anhand von MPTP-behandelten Affen gezeigt werden, dass Störungen der EF vor den typischen motorischen Defiziten des IPS auftreten (Schneider and Pope-Coleman 1995). Eine weitere Studie eruierte, dass bei Verwandten ersten Grades von Parkinsonpatienten die Inzidenz für exekutive Dysfunktionen erhöht ist und unterstütze damit die Hypothese, dass Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen bereits präklinisch eine Rolle spielen (Dujardin, Duhamel et al. 1999).

Da die kognitive Symptomatik den Defiziten gleicht, die Patienten mit einem Frontalhirnschaden haben, vermutet man eine Schädigung der frontostriatalen Bahnen, die den präfrontalen Kortex mit den Basalganglien sowie den Thalamus verbinden (Owen 2004). Dahin gehend wird sowohl über Störungen im dopaminergen Transmittersystem als auch in den nicht-dopaminergen Systemen (z.B. cholinerg, noradrenerg) berichtet (Owen 2004; De Leonibus, Manago et al. 2009; Meyer, Strecker et al. 2009).

Mehrere Studien konnten darüber hinaus eine Assoziation zwischen MCI und dem Alter, einem langen Krankheitsverlauf, einem hohen Schweregrad der Erkrankung sowie dem Vorkommen von Depressionen aufzeigen (Santangelo, Trojano et al. 2007; Aarsland, Bronnick et al. 2010).

Aufgrund der Progression der kognitiven Defizite im Krankheitsverlauf weisen die IPS-Patienten ein erhöhtes Risiko auf, eine Demenz zu entwickeln (Williams-Gray, Evans et al. 2009).

1.1.2 Prodromale Phase des IPS

Mittlerweile haben viele Studienergebnisse bestätigt, dass die neuronale Degeneration schon lange vor der klinisch sichtbaren Phase beginnt (Postuma and Montplaisir 2009). Diese Periode wird als prodromale oder auch präklinische Phase bezeichnet. So analysierte man in einer retrospektiven Studie, dass IPS-Patienten in einem 10 jährigen Zeitraum vor ihrer eigentlichen Diagnosestellung häufiger Haus- sowie Fachärzte aufgrund vegetativer, zentralnervöser, psychologischer sowie muskuloskeletaler Symptomen konsultierten (Gonera, van't Hof et al. 1997). Allerdings ist die Dauer dieser prodromalen Phase nicht hinreichend erforscht, sodass in der Literatur Jahre bis Jahrzehnte angegeben werden (Hawkes 2008).

Unterstützend hierzu finden sich in den schon bereits beschriebenen Lewy-Körperchen (siehe Kapitel 1) neuropathologische Korrelate, die den Verlauf der Erkrankung widerspiegeln. Dieses Staging des IPS beschreibt 6 Verlaufsstadien. Das erste Stadium umfasst den Kern des Nervus olfactorius, den dorsalen motorischen Kern des Nervus vagus und periphere autonome Ganglien. Stadium zwei weitet sich auf medulläre sowie pontine Regionen aus. So sind die unteren Raphe-Kerne, der Locus Coeruleus - Komplex und Teile der retikulären Formation beteiligt. Während die ersten zwei Stadien die präklinische Phase repräsentieren, sind motorische Symptome erst im 3. Stadium der Erkrankung erkennbar, da nun die Substantia nigra, die Amygdala, sowie verschiedene mesenzephalische Kerngebiete betroffen sind. Die Stadien 4-6 drücken mit der Beteiligung der kortikalen Regionen die spätere Krankheitsphase aus (Braak, Del Tredici et al. 2003; Braak, Muller et al. 2006).

In der präklinischen Phase treten gehäuft Depressionen, Funktionsstörungen des REM-Schlafes, autonome Dysfunktionen sowie Störungen der Geruchssinns auf (Postuma, Gagnon et al. 2010). Ebenfalls zeigt sich bereits in der prodromalen Phase eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) (Berg, Seppi et al. 2011).

1.1.2.1 Nicht-Motorische Marker

Olfaktorische Dysfunktionen

Vor über 35 Jahren wurde erstmalig eine Geruchsstörung mit dem IPS assoziiert (Berendse and Ponsen 2006). Aktuellen Forschungsergebnissen nach zeigen sich bei bis zu 96% der Parkinsonpatienten eine eingeschränkte olfaktorische Funktion (Haehner, Hummel et al. 2011), welche sich sowohl in der Geruchserkennung, der Geruchsunterscheidung als auch in der Geruchsidentifikation äußern kann (Tissingh, Berendse et al. 2001). Diese Einschränkungen bleiben annähernd stabil und scheinen im Krankheitsverlauf nicht progredient zu sein (Maetzler, Liepelt et al. 2009).

In Anlehnung an das Staging von Braak treten frühzeitig Lewy-Körperchen im Nucleus olfactorius auf. Des Weiteren konnte eine MRT-gestützte Studie eine Zerstörung der olfaktorischen Bahnen bereits in der frühen Krankheitsphase darstellen (Scherfler, Schocke et al. 2006).

Diese radiologischen sowie pathologischen Korrelate unterstützen die heutige wissenschaftliche Ansicht, dass die funktionellen Störungen des olfaktorischen Systems bereits in der präklinischen Phase auftreten. Demzufolge wiesen Verwandte ersten Grades von IPS-Patienten, welche über eine Hyposmie berichteten, ein 13% höheres Risiko auf, am IPS zu erkranken (Berendse and Ponsen 2006). Eine weitere große Studie mit 2,267 Probanden zeigte, dass im Verlauf von 4 Jahren eine Beeinträchtigung des Geruchssinns mit einem erhöhten Risiko für das IPS einhergeht (Ross, Petrovitch et al. 2008). Obwohl diese Korrelation umso geringer wird, je länger die Hyposmie bekannt ist, und Geruchsstörungen auch bei anderen degenerativen Erkrankungen, wie z.B. dem Morbus Alzheimer, auftreten, bilden Riechprüfungen in einer Risikogruppe für das IPS eine zuverlässige Screening-Methode (Kranick and Duda 2008).

Autonome Funktionsstörungen

Autonome Dysfunktionen zeigen sich bei dem Großteil der IPS-Patienten und finden, wie Braak das 1.Stadium beschreibt, in den peripheren autonomen Ganglien sowie im dorsalen Kern des Nervus Vagus ihre neurodegenerativen Veränderungen.

Diese Assoziation wird von einer weiteren Studie gestützt, welche den Zusammenhang zwischen unregelmäßiger Darmbewegung und dem Auftreten von Lewy-Körperchen untersuchte (Abbott, Ross et al. 2007).

Darüber hinaus mehren sich die Hinweise, dass vor allem eine verminderte Darmbewegung sowie eine Obstipation prädiktive Marker für das IPS darstellen, die sich bereits 10-20 Jahre vor der motorischen Symptomatik manifestieren (Abbott, Petrovitch et al. 2001; Savica, Carlin et al. 2009).

Im Gegensatz hierzu zeigen sich andere autonome Parameter wie z.B. der orthostatische Blutdruck, die Herzschlagvariabilität und die Blasenentleerungsstörungen nicht als geeignete prodromale Marker (Postuma, Gagnon et al. 2010).

Schlafstörungen

Bekanntermaßen manifestieren sich häufig Schlafstörungen bei IPS-Patienten (Adler and Thorpy 2005). Im Mittelpunkt der Forschungen stehen hierbei die exzessive Tagesmüdigkeit (EDS) sowie die idiopathische REM-Schlafstörung (RBD), die mit einem erhöhten Risiko für das IPS einhergehen (Abbott, Ross et al. 2005; Postuma, Gagnon et al. 2009).

Analog zu dem 2. Stadium von Braak ist das RBD neben anderen Gebieten mit Läsionen im den pontinen Regionen wie z.B. dem Locus coeruleus verbunden (Postuma, Gagnon et al. 2010). Diese starke Beziehung zu den α -Synucleinablagerungen und die Tatsache, dass vielen Patienten einer idiopathischen RBD Jahre nach Diagnosestellung ein IPS oder eine Demenz entwickeln, bestätigen das RBD als einen guten prädiktiven Marker für das IPS (Postuma, Gagnon et al. 2010; Lang 2011). Laut aktueller Studienlage steigt das Risiko, neurodegenerative Erkrankungen zu entwickeln, mit der Dauer des idiopathischen RBD von 17,7% nach 5 Jahren, auf 40,6% nach 10 Jahren und auf 52,4% nach 12 Jahren an (Postuma, Gagnon et al. 2009).

Beim RBD ist die normalerweise muskuläre Atonie während der REM-Phasen vermindert, sodass die Patienten im Zusammenhang mit Träumen ausfallende Bewegungen machen und sich verletzen können (Gagnon, Postuma et al. 2006).

Ferner findet sich häufig eine Assoziation mit anderen prodromalen Symptomen, wie z.B. olfaktorischen und visuelle Störungen (Postuma, Gagnon et al. 2010), eine

Hyperechogenität des Mittelhirns im transkraniellen Ultraschall (TCS) (Stockner, Iranzo et al. 2009) sowie kognitiven Defiziten (Massicotte-Marquez, Decary et al. 2008).

Depressionen

Unabhängig von der Dauer der Erkrankung leiden 20 bis 40% der IPS-Patienten unter einer depressiven Symptomatik (Lieberman 2006). In einem systematischen Überblick über aktuelle Studienergebnisse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Depressionen ein 2,4-3,2faches erhöhtes Risiko für das IPS haben (Ishihara and Brayne 2006). Dementsprechend berichten etwa 9% der IPS-Patienten im Vergleich zu 4% der Kontrollprobanden einer Studie in ihrer Vorgeschichte an Depressionen gelitten zu haben (Leentjens, Van den Akker et al. 2003).

Pathophysiologisch stimmen unterschiedliche zentralnervöse Strukturen, wie z.B. die dorsalen Raphe-Kerne und die Neurone des Locus coeruleus, mit dem 2. Stadium von Braak überein (Postuma, Gagnon et al. 2010). Diesbezüglich geht man von einer Störung verschiedener neuronaler Bahnen und Transmittersystemen aus, die sowohl dopaminerge als auch serotonerge und noradrenerge Neurone einschließt (Lieberman 2006). Darüber hinaus zeigt sich mit einer Hyperechogenität der Substantia nigra sowie einer verminderten Echogenität der serotonergen Raphe-Kerne des Hirnstamms im TCS ein morphologisches Korrelat bei Patienten, die eine Depression aufwiesen und im Verlauf an einem IPS erkrankten (Walter, Hoepfner et al. 2007).

Dennoch entwickeln viele Patienten, die unter Depressionen leiden, niemals ein IPS, wodurch die Spezifität als prädiktiven Marker limitiert wird (Postuma, Gagnon et al. 2010).

Hyperechogenität der SN

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten beschrieben wurde, tritt eine Hyperechogenität der SN ebenfalls bei mehreren prädiktiven Markern für das IPS auf (Haehner, Hummel et al. 2007; Walter, Hoepfner et al. 2007; Stockner, Iranzo et al. 2009).

Die Hyperechogenität definiert sich als eine echoreiche Fläche im Bereich der SN, die entsprechend der oberen Standardabweichung der Normalbevölkerung größer als

0,19cm² ist (Berg, Becker et al. 1999; Berg, Siefker et al. 2001). Diese Hyperechogenität wird im Folgenden als SN+ bezeichnet.

Nach Stand des Wissens weisen etwa 90% der Parkinsonpatienten eine SN+ auf, welche häufig kontralateral der klinisch betroffenen Seite deutlicher ausgeprägt ist (Berg, Siefker et al. 2001). Diese Ausprägung ändert sich im Krankheitsverlauf nicht und ist somit unabhängig von Dauer und Schwere des IPS (Berg, Merz et al. 2005).

Die Ätiologie der Hyperechogenität ist noch nicht abschließend geklärt. Jedoch konnte in Studien eine Korrelation zwischen der SN+ und einem erhöhten Eisen- und Ferritingehalt in der SN (Zecca, Berg et al. 2005) sowie einer gehäuften Mikrogliaaktivität festgestellt werden (Berg, Godau et al. 2010).

Darüber hinaus präsentiert sich bei etwa 9% der gesunden Probanden eine solche Hyperechogenität, von denen über 60% bei einer PET-Untersuchung eine reduzierte [¹⁸F]Fluoro-Dopa (F-Dopa) Aufnahme im Striatum zeigen (Berg, Becker et al. 1999). Diese Beeinträchtigung des dopaminergen nigrostriatalen Systems konnte eine weitere Studie unterstreichen, indem sich bei den über 60-Jährigen gesunden Probanden häufiger extrapyramidale Störungen bis hin zu typischen Parkinsonsymptomen manifestierten (Berg, Siefker et al. 2001). Diese Erkenntnisse und die im Verlauf größenkonstante Fläche der SN+ legen nahe, dass die SN+ ein Zeichen der Vulnerabilität des dopaminergen Systems ist und einen prädiktiven Marker für das IPS darstellt, der schon Jahre vor der Diagnosestellung im TCS gemessen werden kann (Berg, Siefker et al. 2001).

1.1.2.2 Motorische Marker

Die Biographie des britischen Profifußballers Ray Kennedy beschreibt anschaulich, dass sich bereits Jahre vor dem Auftreten der Kardinalsymptome eine motorische Symptomatik zeigen kann. Bereits 14 Jahre vor der Diagnosestellung des IPS konnten bei ihm leichte Bewegungseinschränkungen des rechten Armes und Beines sowie eine verringerte Mimik festgestellt werden. Dies wurde vor allem in einigen Videoaufzeichnungen seiner Fußballspiele sichtbar, in denen unter Anstrengung des Spiels sein rechte Armschwung vermindert war (Lees 1992).

Darüber hinaus detektierten zwei Studien ein verändertes Gangmuster (Gleichgewichtsstörung und Fallneigung), ein verminderten Armschwung, eine

Verlangsamung der Bewegungen, eine muskuläre Steifigkeit und ein Tremor als präklinische motorische Symptome (de Lau, Koudstaal et al. 2006; Gaenslen, Swid et al. 2011). So eruierte die prospektive Rotterdam-Studie, dass gesunde Probanden, die am Beginn der Studie leichte motorische Symptome angaben, im Verlauf ein signifikant erhöhtes Risiko hatten, ein IPS zu entwickeln (de Lau, Koudstaal et al. 2006). Neben diesen genannten Symptomen kann eine kleiner werdende Schrift oder eine leisere monotone Sprache den Kardinalsymptomen des IPS vorrausgehen (Lees, Hardy et al. 2009).

Diese ersten motorischen Beeinträchtigungen sind anfangs diskret und äußern sich teilweise nur unter erschwerten Umständen, wie etwa bei einem anstrengendem Fußballspiel oder bei einer Aufgabe, die eine geteilte Aufmerksamkeit erfordert (siehe Kapitel 1.2).

Wie bereits erwähnt, manifestieren sich die typischen motorischen Parkinsonsymptome erst bei einer Degeneration von 60% der dopaminergen Neurone in der SN. Zuvor versucht der Körper den Folgen der Degeneration durch verschiedene Kompensationsmethoden entgegenzuwirken und somit mögliche motorische Defizite auszugleichen.

Am Beispiel von mehreren fMRT-Studien wird anschaulich, dass Patienten, die ein dopaminerges Defizit aufweisen, einfache motorische Aufgaben analog zu den Kontrollprobanden ausführen und vergleichbare Resultate erzielen, indem sie weitere Gehirnareale aktivieren.

So aktivierten heterozygote Träger des mutierten Parkin-Gens oder des PINK1-Gens, bei denen ein erhöhtes Risiko für das IPS bekannt ist, das rostrale supplementäre-motorische Areal sowie den rostralen prämotorischen Kortex (van Nuenen, van Eimeren et al. 2009; van Nuenen, Weiss et al. 2009). Des Weiteren wiesen IPS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine Aktivität im Kleinhirn, im prämotorischen Kortex, im Precuneus und präfrontalen Kortex auf, während sie automatisierte motorische Aufgaben ausübten (Wu and Hallett 2005).

Diese Mechanismen erlauben bei der Ausführung einfacher oder auch automatisierter Bewegungen, wie z.B. der gewöhnliche Gang, den dopaminergen Mangel zu

kompensieren. Jedoch zeigen IPS-Patienten sowie auch RBD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden Defizite bei komplexeren motorischen Aufgaben, die eine kognitive Leistung erfordern (Stern, Mayeux et al. 1983; Postuma, Gagnon et al. 2009).

Diese Ansicht bestätigt auch eine Studie von Mirelman und Kollegen, die in einem Kollektiv von asymptomatischen Trägern und Nicht-Trägern des mutierten LRRK2-Gens Gangparameter in verschiedenen Herausforderungen beurteilte (Mirelman, Gurevich et al. 2011). Träger des mutierten LRRK2-Gens können im Laufe ihres Lebens ein familiäres Parkinsonsyndrom sowie ein IPS entwickeln (Kumari and Tan 2009) und stellen somit eine Risikogruppe für Parkinson in der prodromalen Phase dar. Diese Risikoprobanten erzielten bei den automatisierten Bewegungen des gewöhnlichen Gangs vergleichbare Ergebnisse wie die Nicht-Träger des LRRK2-Gens. Allerdings konnte bei anspruchsvolleren Aufgaben, wie z.B. schnelles Gehen oder Aufgaben mit geteilter Aufmerksamkeit, eine veränderte Gangvariabilität bei den Trägern des LRRK2-Gens im Vergleich zu den Nicht-Trägern gemessen werden (Mirelman, Gurevich et al. 2011).

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich folgern, dass sich diskrete motorische Symptome bei Risikopatienten für das IPS bereits in der prodromalen Phase präsentieren und sie deutlicher in Erscheinung treten je fordernder die Situation ist.

1.2 Charakterisierung von Gangmustern

Bewegungen und im Speziellen der Gang wurden früher als automatische Prozesse beschrieben, die auf spinaler Ebene reflektorisch gesteuert werden und nur einen geringen kognitiven Input des Cortex benötigten (Shik and Orlovsky 1976). Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft ist man von der Interaktion und dem Einfluss von mehreren kognitiven und neuropsychologischen Funktionen auf den Gang überzeugt (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

Dementsprechend konnte eine PET-Studie eine zunehmende Aktivität in frontalen sowie in parietalen Gehirnbereichen während der Ausführung von motorischen Aufgaben unterschiedlicher Schwere nachweisen. Hierbei aktivierten Aufgaben, die einfache automatisierte Bewegungen erforderten, andere Gehirnbereiche als Bewegungsaufgaben, welche ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Anpassungsfähigkeit an die Situation

beanspruchten (Malouin, Richards et al. 2003). Bewegungsabläufe entstehen somit aus einem Zusammenspiel aus automatisierten erlernten Prozessen und den höheren kognitiven Ebenen, um z.B. ein jeweiliges Gangmuster zu generieren.

Aus der Beobachtersicht sieht der Gang als eine flüssige dynamische Bewegung aus, in der beide Beine sich symmetrisch und rhythmisch aufeinander abgestimmt bewegen. In der Tat bildet der Gang ein bestimmtes Muster ab, das mehrere Dimensionen (z.B. zeitlich, räumlich) impliziert.

Dieser mehrdimensionale Gang lässt sich in verschiedenen Gangparametern messen, die nicht notwendigerweise miteinander korrelieren und somit eine Unabhängigkeit verschiedener Kontrollmechanismen widerspiegeln (Plotnik, Dagan et al. 2011). So können zum Beispiel die Schrittlänge und die Ganggeschwindigkeit die generelle Mobilität charakterisieren, während die Rhythmik über die Gangvariabilität und die beidseitige Funktion des Ganges über die Gangasymmetrie oder die bilaterale Koordination gemessen werden kann (Plotnik, Dagan et al. 2011).

Diese verschiedenen Gangparameter können unterschiedlichen Momenten einer Gangmessung zugeordnet werden. Während Parameter, wie z.B. die Schrittfrequenz, die -anzahl und die Ganggeschwindigkeit, dem sogenannten 1.Moment beziehungsweise dem Mittelwert der Messungen zugeordnet sind, bildet der 2.Moment die Standardabweichung der Messung ab und beschreibt die Variabilität des Ganges (Hausdorff 2009). Als Parameter des 2.Moments sind u.a. die Gangasymmetrie, die Gangvariabilität und der „phase coordination index“ (PCI), der ein Maß der bilateralen Koordination des Ganges darstellt (Plotnik, Giladi et al. 2007), zu nennen.

1.2.1 Einfluss von Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit

Für das Gehen stellen die wichtigsten kognitiven Funktionen die Exekutivfunktionen (EF) und im Speziellen die Aufmerksamkeit dar (Springer, Giladi et al. 2006).

Wie bereits im Kapitel 1.1.1.2 angesprochen, integrieren EF wichtige Komponenten der Kognition und des Verhaltens, wie z.B. das Planen, der Wille und die zielgerichtet Handlung. EF sind somit notwendig für die täglichen Aktivitäten und Handlungsabläufe.

Beeinträchtigungen im Bereich der EF äußern sich dementsprechend auch in einem veränderten Gangmuster. Zum Beispiel kann sich ein reduzierter Wille in einer Motivationseinschränkung und einem damit einhergehenden Mobilitätsverlust zeigen. Das Risiko für Stürze erhöht sich, da die eigenen körperlichen Limitierungen nicht mehr angemessen wahrgenommen und nicht situativ adaptiert werden. Des Weiteren können beeinträchtigte EF zu einer falschen Priorisierung führen, sodass die Aufmerksamkeit nicht auf die Stabilität und Sicherheit im Gang gerichtet wird (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

Die Aufmerksamkeit kann als ein spezieller Teil der Exekutivfunktionen angesehen werden (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008), der mit den anderen kognitiven Prozessen in Verbindung steht und auf sie Einfluss nimmt. Diese Verbindungen zu den anderen Gehirnregionen findet sich in einem anatomischen Netzwerk wieder (Posner and Petersen 1990), dessen Aufmerksamkeitsleistung sich in mehrere Funktionsebenen, wie z.B. Orientierung, Reaktionswahl, geteilte Aufmerksamkeit und Wachsamkeit, gliedert (Perry and Hodges 1999).

Die Aufmerksamkeit beschreibt eine limitierte und individuelle Aufnahmefähigkeit der zu verarbeitenden Prozesse. Jede Aufgabe erfordert ein spezifisches Maß an Aufmerksamkeit. Infolgedessen zeigt sich eine Leistungsminderung, wenn z.B. mehrere Aufgaben gleichzeitig ausgeführt werden (Woollacott and Shumway-Cook 2002). So präsentieren sich kognitive oder motorische Beeinträchtigungen besonders in herausfordernden Situationen, die eine geteilte Aufmerksamkeit erfordern, wie z.B. beim sogenannten Dual-Tasking (DT).

Das Dual Tasking beschreibt das gleichzeitige Ausführen zweier unterschiedlicher Aufgaben.

Sowohl die motorische Aufgabe, wie z.B. das Gehen, als auch die kognitive Aufgabe erfordert einen Teil der Aufmerksamkeit. Beeinträchtigungen in einer oder auch in beiden Aufgaben werden mit den folgenden Theorien begründet.

Die „capacity sharing“-Theorie spricht von einer limitierten Aufmerksamkeitskapazität, die beim DT überschritten wird und so zu einer verminderten Leistung in einer der beiden Aufgaben führt.

Der „bottleneck“-Theorie nach verzögert sich die Verarbeitung der Prozesse, wenn die verschiedenen Aufgaben das gleiche neuronale Netzwerk beanspruchen. Dieser „Engpass“ in der Verarbeitung, der durch das DT entsteht, führt z.B. zu einer verzögerten kognitiven Antwort oder zu einem langsameren Gang. Ergänzend hierzu bringt die dritte Theorie das „multiple resource“-Model ins Gespräch. Demnach erfordert das Verarbeiten von Prozessen mehrere kognitive Ressourcen. Folglich ist die Leistung beim Dual Tasking nur bei der Beanspruchung gleicher Ressourcen eingeschränkt. Das Gangmuster wäre demzufolge verändert, wenn die zweite Aufgabe auch eine motorische Komponente hat, die auf die gleichen Ressourcen zurückgreift. Im Gegensatz dazu steht die „cross talk“-Theorie. Demnach kommt es zu keinen Defiziten während des DT, wenn die zwei konkurrierenden Aufgaben die gleichen neuronalen Prozesse und Populationen nutzen (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

1.2.2 Einfluss von Alter und Kognition

Wie aus dem vorherigen Kapitel hervorgeht, wird der Gang von den höheren kognitiven Funktionen beeinflusst. In der Literatur wird eine Beeinträchtigung der EF durch den Alterungsprozess beschrieben (Ble, Volpato et al. 2005; Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

Dementsprechend können mit dem Alter assoziierte Veränderungen kortikaler Strukturen, wie z.B. Läsionen der weißen oder grauen Substanz, beeinträchtigte EF bedingen, die eventuell zu einer Inflexibilität im Denken und einer unangemessenen situativen Adaptation bei allgemein gesunden Älteren führt. Trotz einer generellen kognitiven Verlangsamung bei älteren Erwachsenen und einer leichten Beeinträchtigung in einzelnen Bereichen wie etwa Aufmerksamkeit und mentale Flexibilität, geht man bei Gesunden mit einem normalen Alterungsprozess jedoch nicht von einer exekutiven Dysfunktion aus (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

Nichtsdestotrotz konnten mehrere Studien eine Assoziation zwischen kognitiven Funktionen und motorischer Leistung bei gesunden Probanden höheren Alters belegen.

Speziell eine Verminderung der Ganggeschwindigkeit, die mit dem Alterungsprozess weiter progredient ist, konnte mit einer geringeren Leistung in mehreren kognitiven Aufgaben in Zusammenhang gebracht werden (Watson, Rosano et al. 2010).

Bei über 3700 Probanden im Alter zwischen 65 und 85 zeigte sich im Verlauf einer prospektiven Studie, dass eine geminderte psychomotorische Geschwindigkeit mit einer langsameren Ganggeschwindigkeit zu Beginn der Studie sowie einer Abnahme der Ganggeschwindigkeit im 7 jährigen Verlauf assoziiert war (Soumare, Tavernier et al. 2009). Während eine weitere Studie vor allem eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit mit den motorischen Leistungsminderungen, wie z.B. einer reduzierten Ganggeschwindigkeit, in Verbindung setzte (Inzitari, Baldereschi et al. 2007), wies eine andere prospektive Untersuchung mit 2000 älteren Probanden eine Assoziation zwischen einer verminderten Leistung der EF und einer verringerten Ganggeschwindigkeit im Verlauf von 3 Jahren nach (Atkinson, Rosano et al. 2007).

Aufgrund dieser deutlichen Assoziation zwischen EF und dem Gang überrascht es nicht, dass man bei gesunden Älteren eine veränderte Ganggeschwindigkeit unter herausfordernden Bedingungen messen kann (Coppin, Shumway-Cook et al. 2006).

Zusammenfassend über mehrere Studienergebnisse wird eine verzögerte Reaktionszeit bei kognitiven Aufgaben oder eine Leistungsminderung im Gehen, wie z.B. eine reduzierte Ganggeschwindigkeit, während des Dual Tasking bei älteren gesunden Erwachsenen beschrieben, die mit steigendem Alter zunimmt (Lundin-Olsson, Nyberg et al. 1997; Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008; Al-Yahya, Dawes et al. 2011).

Diese beobachteten Defizite beim DT werden als Strategie betrachtet, die Gangsicherheit zu gewähren (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

Ähnlich den jungen Erwachsenen handelt ein gewisser Anteil der gesunden Älteren nach der sogenannten „posture first“-Strategie während des DT. Diese priorisieren währenddessen die Gangstabilität, um möglichen Stürzen vorzubeugen (Bloem, Grimbergen et al. 2006). Folglich reduzieren sie entweder ihre Aufmerksamkeit auf die kognitive Aufgabe oder sie verringern ihre Ganggeschwindigkeit in komplexeren Situationen (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

1.2.3 Einfluss von neurologischen Erkrankungen unter spezieller Berücksichtigung des IPS

Nach dem heutigen Stand des Wissens treten bei vielen neurologischen Erkrankungen, wie z.B. Schlaganfall, Morbus Alzheimer und IPS, Beeinträchtigungen der EF, der geteilten Aufmerksamkeit sowie der automatisierten Gangbewegung auf (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

Demnach findet sich bei diesen Patientenkollektiven unter einer hohen kognitiven Belastung, wie z.B. beim Dual Tasking, häufiger ein verändertes Gangmuster. Im Vergleich zu den gesunden Älteren zeigen diese Patienten neben einer reduzierten Ganggeschwindigkeit auch andere veränderte Gangparameter beim DT.

So konnte bei einer Kohorte von Schlaganfallpatienten eine reduzierte Schrittlänge während des Gehens und eine erhöhte Gangasymmetrie im Vergleich zu Kontrollen festgestellt werden (Yang, Chen et al. 2007). Des Weiteren konnten Studien bei Patienten mit Morbus Alzheimer eine signifikant erhöhte Gangvariabilität (Sheridan, Solomont et al. 2003), eine gesteigerte Schrittzeit sowie Schrittzeitvariabilität nachweisen (Camicioli, Bouchard et al. 2006; Allali, Kressig et al. 2007)

Beim IPS treten zwei unterschiedliche Arten von Gangstörungen auf. Während eine verzögerte Startinitiierung, eine Festination (unwillkürliche Gangbeschleunigung) und eine plötzlich einsetzende Gangblockade („freezing of gait“) als episodische Gangstörungen beschrieben werden, sind die kontinuierlichen Gangstörungen durch einen verlangsamten Gang mit einer verringerten Schrittlänge, einem verminderten Armschwung und einer verlängerten Zeit, die beide Füße zeitgleich am Boden verbringen („double limb support“, abgekürzt DLS), charakterisiert (Hausdorff 2009).

Diese Gangveränderungen können bereits in einem milden Krankheitsstadium auftreten. Zum Beispiel präsentierten „de novo“ IPS-Patienten (frühes Krankheitsstadium), die noch keine Parkinsonmedikation einnehmen, ein verändertes Gangmuster mit einer reduzierten Geschwindigkeit und einer erhöhten Gangvariabilität, obwohl noch keine schweren Gangeinschränkungen sichtbar sind (Baltadjieva, Giladi et al. 2006).

Wenngleich bereits während einfachen motorischen Aufgaben (Single Tasking, abgekürzt im Verlauf als ST) bei IPS-Patienten eine verkürzte Schrittlänge, eine reduzierte Ganggeschwindigkeit sowie eine gesteigerte Schrittvariabilität auftreten,

zeigt sich unter DT-Bedingungen eine Exazerbation der Gangbeeinträchtigung (Kelly, Eusterbrock et al. 2012).

Wie bereits erwähnt, manifestiert sich bei vielen IPS-Patienten eine kognitive Beeinträchtigung, die sich besonders in der aufmerksamkeitsfordernden Situation des DT zeigt und zu veränderten Gangparametern führt. So beschrieben Studien bei Patienten mit IPS unter verschiedenen DT-Bedingungen eine gesteigerte Gangasymmetrie und eine verminderte bilaterale Koordination des Ganges (Yogev, Plotnik et al. 2007; Plotnik, Giladi et al. 2009). Des Weiteren konnten andere Untersuchungen eine reduzierte Ganggeschwindigkeit, eine verkürzte Schrittlänge (Morris, Iansek et al. 1996; Camicioli, Oken et al. 1998; Bond and Morris 2000; Lord, Rochester et al. 2010; Plotnik, Dagan et al. 2011) sowie eine erhöhte Gangvariabilität während des DT feststellen (Yogev, Giladi et al. 2005; Plotnik, Dagan et al. 2011).

Diese DT-assoziierten Gangunregelmäßigkeiten bei IPS-Patienten erklären sich neben vielen anderen Mechanismen, wie z.B. der Dysfunktion mehrere Neurotransmittersysteme und dem Verlust an Gangautomatik (Kelly, Eusterbrock et al. 2012), durch die sogenannte „posture second“-Strategie. Im Gegensatz zur „posture first“-Strategie von Gesunden richten IPS-Patienten während des DT ihre Aufmerksamkeit auf die sekundäre kognitive Aufgabe anstatt sich auf die Gangsicherheit und -Stabilität zu konzentrieren. Diese falsche Priorisierung führt zu einem erhöhten Risiko zu stürzen (Bloem, Grimbergen et al. 2006).

1.3 Moderne Methoden zur Erfassung von Gangmustern

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, sind Gangmusteränderungen bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen und im Speziellen beim IPS zu finden. Subtile motorische Beeinträchtigungen, die bereits in der prodromalen Krankheitsphase auftreten (siehe Kapitel 1.1.2.2), können nur bedingt mit den standardisierten klinischen Methoden diagnostiziert werden. So beurteilt die „United Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS) die einfachen motorischen Funktionen und stellt somit keine geeignete Methode dar, um geringgradige Bewegungsstörungen, die noch nicht klinisch evident sind, zu identifizieren (Maetzler, Mancini et al. 2012).

Folglich stehen moderne quantitative Messmethoden mehr denn je im Mittelpunkt, um veränderte Gangmuster in der Klinik oder im ambulanten Bereich schnell und reliabel zu messen.

1.3.1 Quantitative Messmethoden von Gangparametern

Um quantitativ Gangparameter zu ermitteln, finden sich zahlreiche Analyse- und Messsysteme. Demnach differenzieren sich die Messmethoden in tragbare Sensoren am Körper (z.B. Accelerometer, Gyroskop) sowie an den Füßen (z.B. SMTEC FootSwitch[®]), in kameragesteuerte Systeme (z.B. Vicon[®]) und in sensorische Fußmatten (z.B. GaitMat[®], GAITRite[®]).

Die computergestützten Fußmattensysteme bestehen aus ausrollbaren Matten unterschiedlicher Länge, die mit Drucksensoren die Schritte wahrnehmen. Mit diesen Systemen lassen sich räumlich-zeitliche Gangparameter valide und zuverlässig messen (Cutlip, Mancinelli et al. 2000; Bilney, Morris et al. 2003)

Ähnlich wie die Fußmatten evaluieren die Schuheinlagen die Gangmuster mittels drucksensitiven Sensoren. Diese sensitiven Einlagensysteme können zeitliche Gangparameter valide aufzeichnen (Beauchet, Herrmann et al. 2008) und wurden bereits in Studien mit IPS-Patienten eingesetzt, um die Gang- und Schrittvariabilität zu quantifizieren (Frenkel-Toledo, Giladi et al. 2005; Yogev, Giladi et al. 2005; Baltadjieva, Giladi et al. 2006).

Des Weiteren können Gangmuster mit Hilfe von computergesteuerten 3D-Kamerasystemen in Bewegungslaboren aufgezeichnet werden. Dementsprechend

konnten Studien an IPS-Patienten Gangunregelmäßigkeiten diagnostizieren, indem sie mittels Infrarotkameras und reflektierender Sensoren am Körper der Probanden dreidimensional den Gang rekonstruierten (Alice, Fabienne et al. 2007; Mirek, Rudzinska et al. 2007).

Im Vergleich hierzu bilden jedoch die am Körper tragbaren Bewegungsanalyse-Systeme (z.B. Accelerometer, Gyroskop) eine praktikablere Methode, um im ambulanten oder heimischen Umfeld Gangmuster zu bestimmen.

1.3.2 Erfassung von Gangmustern mittels tragbarer Sensoren

Das Gyroskop stellt einen tragbaren Drehratensensor dar, der für räumlich-zeitliche Ganganalysen validiert worden ist (Aminian, Najafi et al. 2002).

Im Zentrum dieser Arbeit stehen jedoch die Accelerometer-Systeme, die bereits seit den siebziger Jahren Vorteile bei der Quantifizierung von Bewegungen bieten (Yang and Hsu 2010).

Ein Accelerometer kann mittels Beschleunigungssensoren Gangparameter entlang definierter Achsen messen. Während der Ganganalyse wird das Accelerometer auf der Rückseite des Rumpfes auf Höhe der unteren Lendenwirbel am sogenannten „Center of Mass“ (CoM) mit einem Gürtel befestigt.

Studienergebnisse konnten eine hohe Reliabilität für Ganganalyse mittels tri-axialer Accelerometer-Systeme aufzeigen (Moe-Nilssen 1998; Henriksen, Lund et al. 2004). Im Vergleich zu anderen quantitativen Messmethoden wiesen Accelerometer-Systeme eine übereinstimmende Validität bei der Messung räumlich-zeitlicher Gangparameter auf (Zijlstra 2004; Maffiuletti, Gorelick et al. 2008).

Die geringe Größe und die Mobilität der Accelerometer-Systeme ermöglichen es, Gangmuster und -Qualität im ambulanten klinischen Bereich sowie auch im heimischen Umfeld der Patienten zu beurteilen. Folglich konnte eine Studie bei IPS-Patienten mittels eines tri-axialen Accelerometer eine erhöhte Schrittvariabilität während des alltäglichen Gangs feststellen (Weiss, Sharifi et al. 2011).

Mehrere Parkinsonstudien beurteilten erfolgreich Bewegungsparameter mit Hilfe desselben Accelerometer-Systems (DynaPort[®]), welches auch in der Studie verwendet

wurde, die dieser Arbeit zur Grunde liegt. Zum Beispiel stellten kürzlich zwei Studien mittels Accelerometer gemessenen Daten ein verändertes Gleichgewichtsverhalten sowohl bei IPS-Patienten, die noch keine klinischen Anzeichen für eine posturale Instabilität zeigten (Mancini, Horak et al. 2011), als auch bei einer Hochrisikogruppe für das IPS fest (Maetzler, Mancini et al. 2012).

Des Weiteren analysierte eine bereits erwähnte Studie (siehe Kapitel 1.1.2.2) den Gang bei Trägern des mutieren LRRK2-Gens und konnte mit Hilfe desselben Accelerometer-Fabrikats veränderte Gangparameter identifizieren, die auf eine prodromale Phase das IPS hindeuten (Mirelman, Gurevich et al. 2011).

Demzufolge kann man das Accelerometer als eine kostengünstige, praktikable und valide quantitative Methode zusammenfassend bewerten, um zuverlässig und frühzeitig Gangmuster bei neurologischen Beeinträchtigungen zu evaluieren.

1.4 Fragestellung

Die in den vorherigen Kapiteln dargestellte Studienlage verdeutlicht, dass zusammenfassend neben den bekannten nicht-motorischen prodromalen IPS-Markern (siehe Kapitel 1.1.2.1) auch motorische Funktionseinschränkungen, wie z.B. veränderte Gangmuster, in der präklinischen Phase existieren und diese vor allem in kognitiv herausfordernden Situationen, wie z.B. dem Dual Tasking, demaskiert werden.

Des Weiteren mehren sich die Hinweise, dass kognitive Funktionen, wie z.B. die Exekutivfunktionen, frühzeitig bei IPS-Patienten beeinträchtigt sind und zu einer Beeinträchtigung des Gangs während des DT führen (siehe Kapitel 1.2.).

In dieser Arbeit werden erstmalig in einem Kollektiv von IPS-Patienten, Hochrisiko-Personen für das IPS sowie gesunden Kontrollprobanden systematisch Gangmuster während des Single und Dual Tasking untersucht, verglichen und anschließend diskutiert.

Zudem werden die erhobenen Resultate in Relation mit den EF gesetzt, um einen Einblick auf das Verhalten der Studienteilnehmer während des DT zu gewinnen.

Daraus ergeben sich somit die folgenden Hypothesen:

Hypothese I

Die motorischen Single und Dual Tasking Parameter unterscheiden sich zwischen den Hochrisikoprobanden und den Kontrollen und sind denen der IPS-Patienten ähnlich.

Hypothese II

Die Priorisierung im Rahmen von Dual Tasking Verhalten („Dual Task Kosten“) unterscheidet sich zwischen Hochrisikogruppe und Kontrollgruppe und ist dem der IPS-Patienten ähnlich.

Hypothese III

Diskriminationsfähigkeit: Das hier vorgestellte Test-Modell eignet sich zur Unterteilung von Hochrisiko-Personen und Kontrollen

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit geht aus der kontrollierten prospektiven Studie mit dem Titel *„Evaluation der Güte von Risikomarkern bezüglich ihrer Sensitivität für Veränderungen hinsichtlich der Entwicklung eines Morbus Parkinson“* (Liepelt-Scarfone, Gauss et al. 2013; Müller 2014) hervor.

Das Ziel dieser klinischen Studie stellt die Beurteilung und Identifikation verschiedener Verlaufsp Parameter in einer Gruppe von Probanden mit einem Risikoprofil für die Entwicklung des IPS dar. Dementsprechend wird in einem Vergleich zwischen IPS-Patienten im Frühstadium, gesunden Kontrollprobanden und Hochrisikoprobanden für das IPS die diagnostische Güte der Parameter sowohl im Querschnitt als auch im zweijährigen Längsschnitt bewertet.

Die Probanden aller Untersuchungsgruppen nahmen an der Erstuntersuchung im Zeitraum vom Januar 2009 bis zum Dezember 2010 teil. Des Weiteren wurde im zweijährigen Verlauf in jeder Gruppe eine jährliche Verlaufsuntersuchung angestrebt, die außerdem in der Gruppe der IPS-Patienten und der Hochrisikoprobanden nach 6 und nach 18 Monaten durch eine zusätzliche Kontrolluntersuchungen des Blutes und der Motorik ergänzt wurde.

Diese hier vorliegende Dissertation beschreibt den Teil der mittels Accelerometer durchgeführten Bewegungsanalyse und umfasst insbesondere den Aspekt der Ganganalyse zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung.

2.1.1 Studienpopulation

Das Studienkollektiv der Erstuntersuchung setzte sich aus den drei beschriebenen Untersuchungsgruppen zusammen.

Die Untersuchungsgruppe der IPS-Patienten wurde aus dem Patientenstamm der Parkinsonambulanz der Neurologischen Poliklinik, die dem Universitätsklinikum Tübingen angehört, rekrutiert. Auf diesem Wege konnten 16 Patienten mit einem im Frühstadium klinisch manifesten IPS in die Studie eingeschlossen werden.

Die Probanden der anderen Untersuchungsgruppen wurden aus dem bereits untersuchten Probandenkollektiv zweier kontrollierter prospektiver Studien der Abteilung Neurodegeneration der Neurologischen Klinik gewonnen. Sowohl im Rahmen der großen multizentrisch angelegten PRIPS-Studie („*Prospective validation of risk markers for Parkinson's disease*“ (Berg, Seppi et al. 2010)), als auch in der prospektiven TREND-Studie („*Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration*“ (Hobert, Niebler et al. 2011)) wurden das Ultraschallprofil der SN sowie andere prädiktive Marker für das IPS untersucht.

Aus diesen Studien erfolgte die Rekrutierung von 15 Probanden ohne ein Risikoprofil für die Entwicklung eines IPS, die alters- und bildungsentsprechend den IPS-Patienten angepasst waren und somit die Kontrollgruppe darstellten.

Des Weiteren bekundeten 41 Probanden mit einem nachgewiesenen Risikoprofil für das IPS Interesse an einer weiteren Studie und konnten somit für die Hochrisikokohorte gewonnen werden.

2.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Untersuchungsgruppen

Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit mussten alle Studienteilnehmer folgende Einschlusskriterien für die Studienteilnahme aufweisen:

- Mindestalter von 50 Jahren
- uneingeschränkte Einwilligungsfähigkeit
- Bereitschaft zur Studienteilnahme

Im Gegensatz hierzu galten ein Verdacht auf Demenz (Minimal Status <24), eine nicht auszuschließende Schwangerschaft, eine anamnestisch beschriebene andere ZNS-Erkrankung, eine Bewusstlosigkeit (>2 min) sowie ein evaluierter Alkohol- und Drogenabusus als Ausschlusskriterien.

Parkinsongruppe

Bei den Probanden dieser Untersuchungsgruppe musste gemäß den Diagnosekriterien der britischen Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK Brain Bank Kriterien) ein IPS im Frühstadium klinisch festgestellt worden sein. Dementsprechend wurden nur

Patienten eingeschlossen, die nach der modifizierten Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (Hoehn and Yahr 1967) mit einem Schweregrad von 1, 1-2 oder 2 bewertet worden sind. Neben diesen Kriterien wurde bei allen IPS-Patienten eine monogenetische Form des Morbus Parkinson anamnestisch ausgeschlossen.

Im Verlauf dieser Arbeit werden die IPS-Patienten im Frühstadium mit **IPSt** abgekürzt.

Kontrollgruppe

Für den Studieneinschluss als Kontrollprobanden durfte kein Risikoprofil für die Entwicklung eines IPS bestehen. Folglich mussten die Kontrollen sowohl eine unauffällige Familienanamnese für das IPS vorweisen als auch keine motorischen sowie prodromalen Symptome eines IPS zeigen.

Als weiteres Einschlusskriterium musste eine auf beiden Seiten unauffällige SN (planimetrische Fläche beidseits $<0,19\text{cm}^2$) im TCS vorliegen. Hinweise auf einen Aktionstremor, eine Depression oder eine andere psychiatrische Erkrankung der Achse I nach DSM-IV führten zum Ausschluss.

Die Probanden der Kontrollgruppe werden im Folgenden mit **CO** bezeichnet.

Hochrisikogruppe

Für die Hochrisikogruppe wurden Probanden ausgewählt, die ein Risikoprofil für die Entwicklung eines IPS in den zwei beschriebenen Studien zeigten. Neben einer Hyperechogenität der SN (echodichte Fläche $>0,19\text{cm}^2$) im TCS auf mindestens einer Seite des Mittelhirns mussten die Probanden mindestens zwei der folgenden Merkmale aufweisen:

- Positive Familienanamnese für das IPS
- Einseitig reduzierte Armschwung
- Depression (Becks Depression Inventory: Punktzahl >18)
- Hyposmie (Sniffing Stick's: $<75\%$ korrekte Antworten)

Ein Ausschluss aus der Studiengruppe erfolgte bei einem Vorliegen eines Aktionstremors sowie eines gemäß der „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank“ Kriterien diagnostisch gesicherten IPS. Die Probanden der Hochrisikogruppe werden im

nachfolgenden Text als High Risk individuals for Parkinson's Disease (**HRPD**) abgekürzt.

2.1.1.2 Votum der Ethikkommission und Einverständnis der Probanden

Sowohl die Erstuntersuchung als auch die Verlaufsuntersuchungen wurden von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen durch das Ethikvotum mit der Nummer 480/2008B01 genehmigt.

Vor der Erstuntersuchung wurde jeder Proband umfassend in mündlicher sowie in schriftlicher Form aufgeklärt. Nach dem informierten Einverständnis gemäß der Deklaration von Helsinki willigten die Probanden schriftlich ein, an der Studie teilzunehmen.

2.1.2 Untersuchungsmethoden

Die Erstuntersuchung sowie die jährlichen Verlaufsuntersuchungen umfassten die nachfolgenden Studienuntersuchungen, die möglichst innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Studientagen erhoben wurden. Außer den ambulant durchgeführten Schlaf-EEG- und Accelerometer-Langzeitmessungen fanden alle Untersuchungen in den Räumen der Neurologischen Klinik und der Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Tübingen statt.

Wie bereits oben erwähnt, sind die beschriebenen Erhebungen nur zu einem gewissen Maße Gegenstand dieser Arbeit, sodass teilweise auf eine detaillierte Darstellung verzichtet wurde. Eine Übersicht über alle durchgeführten Studienuntersuchungen sowie für diese Dissertationsschrift relevanten Testungen bildet Tabelle 1 ab.

Tabelle 1: Übersicht der gesamten Studienuntersuchungen

Relevante Testungen der vorliegenden Dissertation	Untersuchungen ohne Relevanz für die vorliegende Dissertation
Accelerometer- Kurzzeitmessung	Klinische Untersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutentnahme ▪ Riechtestung ▪ UMSARS ▪ Testung der Sensibilität
Neurologische Untersuchung	Kinematische Untersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vicon® Bewegungsmessung ▪ Accelerometer-Langzeitmessung
MDS-UPDRS	Neuropsychologische Untersuchung
Transkranieller Ultraschall	Bildgebende Verfahren: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Magnet-Resonanz-Tomographie ▪ Dopamin-Transporter-Szintigraphie
MMSE	Neurophysiologische Untersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EEG ▪ Schlaf-EEG
TMT A und B	Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edingburgh-Handeness-Inventory ▪ Parkinson´s Disease Sleep Scale ▪ REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire
BDI	

Studienkollektiv der Erstuntersuchung (Januar 2009 bis Dezember 2010)

BDI: Becks Depression Inventory

MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale

MMSE: Mini Mental Status Test

TMT: Trail Making Test

UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

2.1.2.1 Klinische Untersuchungen

Neurologische Untersuchung

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung wurden sowohl anamnestische Daten als auch motorische Leistungsmerkmale der Probanden erhoben.

Die ausführliche Anamnese erfolgte durch die Doktoranden der Studie und befasste sich mit den demographischen Daten (z.B. Alter, Größe, Gewicht), der Familienanamnese und der Medikamenteneinnahme. Die Einstufung der familiären Disposition eines IPS erfolgte einheitlich über die Klassifikation nach Marder (Marder, Tang et al. 1996).

Neben Fragen zu aktuellen Erkrankungen und Vorerkrankungen wurden außerdem autonome Funktionsstörungen (z.B. Obstipation) sowie das Vorliegen einer depressiven Symptomatik näher beleuchtet. Darüber hinaus wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die geplanten Untersuchungen überprüft.

Erfahrene Assistenz- sowie Fachärzte der Abteilung für Neurodegeneration beurteilten während der klinischen Untersuchung das motorische Leistungsspektrum des jeweiligen Studienteilnehmers. Die typischen motorischen Merkmale eines Morbus Parkinson konnten mittels „Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale“, Teil III (MDS-UPDRS, (Goetz, Tilley et al. 2008)) standardisiert bewertet werden.

Der MDS-UPDRS stellt eine Fremdbeurteilungsskala dar, welche im verwendeten Abschnitt III die Motorik anhand von 18 Items evaluiert. Pro Item kann der Untersucher Punkte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 4 (schwere Beeinträchtigung) vergeben, um motorische Aspekte, wie Sprache, Gesichtsausdruck, Tremor, Rigor, Körperhaltung, Gangmuster, Standsicherheit und Beweglichkeit, näher zu beschreiben. Der Gesamtwert wird aus der Summe der einzelnen Items gebildet und gibt den Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung an.

Anhand des MDS-UPDRS III beurteilte der Untersucher beispielsweise das Gangmuster und eine Einschränkung des Armschwungs, indem der Proband auf einer 30m langen Strecke zum Gehen mit Wendemanöver nach 15m aufgefordert worden ist.

Blutentnahme

Nachdem die Probanden über die Verwendung der Blutproben hinreichend aufgeklärt wurden, erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung zur Blutentnahme. Im Laufe jeder klinischen Visite wurde den Probanden insgesamt 94ml venöses Blut für die lokale Biobank entnommen.

Riechtestung

Während den Untersuchungstagen wurden zur Evaluation des Geruchssinns zwei verschiedene Testverfahren eingesetzt.

Zum einen kamen als Screening Test 12 Duft-Stifte, die sogenannten Sniffin‘ Sticks (Burghart Messtechnik GmbH, (Hummel, Konnerth et al. 2001)), zum Einsatz, die unterschiedliche Alltagsgerüche repräsentierten. Die Teilnehmer konnten zwischen vier Antwortalternativen pro Stift auswählen. Ein Ergebnis mit weniger als 75% richtigen Antworten wurde als eine eingeschränkte Riechfunktion (Hyposmie) bewertet.

Als weiteres Testverfahren wurde bei den Probanden der „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT) durchgeführt (Doty, Shaman et al. 1984).

Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, in vier Testheften Geruchstreifen mit einem beigelegten Stift zur Freisetzung des Duftstoffs zu übermalen. Auf diese Weise musste jeder Proband 40 verschiedene Gerüche aus jeweils vier Antwortmöglichkeiten auswählen. Um die Riechleistung bewerten zu können, wurden die gewählten Antworten anhand des Prüfungshandbuches des UPSIT ausgewertet und das Gesamtergebnis mit empirisch gewonnen Normwerten für das jeweilige Alter und Geschlecht in Relation gesetzt (www.sensonics.com).

Evaluation der Stimmungslage

Das Vorliegen einer aktuellen depressiven Symptomatik sowie einer Depression in Vorgeschichte des Studienteilnehmers wurde mittels einer ausführlichen Anamnese und des „Becks Depression Inventory“ (BDI) überprüft.

Der BDI ist ein anerkanntes Selbstbeurteilungsinstrument mit 21 Fragen, welche die charakteristischen Symptome einer Depression (z.B. Traurigkeit, Pessimismus, Schuldgefühle etc.) erfassen. Den Probanden stehen vier Antwortmöglichkeiten pro

Item zu Verfügung, die eine Punktzahl von 0 bis 3 widerspiegeln. In der Folge kann sich ein Summenwert zwischen 0 und 63 Punkten ergeben. Eine Gesamtpunktzahl von mehr als 18 Punkten lässt auf eine klinisch relevante depressive Stimmungslage schließen (Hautzinger 1991).

Kursorische Beurteilung der kognitiven Leistungseinschränkung

Bei jeder klinischen Visite führten die Untersucher bei den Probanden den „Mini Mental Status Test“ (MMSE) durch. Dieser wurde bereits 1975 etabliert, um die globale kognitive Leistungsfähigkeit zu erfassen (Folstein, Folstein et al. 1975).

Die 22 Aufgaben der Testung beurteilen zeitliche und räumliche Orientierung, Sprache, Verständnis, Gedächtnis und visuell-konstruktive Fähigkeiten. Bei einer Maximalpunktzahl von 30 Punkten weist ein Wert <25 auf eine mögliche kognitive Einschränkung hin.

Erhebung autonomer Funktionsstörungen

Während im Rahmen der ärztlichen Anamnese die Probanden nach Hinweisen für eine Obstipation befragt wurden, konnte andere vegetative Funktionsparameter mit Hilfe des „Unified Multiple System Atrophy Rating Scale“ Abschnitt I und III (UMSARS, (Wenning, Tison et al. 2004)) beurteilt werden.

Abschnitt I beruhte auf einer standardisierten Befragung des Probanden über Störungen der orthostatische Regulation, der Darm- und Blasenfunktion sowie sexuellen Funktionen.

Gegenstand des Abschnitt III war die Erhebung von Blutdruck- sowie Pulsparametern. Um mögliche orthostatische Fehlregulationen zu beurteilen, wurden Blutdruck und Puls des Probanden jeweils nach zwei Minuten im Liegen sowie im Stehen gemessen.

Testung der Sensibilität

Eine Evaluation der Sensibilität der oberen Extremität wurde durch den Fugl-Meyer-Test, Abschnitt Sensibilität erhoben (Fugl-Meyer, Jaasko et al. 1975).

Um eine Beeinträchtigung der Tiefensensibilität zu beurteilen, die eventuell die Bewegungsanalyse beeinflusst, wurde eine Vibrationstestung mittels einer Rydel-Seiffer-Stimmgabel durchgeführt.

Zur Beurteilung des Vibrationsempfindens wird die angeschlagene und schwingende Stimmgabel im Seitenvergleich auf die Knochenvorsprünge des Innenknöchels, des Daumengrundgelenks und des Handgelenks gesetzt. Der Proband gibt den Zeitpunkt an, an dem er die Vibration nicht mehr empfindet. Eine 8/8 Skala auf der Stimmgabel ermöglicht dem Untersucher zu diesem Zeitpunkt das Vibrationsempfinden zu bewerten. Ein Wert $<4/8$ entspricht einer beeinträchtigten Tiefensensibilität.

2.1.2.2 Kinematische Analyse

Neben der bereits erwähnten Beurteilung der motorischen Leistung durch den MDS-UPDRS III standen zwei moderne quantitative Testverfahren im Mittelpunkt der kinematischen Analyse, um Bewegungsparameter zu erheben.

VICON® 3D Kamerasystem

Mit Hilfe eines computergestützten Bewegungsanalyse-System mit acht Infrarotkameras konnten alltägliche Bewegungen der Probanden dokumentiert und analysiert werden.

Die Infrarotkameras senden Infrarotimpulse ab, die durch 41 Sensoren am Körper des Probanden reflektiert werden. Diese Reflexionsmarker sind an standardisierten Körperstellen befestigt, sodass ein dreidimensionales Bewegungsmuster bei den durchzuführenden Bewegungen generiert werden kann (Vicon 612, Oxford, UK, www.vicon.com).

Während der Untersuchung führten die Probanden Gehübungen, alternierende Hand-Arm-Bewegungen, Finger-Tapping und Fuß-Tapping sowie den Romberg-Stehversuch durch, nachdem jeweils die Aufgaben durch den betreuenden Doktoranden einheitlich erklärt worden sind.

MoveTest™ Accelerometer-System

Als weitere quantitative Messmethode wurde die Bewegungsanalyse mittels Accelerometer angewandt. Im Laufe der Studie, wurden sowohl Kurzzeitmessungen, die ausführlich im Kapitel 2.2 beschrieben werden, als auch Langzeitmessungen von Bewegungsparametern durchgeführt.

Die Bewegungsparameter der Langzeitmessung wurden mit dem Modell „DynaPort MiniMod“ der Firma McRoberts (McRoberts B.V., Niederlande, www.mcroberts.nl) über 72h in heimischer Umgebung der Probanden erfasst und auf einer SD-Karte gespeichert. In einem Protokoll dokumentierten die Probanden die Tätigkeiten und das An- und Ablegen des Accelerometers während der Aufzeichnung.

2.1.2.3 Neuropsychologische Testung

Für eine umfassende Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit jedes Probanden erfolgte eine neuropsychologische Testung unter standardisierten Bedingungen.

Das Spektrum dieser Untersuchung umfasste vielfältige neuropsychologische Tests, die Aufmerksamkeit, Gedächtnis, allgemeine Intelligenz, visuell-konstruktive Fähigkeiten und Exekutiv Funktionen beanspruchten.

Um optimale Bedingungen zu garantieren, wurde die Testung durch einen geschulten Untersucher in einer störungsfreien und entspannten Umgebung ohne Zeitdruck durchgeführt.

Nach der Erhebung des Bildungs- und Berufsstatus wurden die Aktivitäten des täglichen Lebens (wie z.B. Einkaufen, Medikamenteneinnahme) mit Hilfe der „Instrumental Activities of Daily Living Scale“ evaluiert (Lawton and Brody 1969). Darüber hinaus erfolgte eine Selbsteinschätzung der kognitiven Fähigkeiten und des derzeitigen Befindens der Probanden über eine ausführliche Anamnese, bevor die verschiedenen Tests begonnen wurden.

Die Probanden wurden durch eine verständliche und standardisierte Aufgabenstellung für die jeweilige Aufgabe instruiert, um bestmöglich die Aufgaben von zunehmendem Schweregrad zu lösen.

Trail Making Test

Der Trail Making Test (TMT) ist ein im klinischen Umfeld häufig eingesetzter Test, um Teile der EF, wie die Aufmerksamkeits- und visuell-motorische Leistung sowie die kognitive Flexibilität einzuschätzen. Der TMT gliedert sich in Teil A und Teil B und wird mit Hilfe eines Kugelschreibers und einer Stoppuhr durchgeführt.

In Teil A sind die Probanden angehalten, die auf einem Blatt Papier willkürlich angeordneten Zahlen von 1 bis 25 schnellstmöglich in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Der Teil B erfordert kognitive Flexibilität und zeigt auf einem Blatt Papier eine Kombination aus Zahlen von 1 bis 13 und Buchstaben von A bis L, die zufällig angeordnet sind. Die Probanden verbinden wiederum schnellstmöglich in abwechselnd numerisch–alphabetisch aufsteigender Reihenfolge die Zahlen und die Buchstaben miteinander (1-A-2-B-3-C usw.).

Die Probanden wurden instruiert, während des Bearbeitens der Aufgabe den Stift nicht abzusetzen. Falls ein Fehler begangen wurde, musste bei der letzten korrekten Zahlenfolge begonnen werden. Die benötigte Bearbeitungszeit wurde für den jeweiligen Teil in Sekunden notiert.

Für die Analyse wurde zusätzlich das Delta TMT berechnet (TMT B – TMT A). Das Delta TMT reduziert den Effekt der unterschiedlichen motorischen Geschwindigkeiten der oberen Extremität auf die Leistung im TMT und ist daher ein besseres Maß für die EF als der TMT Teil B (Corrigan and Hinkeldey 1987; Ble, Volpato et al. 2005).

Zusätzlich wurden im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchung die folgenden standardisierten Testverfahren durchgeführt, die nicht Gegenstand dieser Dissertationsschrift sind und daher nicht näher beschrieben werden:

- Leistungsprüfsystem 50+ (Kurzversion)
- Turm von London
- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
- Farb Wort Interferenztest
- Logisches Gedächtnis I und II (WMS-R)
- Verbales Gedächtnis (WMS-R)
- California Verbal Learning Test

- Zahlenspanne vorwärts / rückwärts (WMS-R)
- Mosaik Test (HAWIE)

2.1.2.4 Bildgebende Verfahren

Transkranieller Ultraschall

Um die Gruppenzugehörigkeit zu bestätigen und Verlaufsparemeter zu erheben, führten erfahrene ärztliche Untersucher eine transkranielle Sonographie mit dem Farbdopplersonographiegerät „Elegra“ (Siemens, Erlangen) bei jedem Probanden durch. Mittels eines 2,5MHz Schallkopfs, der eine Eindringtiefe von 16cm und eine Messempfindlichkeit von 45dB erreicht, konnte sowohl die Echogenität mesenzephaler Strukturen als auch die Fläche der SN und die Weite des Ventrikelsystems gemessen werden.

Die Ärzte waren hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit und der klinischen Untersuchung verblindet.

Die Beurteilungen der mesenzephalen Strukturen und des Ventrikelsystems erfolgte im Seitenvergleich. Dafür setzte der Untersucher am liegenden Probanden jeweils präaurikulär an der Pars squamosa des Temporallappens den Schallkopf an.

Nach der qualitativen Bewertung des Schallfensters wurde in axialer Ebene das Mittelhirn dargestellt, um die Echogenität der Substantia nigra, des Linsenkerns, des Nucleus Caudatus auf einer 3-Punkt-Skala zu graduieren (isoechogen, leicht hyperechogen, deutlich hyperechogen).

Neben der Durchgängigkeit der Raphe (Mittellinie) wurde die hyperechogene Fläche der SN planimetrisch ebenfalls in dieser Hirnstammebene gemessen und dokumentiert.

Eine planimetrischen Flächenberechnung von mehr als $0,19\text{cm}^2$ auf mindestens einer Seite wurde als eine auffällige Hyperechogenität der SN gemäß der obere Standardabweichung der Normalbevölkerung gewertet (Berg, Siefker et al. 2001).

Den Abschluss der Untersuchung bildete eine Vermessung des 3. Ventrikels sowie der Vorderhörner der Seitenventrikel, die durch das Kippen des Schallkopfs um 10° - 20° eingestellt wurden.

Magnet-Resonanz-Tomographie

Neben dem TCS erfolgte im Zuge der Erst- und den Verlaufsuntersuchungen bei allen Probanden eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Kopfes.

Für die MRT-gestützte Untersuchung wurde das Gerät „Trio“ (Siemens, Erlangen) mit einer magnetischen Feldstärke von 3 Tesla verwendet.

Unter der Anwesenheit eines Arztes wurden bei den Probanden unterschiedliche Sequenzen (z.B. T1/T2 gewichtete 3D-Sequenz) ohne Kontrastmittel im Rahmen einer 60 minütigen Untersuchung aufgenommen.

Dopamin-Transporter-Szintigraphie

Bei 20 Probanden der Hochrisikogruppe sowie bei 15 IPSf-Patienten wurde zusätzlich eine SPECT-Aufnahme der Dopamintransporter (DaTSCAN[®]) im Gehirn durchgeführt. Nachdem die Probanden zum Schutz der Schilddrüse Perchlorat-Tropfen (Irenat[®]) erhalten hatten, erfolgte die Injektion des Radiotracers ¹²³Jod-Ioflupan ([¹²³I]FP-CIT, Handelsname DaTSCAN[®], Standarddosis 185Mbq). Nach einer 3 stündigen Latenzzeit wurde daraufhin nach gängigem Diagnoseprotokoll der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen die SPECT-Aufnahme mit dem Kamerasystem „Kambia[®]“ unter ärztlicher Anwesenheit aufgezeichnet. Die Probanden wurden aufgefordert weiterhin 30 Perchlorat-Tropfen jeweils morgens, mittags, abends für 3 Tage einzunehmen.

Mit Hilfe standardisierter Auswertverfahren (ROI-Technik, Software BRASS[®], Hermes medical solutions) konnte das Bindungspotential der Dopamintransporter beurteilt werden.

2.1.2.5 Neurophysiologische Untersuchungen

Im Rahmen der Studientage wurde den Probanden ein mobiles Schlaf-EEG (SOMNOscreen[™], SOMNOmedics GmbH, Randersacker) zur ambulanten Schlafableitung für eine Nacht mit nach Hause gegeben, um mögliche RBD zu diagnostizieren.

Neben einer Messung der summierten Gehirnaktivitäten mit einem 1-Kanal-EEG konnten die für den REM-Schlaf typischen schnellen Augenbewegungen über ein

integriertes Elektrokulogramm am lateralen Rand der Augen abgeleitet werden. Die Muskelaktivität über die Nacht wurde sowohl über Beschleunigungssensoren am Hand- und Fußgelenk als auch über die Kinnelektroden einer Elektromyographie registriert. Darüber hinaus erfolgte zur Messung der Gehirnaktivität zudem gemäß internationalen Standards ein klinisches Routine-EEG mit 10-20 Elektroden in den Räumen der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen.

2.1.2.6 Fragebögen

Vor den Studientagen wurden die Probanden aufgefordert, mehrere bereits zugesendete Fragebögen auszufüllen.

Die Probanden beurteilten mit Hilfe der deutschen Version der Fragebögen „REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire“ (Stiasny-Kolster, Mayer et al. 2007) und „Parkinson’s Disease Sleep Scale“ (Chaudhuri, Pal et al. 2001) ihre Schlafqualität. Zusätzlich wurde Anhand des „Edinburgh Handedness Inventory“ (Oldfield 1971) die Händigkeit der Probanden erfasst.

2.2 Kinematische Analyse mittels Accelerometer

Den Schwerpunkt dieser vorliegenden Dissertation stellt die quantitative Erfassung von Gangparametern mittels MoveTest™ zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung dar. Im Zentrum der Analyse stehen die im Abschnitt 2.2.3.8 (Übung 8: Gehen geradeaus) erhobenen Daten der Kurzzeitmessung.

2.2.1 Quantitative Erfassung von Gangparametern: Der MoveTest™

Sensor

Der MoveTest™ wurde im Rahmen einer Zusammenarbeit mit dem Projekt der Europäischen Union „SensAction-AAL“ von dem niederländischen Unternehmen McRoberts entwickelt (McRoberts B.V., Niederlande, www.mcroberts.nl).

Der MoveTest™ beschreibt ein Testverfahren zur ambulanten Beurteilung von Bewegungsmustern, das sich aus dem tragbaren Messinstrument „DynaPort Hybrid“, der dazugehörige Software (Hybrid Remote Control, MiRA2) und dem notwendigen Zubehör zusammensetzt.

Der „DynaPort Hybrid“ ist ein tragbarer akkubetriebener Sensor zur objektiven Erfassung von Bewegungsparametern. Aufgrund seines geringen Gewichtes (74g) sowie Ausmaßes (87x45x14mm) kann der Sensor ambulant eingesetzt werden. Dies bedeutet, dass die Testung von Bewegungsabläufen praktisch überall durchzuführen ist und nicht an Bewegungslabore oder an ein klinisches Umfeld gebunden ist. Mit Hilfe eines elastischen und größenverstellbaren Gürtels wird dieser Inertialsensor am Rücken des jeweiligen Probanden auf Höhe der unteren Lendenwirbel fixiert. Diese Position ist dem Massenmittelpunkt (Center of Mass (CoM)) des Körpers am nächsten (Moe-Nilssen and Helbostad 2002).

Der „DynaPort Hbyrid“ integriert ein tri-axiales Accelerometer und Gyroskop in einem Gerät, sodass die Funktionen eines Beschleunigungssensors und eines Drehratensensors kombiniert werden. In diese Arbeit fließen nur die mittels Accelerometer erhobenen Daten ein.

Das tri-axiale Accelerometer stellt einen Sensor dar, der Beschleunigungen in der anterior-posterioren (x-Achse, Transversalebene), in der kranio-kaudalen (z-Achse, Sagittalebene) und in der medio-lateralen Richtung (y-Achse, Frontalebene) erfasst. Das

Ansprechen auf die Gleichspannung des Erdgravitationsfeldes erlaubt es, die Lage des Körpers im Raum zu bestimmen.

Die gemessenen Beschleunigungen werden in einem lokalen Koordinatensystem (local coordinate system, LCS) abgebildet. Die Ausrichtung des lokalen Koordinatensystems ist aufgrund der anatomischen Unterschiede der Probanden sehr individuell und variiert zwischen den unterschiedlichen Messungen. Um eine Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten zu erzielen, werden die erhobenen Bewegungen in das globale Koordinatensystem (global coordinate system, GCS) übertragen, das für alle identisch ist.

Während der Untersuchung zeichnet das Gerät mit einer Frequenz von 100MHz Bewegungen auf und speichert diese Bewegungsdaten auf einer MicroSD-Karte.



Abbildung 1: Der MoveTest™ Sensor

Mittels des hier abgebildeten MoveTest™ Sensors vom Typ DynaPort Hybrid konnten die jeweiligen Gangparameter der Accelerometer-Kurzzeitmessung erfasst werden. Dieser Inertialsensor ist akkubetrieben und weist ein geringes Gewicht (74g) sowie Ausmaß (87x45x14mm) auf.



Abbildung 2: Der MoveTest™ Sensor

Während der Accelerometer-Kurzzeitmessung wird der MoveTest™ Sensor mit Hilfe eines größenverstellbaren Gürtels mittig im Bereich der unteren Lendenwirbelsäule des Probanden auf Höhe des Center of Mass (CoM) getragen. Das CoM ist dem Massenmittelpunkt des Körpers am nächsten.

2.2.2 Einfluss der kognitiven Funktionen: Das Dual Tasking

Während des Gehens führten die Probanden bei diversen Übungen eine weitere Aufgabe zeitgleich aus. Diese sekundäre Aufgabe stellte das „box checking“-Modell dar.

Dieses Modell besteht aus Aufgaben, die eine fortwährende visuelle Beobachtung erfordern, wodurch Leistungseinschränkungen im DT auf ideale Weise identifiziert werden können (Bock 2008). Das „box checking“-Modell umfasst zwei aufeinander aufbauende Übungen von zunehmendem Schwierigkeitsgrad. Diese werden im Folgenden mit „Kreuzen_w“ (weiße Kästchen) und „Kreuzen_{gw}“ (grau/weiße Kästchen) bezeichnet.

Die Übungen erfordern von den Probanden vorgedruckte Kästchen mit Hilfe eines Stiftes mit einem Kreuz zu markieren. Während der Übungsbogen beim „Kreuzen_w“ ausschließlich 64 weiße Kästchen zählt, sind beim „Kreuzen_{gw}“ sowohl 64 weiße als auch 64 graue Kästchen in einer variablen Anordnung abgebildet. Die Übungsbögen mit den vorgedruckten Kästchen sind bei allen Messreihen auf einem Klemmbrett befestigt.

Ganganalyse Accelerometer – Dual Task visuell

Name:

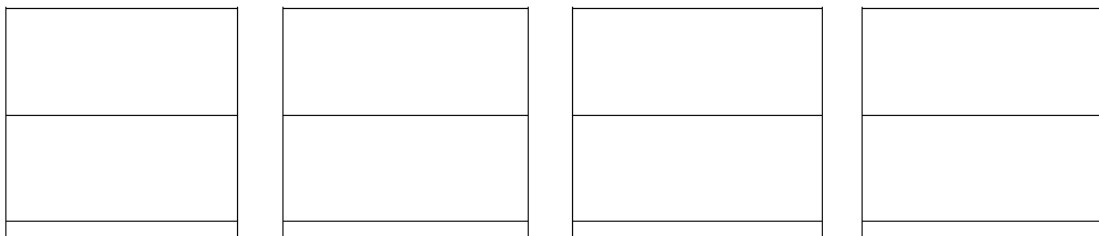


Abbildung 3: Ausschnitt aus dem Übungsbogen „Kreuzen_w“

Ganganalyse Accelerometer – Dual Task visuell und kognitiv

Name:

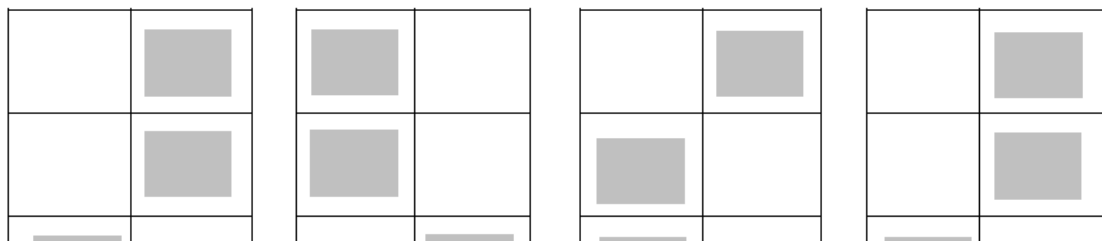


Abbildung 4: Ausschnitt aus dem Übungsbogen „Kreuzen_{gw}“

Die Probanden wurden instruiert, links oben beginnend von oben nach unten schnellstmöglich Kreuze zu setzen. Die Instruktion bei der Übung „Kreuzen_{gw}“ umfasste darüber hinaus, ausschließlich die weißen Kästchen mit einem Stift zu markieren.

Das Auslassen der grauen Kästchen erfordert neben der Ausführung des Kreuze-Setzens noch die Entscheidung das Kreuz nur in die weißen Felder zu setzen und stellt daher eine kognitiv anspruchsvollere Aufgabe dar. Um einen externen Einfluss auf den Priorisierungsprozess der Probanden zu vermeiden, wurden keine Hinweise über die Gewichtung beider Aufgaben des DT gegeben.

Zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeit des Probanden zwei Aufgaben zeitgleich auszuführen, wurden die „Dual Task Kosten“ (DTC) berechnet (McDowd 1986; Bock 2008). Die Berechnung der DTC stellt eine Methode da, welche die Unterschiede zwischen ST und des DT aufzeigt. Dies ermöglicht es, den Effekt der geteilten Aufmerksamkeit darzustellen (McDowd 1986; Lindemann, Nicolai et al. 2010; Hobert, Niebler et al. 2011).

2.2.3 Ablauf der Accelerometer-Kurzzeitmessung

Die kinematischen Untersuchungen fanden bei allen Probanden im Bewegungslabor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen statt und beanspruchten etwa 45 Minuten pro Studienteilnehmer. Für die Datenerhebung wurde das folgende Material benötigt:

- Laptop mit installierter Software (Hybrid Remote Control, MiRA2)
- DynaPort Hybrid (McRoberts B.V., Niederlande, www.mcroberts.nl)
- Größenvariabler Gürtel
- MicroSD-Karte
- USB-Kartenlesegerät
- Bluetooth USB-Adapter
- Stoppuhr

Vor dem Beginn der Messung wurde die MicroSD-Karte mittels USB-Kartenlesegerät an den Laptop angeschlossen, um diese für eine neue Messreihe mit der Programm „MiRA2“ (McRoberts B.V., Niederlande) zu initialisieren.

Zur Aktivierung des DynaPort Hybrid wurde die initialisierte MicroSD-Karte in den dafür vorgesehenen Steckplatz gesteckt. Außerdem wurde der Sensor via Bluetooth mit dem Laptop verbunden. Nach der Palpation des Beckenkamms platzierte der Untersucher den DynaPort Hybrid mit Hilfe eines Gürtels mittig am Rücken des Probanden auf Höhe des CoM.

Das Programm „Hybrid Remote Control“ ermöglichte den Untersuchern, am Laptop die Messreihe zu starten, Übungen auszuwählen und zeitliche Marker zu setzen.

Die Untersuchung wurde nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Dieses beinhaltete verständliche Instruktionen sowie ein Vorzeigen aller Übungen durch die Doktoranden.

Die acht durchgeführten Übungen werden zum besseren Verständnis der Untersuchungseinheit im Folgenden detaillierter dargestellt. Es wird jedoch nochmal darauf hingewiesen, dass nur ein Teil dieser Bewegungsuntersuchung (Übung 8: Gehen geradeaus) im Mittelpunkt der hier vorliegenden Dissertation steht.



Abbildung 5: Materialien der Accelerometer-Kurzzeitmessung

Für jede Accelerometer-Kurzzeitmessung wurde die hier abgebildete Stoppuhr, die MicroSD-Karte sowie das SD-Kartenlesegerät benötigt. Zusätzlich wurde der dargestellte größenverstellbare Gürtel verwendet. Während der Messung war der MoveTest™ Sensor (DynaPort Hybrid) in der Gürteltasche sichtbar platziert, nachdem dieser durch die entsprechende Software (Hybrid Remote Control, MiRA2) am Laptop initialisiert wurde.

2.2.3.1 Übung 1: Aufstehen und ruhig stehen bleiben

Als Material für die erste Übung wurde neben dem beschriebenen MoveTest™ ein in der Höhe normierter Stuhl ohne Armlehne und mit ebener Sitzfläche gewählt. Die Instruktionen sahen vor, dass die Probanden in einer angelehnten Position entspannt saßen und die Füße schulterbreit auf den abgemessenen Markierungen standen. Zwei grüne Markierungen am Boden kennzeichneten diesen einheitlichen Fußabstand, der 43cm von der einen Fußinnenkante des Probanden zur anderen maß.

Auf das Startzeichen „Los“ standen die Probanden aus sitzender Position in einer selbstgewählten Geschwindigkeit auf und blieben für 10 Sekunden ruhig stehen. In einer zweiten Teilaufgabe wurden die Probanden aufgefordert, möglichst schnell aufzustehen und wiederum 10 Sekunden im Stand zu verharren.

Die Zeit wurde jeweils mit einer Stoppuhr kontrolliert und die Messung mit dem Programm „Hybrid Remote Control“ gestartet.

2.2.3.2 Übung 2: Aufstehen und hinsitzen

Für diese Messung wurde auf die gleichen Instruktionen und Materialien zurückgegriffen wie bei der vorherigen Übung („Aufstehen und ruhig stehen bleiben“).

Die Probanden wurden angehalten, auf das Kommando „Los“ fünfmal hintereinander sich aus angelehnter Sitzposition zu erheben, ganz aufrecht zu stehen und sich sofort wieder hinzusetzen. Den Stoppzeitpunkt markierte das Anlehnen nach dem letztmaligen Hinsetzen. Bei der Durchführung wurde sowohl auf den aufrechten Stand als auch auf das Anlehen an den Stuhl vor dem jeweiligen Aufstehen geachtet.

Diese Übung wurde in gewöhnlicher sowie in schnellstmöglicher Geschwindigkeit von den Probanden durchgeführt. Die jeweilig benötigte Zeit wurde mit der Stoppuhr gemessen und dokumentiert.

2.2.3.3 Übung 3: Timed Up and Go Test

Die Ausgangssituation der verschiedenen Teilaufgaben des „Timed Up and Go Test“ war wie bei den vorherigen Übungen die gleiche (angelehnte Sitzposition auf normiertem Stuhl, Fußabstand von 43cm). Als zusätzliches Material wurde ein Eimer benötigt, der auf einer abgemessenen Markierung in 6m Entfernung zum Stuhl stand.

Bei den ersten vier Teilaufgaben standen die Studienteilnehmer nach dem Startsignal aus der sitzenden Position auf, gingen in einem sicheren Gang auf den 6m entfernten Eimer zu, um diesen dann in einer vorgegebenen Richtung zu umrunden, darauf zum Stuhl zurück zugehen und sich hinzusetzen.

Die vier Teilaufgaben unterschieden sich hinsichtlich der Geschwindigkeit und der Drehrichtung um den Eimer wie folgt:

- (1) Normale Gehgeschwindigkeit und Linksdrehung
- (2) Normale Gehgeschwindigkeit und Rechtsdrehung
- (3) Schnellstmögliche Gehgeschwindigkeit und Linksdrehung
- (4) Schnellstmögliche Gehgeschwindigkeit und Rechtsdrehung

Anschließend wurden die Probanden aufgefordert, in normaler Geschwindigkeit aus der sitzenden Ausgangsposition aufzustehen und auf den Eimer zuzugehen. Im Vergleich zu den vorherigen Durchgängen stellte das Kommando „jetzt“, das der Untersucher nach einer variablen Gehstrecke zwischen Stuhl und Eimer gab, das Signal für die Probanden dar, um auf der Stelle in der vorgegebenen Richtung zu wenden und sich wieder in der Ausgangsposition einzufinden. Die Wende auf der Stelle erfolgte nach Kommando im ersten Durchgang links und im Zweiten rechts herum. Die Übung zielt darauf ab, das Drehen während des Gehens nach einem Kommando zu quantifizieren.

Bei allen Teilaufgaben markierte das Anlehnen an den Stuhl das Stoppsignal der Messung. Während der ersten vier Teilaufgaben wurde die jeweils benötigte Zeit der Probanden mit einer Stoppuhr gemessen und dokumentiert.

2.2.3.4 Übung 4: Gleichgewichtstest

Die Durchführung des Gleichgewichtstests erfolgte zum Teil auf ebenem Boden, zum Teil auf einer Schaumstoffmatte (AIREX[®] Balance Pad, AIREX AG, Schweiz).

Die Instruktionen für die Probanden sahen vor, im Semitandemstand maximal 30 Sekunden unter verschiedenen Konditionen auszuharren. Im Semitandemstand stehen die Füße leicht versetzt in einer Linie, wobei die rechte Großzehenaußenseite die Ferse des linken Fußes berührt.

Den Probanden wurde es ermöglicht, zuerst ihre Position unter der jeweiligen Kondition zu finden, bevor die Messung gestartet und die durchgehaltene Zeit mit der Stoppuhr erfasst wurde. Außerdem war es möglich mit den Armen das Gleichgewicht auszubalancieren. Konnte das Gleichgewicht nicht für 30 Sekunden in der jeweiligen Aufgabe gehalten werden, wurde die Zeit bis zum Abbruch notiert.

Die Messreihe der Gleichgewichtstests bestand aus den nachfolgenden vier verschiedenen Konditionen, die einen unterschiedlichen Schweregrad aufwiesen. Die Reihenfolge der Aufgaben wurde durch zufällig generierte Kombinationen, die auf einem externen Zettel vermerkt waren, vorgegeben.

- (1) mit offenen Augen auf ebenen Boden
- (2) mit geschlossenen Augen auf ebenen Boden
- (3) mit offenen Augen auf der Schaumstoffmatte
- (4) mit geschlossenen Augen auf der Schaumstoffmatte

2.2.3.5 Übung 5: Funktionelle Reichweite

Für die Messung der funktionellen Reichweite wurden als zusätzliche Utensilien ein Maßband sowie das Messgerät für die funktionelle Reichweite benötigt.

Das Messgerät besteht aus einem höhenverstellbaren Metallgestell mit einem in der Länge verschiebbaren waagerechten Arm, an dem eine kleine Metallplatte im 90° Winkel zum Arm befestigt ist.

Die Probanden wurden instruiert, sich in einem aufrechten Stand mit paralleler Beinstellung neben das Metallgestell zu stellen, sodass sich der ausgestreckte rechte Arm des jeweiligen Studienteilnehmers parallel zum Arm des Messgeräts befindet. Nachdem der Arm des Messgeräts auf die Schulterhöhe des jeweiligen Probanden eingestellt worden ist, wurde die Metallplatte an die Fingerspitzen des ausgestreckten rechten Arms geführt. Die Länge des ausgestreckten Arms wurde daraufhin mit dem Maßband gemessen.

Nachdem diese Ausgangsposition eingenommen worden war, forderte der Untersucher den jeweiligen Studienteilnehmer auf, den rechten Arm maximal möglich nach vorne zu strecken und diese Position für 10 Sekunden zu halten ohne das Gleichgewicht zu verlieren oder einen Ausfallschritt zumachen. Das Abheben der Fersen ohne das

Versetzen der Füße wurde erlaubt. Die Fingerspitzen sollten währenddessen nie den Kontakt zur Metallplatte verlieren, sodass der Arm des Messgeräts parallel zum Arm des Probandes nach vorne in der Länge verändert wurde.

Sobald die Probanden durch das Kommando „jetzt“ signalisierten, ihr jeweiliges Maximum der Reichweite erreicht zu haben, wurde die Messung gestartet und die 10 Sekunden gestoppt. Nach diesen 10 Sekunden nahmen die Probanden die Ausgangsposition wieder ein und blieben weitere 10 Sekunden ruhig stehen.

Mittels des Maßbandes wurde die erreichte Reichweite gemessen und die Differenz der Armstrecke zwischen der Ausgangs- und der Maximalposition dokumentiert.

2.2.3.6 Übung 6: Im Kreis gehen

Die Übung „Im Kreis gehen“ wurde unter ST- und DT-Bedingungen durchgeführt. Die Probanden wurden bei allen Teilaufgaben aufgefordert, fünfmal um einen Stoffkreis in einer bestimmten Richtung zu gehen und währenddessen eine Klemmbrett und einen Stift in den Händen zu halten. Der Stoffkreis maß einen Durchmesser von 120cm und wurde auf den ebenen Boden gelegt. Die Instruktionen sahen vor, dass die Probanden sicher in gewöhnlicher Gehgeschwindigkeit den Kreis umrunden ohne dabei den Kreis zu berühren. Eine Markierung galt als Start- und Stopplinie. Die Messung wurde gestoppt, sobald die Probanden die Stopplinie nach der fünften Runde mit einem Schritt überschritten hatte. Neben der Anzahl der richtig gesetzten Kreuze sowie der benötigten Zeit für die jeweilige Teilaufgabe wurde die Distanz von der Fußspitze zur Stopplinie nach der fünften Runde notiert.

Die Übung „Im Kreis gehen“ beinhaltet die folgenden Teilaufgaben:

- (1) Fünf Runden entgegen des Uhrzeigersinns, Klemmbrett in beiden Händen
- (2) Fünf Runden im Uhrzeigersinn, Klemmbrett in beiden Händen
- (3) Fünf Runden entgegen des Uhrzeigersinns, unterdessen „Kreuzen_w“ durchführen
- (4) Fünf Runden im Uhrzeigersinn, unterdessen „Kreuzen_w“ durchführen
- (5) Fünf Runden entgegen des Uhrzeigersinns, unterdessen „Kreuzen_{gw}“ durchführen
- (6) Fünf Runden im Uhrzeigersinn, unterdessen „Kreuzen_{gw}“ durchführen

2.2.3.7 Übung 7: Ganginitiation

Für alle Teilaufgaben dieser Übung starteten die Probanden aus dem aufrechten Stand mit paralleler Beinsetzung und schulterbreiten Fußabstand (siehe Übung 2.2.3.1, grüne Markierungen).

Das Ziel der ersten Teilaufgaben bestand darin, in normalen und sicheren Gang zu einer Markierung in 6m Entfernung zu gehen und dort stehen zu bleiben. Diese Messung wurde zweimal durchgeführt. Die Probanden wurden instruiert, zuerst mit dem linken Fuß und im nächsten Durchgang mit dem rechten Fuß zu beginnen. Die Messung wurde jeweils mit dem Erreichen der 6m entfernten Markierung gestoppt.

Darauf folgten zwei Messungen, in denen die Probanden aus der Ausgangsposition eine Schrittfolge von zwei Schritten nach vorne machten. Während anfänglich diese Ganginitiation mit dem linken Fuß begonnen wurde, starteten die Probanden im nachfolgenden Durchgang mit rechts. Die Schrittfolge wurde wie folgt durchgeführt:

- (1) Schritt links, Schritt rechts, linken Fuß heranziehen
- (2) Schritt rechts, Schritt links, rechten Fuß heranziehen

2.2.3.8 Übung 8: Gehen geradeaus

Die letzte Übung der Bewegungsmessung mittels MoveTest™ stellte die Ganganalyse auf gerader Strecke dar. Dies ist auch die Basis der vorliegenden Dissertation.

Anfänglich forderte der Untersucher die Probanden auf, im Sitzen sowohl einen Übungsbogen mit weißen Kästchen („Kreuzen_w“) als auch einen Bogen mit grauen und weißen Kästchen („Kreuzen_gw“) schnellstmöglich vollständig anzukreuzen. Die benötigte Zeit wurde dokumentiert.

Im Anschluss wurden die Probanden angeleitet, eine abgemessene Strecke von 20m unter verschiedenen Bedingungen zu gehen. Markierungen am Boden kennzeichneten Start- und Ziellinie. Die Probanden wurde angehalten, die Fußspitzen schulterbreit voneinander entfernt (normierter Fußabstand 43cm) auf die Startlinie zu stellen und auf das Kommando „Los“ fünf verschiedene Gangübungen durchzuführen. Die Messung wurde beendet, wenn die Probanden mit beiden Beinen parallel hinter der Ziellinie zum Stehen kamen. Der Untersucher notierte die Distanz zwischen Ziellinie und Fußspitzen.

Die Start- und Stoppmarker für den MoveTest™ wurden, wie auch schon in den vorherigen Übungen, mit dem Programm „Hybrid Remote Control“ gesetzt. Zusätzlich erfassten die Untersucher die benötigte Zeit für die jeweilige Gangübung mittels einer Stoppuhr.

Die ersten drei Durchgänge wurden unter ST-Konditionen durchgeführt. Der Proband hielt dabei ein Klemmbrett in beiden Händen vor dem Körper. Zu Beginn absolvierten die Probanden in gewöhnlicher Geschwindigkeit die Gehstrecke (Übungsbedingung 1). Während die Probanden im anschließenden Durchgang betont langsam die 20m Strecke gingen (Übungsbedingung 2), wurde die dritte Gangübung in der schnellstmöglichen Gehgeschwindigkeit ausgeführt („so schnell wie möglich, aber sicher, nicht rennen“, Übungsbedingung 3).

Zum Abschluss der Ganganalyse führten die Probanden zwei Gangübungen unter DT - Konditionen aus. Zunächst sahen die Instruktionen vor, die Strecke von 20m schnellstmöglich zu gehen und währenddessen bestmöglich Kreuze mit einem Stift in die vorgedruckten weißen Kästchen („Kreuzen_w“) zu setzen (Übungsbedingung 4). Anschließend markierten die Probanden so viele Kästchen wie möglich im Übungsbogen „Kreuzen_{gw}“, während sie die 20m im schnellen und sicheren Gang zurücklegten (Übungsbedingung 5). Die benötigte Zeit sowie die Anzahl der richtig gesetzten Kreuze wurden für die jeweilige Übung notiert.

2.3 Datenanalyse und Statistische Auswertung

Die durch die Accelerometer-Kurzzeitmessung gewonnenen Daten wurden mit Hilfe der Firma McRoberts analysiert (McRoberts B.V., Niederlande, www.mcroberts.nl).

Die statistische Auswertung der Datensätze erfolgte mit dem Programm JMP (Version 11.0.0, SAS). Die Berechnungen der demographischen, klinischen und kinematischen Daten wurden mittels Kruskal Wallis Test oder bei kategorischen Datensätzen mittels des Chi-Quadrat Tests durchgeführt, um die jeweiligen Gruppen der Studie untereinander zu vergleichen. Ein hierbei ermittelter p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant anerkannt. Bei einem p-Wert <0.05 wurde post-hoc der Wilcoxon Test berechnet.

Zudem wurden die im Ergebnisteil zu findenden kinematischen Daten in einem Regressionsmodell für die Parameter Alter, Geschlecht, Ausbildung, MMSE und BDI korrigiert.

Des Weiteren wurden die DTC für die Parameter Gang- und Kreuzgeschwindigkeit mittels folgender Formel berechnet:

$$\text{DTC (\%)} = \frac{(\text{Single Tasking Wert} - \text{Dual Tasking Wert})}{\text{Single Tasking Wert}} \times 100$$

Zuletzt wurde die Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurve ermittelt und die Fläche unter der Kurve (AUC) sowie die Sensitivität und Spezifität einzelner Parameter bestimmt.

2.4 Beitrag des Doktoranden

Der Doktorand war zwischen Dezember 2010 bis Januar 2012 für die Organisation und Durchführung der klinischen Verlaufsuntersuchungen der Studie „*Evaluation der Güte von Risikomarkern bezüglich ihrer Sensitivität für Veränderungen hinsichtlich der Entwicklung eines Morbus Parkinson*“ verantwortlich.

Aufgrund der umfangreichen Vorbereitungen und Untersuchungen der Studie wurden die Studienteilnehmer zwischen Dezember 2010 bis Januar 2012 von zwei weiteren Verantwortlichen (Eva Schäffer, Jochen Hallwachs) mitbetreut.

Insgesamt wurden dem Doktoranden die Aufgaben von ca. 45 Tagesuntersuchungen und ca. 12 Kontrolluntersuchungen zuteil.

Währenddessen war der Doktorand für das Kontaktieren und Einbestellen sowie die telefonische Befragung der Probanden zuständig. Des Weiteren betreute der Doktorand die Studienteilnehmer während der Studientage und führte eigenständig die im Kapitel 2.1.2 vorgestellten Untersuchungsmethoden durch. Auszugrenzen hiervon sind die neurologische ärztliche Untersuchung, das EEG und die bildgebenden Verfahren, für die jeweils erfahrenes Fachpersonal der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung stand.

Der Doktorand war jedoch dafür verantwortlich, den Studienteilnehmern 30 Perchlorat-Tropfen (Irenat[®]) am Morgen vor Dopamin-Transporter-Szintigraphie zum Schutz der Schilddrüse zu verabreichen.

Zudem verantwortete der Doktorand die korrekte Dokumentation der Untersuchungen und achtete auf die Vollständigkeit der erhobenen Befunde.

Zusätzlich wurden durch den Doktoranden 36 erhobene Datensätze des VICON[®] 3D Kamerasystems mit Hilfe des Programms VICON[®] Nexus ausgewertet.

Im Speziellen war der Doktorand für die Organisation und Bearbeitung der mittels MoveTest[™] Accelerometer-System gewonnenen Daten zuständig. Die Bearbeitung der Accelerometer-Datensätze erfolgte mittels des Programms MiRA2 (McRoberts B.V.).

In der statistischen Analyse der Accelerometer-Datensätze wurde der Doktorand von der Arbeitsgruppe (Markus Hobert) unterstützt.

3 Ergebnisse

Die im Ergebnisteil präsentierten Daten gehen aus der Erstuntersuchung der Studie *„Evaluation der Güte von Risikomarkern bezüglich ihrer Sensitivität für Veränderungen hinsichtlich der Entwicklung eines Morbus Parkinson“* (siehe 2.1) hervor.

Der Ergebnisteil gliedert sich zum einen in die demographischen und klinischen Daten. Zum anderen sind die motorischen ST- und DT-Parameter der Übung 8 (siehe 2.2.3.8) sowie die daraus resultierende Berechnung der DTC dargelegt. Abschließend folgt die Darstellung, der mittels ROC-Kurven-Analyse ermittelten Werte.

Die erhobenen Daten werden im Folgenden durchgängig für die drei unterschiedlichen Gruppen dargestellt und untereinander verglichen. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf dem Vergleich zwischen IPSf und CO sowie HRPD und CO.

Bei der tabellarischen Darstellung werden unter anderem die Gangparameter von 1 bis 5 beziffert. Diese Ziffern spiegeln die unter Übung 8 durchgeführte ST- und DT-Bedingungen wider und werden zur Veranschaulichung nachfolgend aufgelistet.

ST-Konditionen:

- (1) Übungsbedingung 1: Gehen normal
- (2) Übungsbedingung 2: Gehen langsam
- (3) Übungsbedingung 3: Gehen schnell

DT-Konditionen:

- (4) Übungsbedingung 4: Gehen schnell und Kreuzen_w
- (5) Übungsbedingung 5: Gehen schnell und Kreuzen_{gw}

3.1 Charakterisierung der Stichprobe

In die statistische Auswertung gingen von den insgesamt 72 rekrutierten Studienprobanden (siehe 2.1.1) 14 Patienten im Frühstadium eines IPS (IPSf), 12 Probanden ohne Risikoprofil für die Entwicklung eines IPS (CO) und 37 Probanden mit nachgewiesenen Risikoprofil für ein IPS (HRPD) ein.

Aufgrund fehlerhafter Accelerometer-Datensätze wurden insgesamt fünf Probanden für die statistische Analyse nicht berücksichtigt (2 IPSf, 2 CO, 1 HRPD). Zwei Probanden der HRPD sowie ein Proband der CO zogen ihre Teilnahme an der Studie aus eigenem Ermessen wieder zurück. Des Weiteren führte bei einem Probanden der HRPD eine neu aufgetretene neurologische Erkrankung zum Ausschluss von der Stichprobe.

Die detaillierten demographischen und klinischen Daten der Gruppen IPSf, CO und HRPD sind in der Tabelle 2 abgebildet.

Tabelle 2: Demographische Daten und klinische Beurteilungskriterien

	CO	IPSf	HRPD	p-Wert
Personen (weiblich) [n]	12 (5)	14 (6)	37 (10)	
Weibliches Geschlecht [%]	41.7	42.9	27.1	0.45
Alter [Jahre]	61 (54-76)	64 (50-80)	62 (54-73)	0.76
Gewicht [kg]	73 (59-83)	78 (58-100)	79 (58-103)	0.14
Körpergröße [m]	1.73 (1.55-1.86)	1.76 (1.58-1.92)	1.73 (1.63-1.88)	0.88
BMI [kg/m ²]	24.3 (20.9-26.7)	25.6 (22.5-31.6)	25.9 (20.5-34.9)	0.29
Bildungsjahre [Jahre]	12 (10-20)	14.5 (8-24)	15 (11-22)	0.46
MMSE [Punkte]	30 (19-30)	29.5 (28-30)	29 (27-30)	0.06
BDI [Punkte]	2 (0-12)	7 (3-26)*	4 (0-17)	0.02
SN rechts [cm ²]	0.12 (0.07-0.17)	0.25 (0.15-0.29)*	0.26 (0.14-0.36)*	<0.0001
SN links [cm ²]	0.13 (0.10-0.18)	0.23 (0.15-0.47)*	0.24 (0.12-0.47)*	<0.0001
Delta TMT [s]	28 (11-50)	36 (4-97)	23 (-21-165)	0.72
TMT A [s]	30 (25-47)	37 (18-63)	31 (21-62)	0.42
TMT B [s]	62 (41-84)	66 (31-155)	57 (36-215)	0.46
MDS-UPDRS III	0 (0-2)	25 (9-46)*	4 (0-12)*#	<0.0001
Hoehn und Yahr	-	2.0 (1-2.5)	-	-
Alter bei Diagnose [Jahre]	-	60 (46-77)	-	-
Krankheitsdauer [Jahre]	-	3.5 (1-10)	-	-

Darstellung mit Median und Intervall (Klammerwerte). Die p-Werte wurden mittels Kruskal Wallis Test/ Chi Quadrat Test berechnet. Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikant angesehen

*p <0.05 verglichen mit CO
#p <0.05 verglichen mit IPSf

3.1.1 Demographische Parameter

Die Analyse der demographischen Daten zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigt, dass die Vergleichbarkeit der einzelnen Gruppen untereinander sichergestellt ist. So unterscheiden sich die Parameter Alter, Gewicht, Körpergröße, BMI und Bildungsjahre nicht signifikant im Vergleich der Kohorten.

Hinsichtlich des Stadiums des IPS ergeben sich innerhalb der IPSf ein durchschnittlicher Schweregrad von 2 nach Hoehn und Yahr, sowie eine Krankheitsdauer im Mittel von 3.5 Jahren und einem Durchschnittsalter bei Diagnose von 60 Jahren.

3.1.2 Klinische Beurteilungskriterien

Für die klinischen Parameter BDI, MDS-UPDRS III und SN rechts/links können signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Bezüglich des BDI ergibt sich im Vergleich von IPSf mit CO ein statistisch bedeutsames Ergebnis von $p=0.01$. Dagegen zeigt sich der Vergleich zwischen CO und HRPD ($p=0.09$) und IPSf und HRPD ($p=0.055$) als statistisch nicht signifikant.

Es stellt sich sowohl im Kollektiv der IPSf als auch in der Gruppe der HRPD eine im Mittel vergrößerte hyperechogene Fläche der SN rechts sowie links dar. Dieser Unterschied im Vergleich zu den Kontrollprobanden ist als hochsignifikant anzusehen ($p<0.0001$).

Anhand des MDS-UPDRS III kann das Studienkollektiv deutlich voneinander abgegrenzt werden. Während die Kohorte der IPSf eine durchschnittliche Punktzahl von 25 erreicht, wurde für die HRPD eine mediane Punktzahl von 4 und für die Gruppe der CO im Mittel 0 Punkte ermittelt. In der statistischen Analyse unterscheiden sich somit alle drei Studiengruppen mit einem Ergebnis von $p<0.0001$ hochsignifikant voneinander.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der Auswertung BDI, SN und MDS-UPDRS III die zuverlässige Aufteilung der Studienpopulation in die Gruppen IPSf, CO und HRPD.

Dagegen zeigt sich bei der Betrachtung der Werte des MMSE kein Unterschied in den Kohorten als statistisch bedeutsam. In allen Kohorten wurden im Mittel ≥ 29 Punkte im

MMSE erreicht, sodass schwere kognitive Einschränkungen des Studienkollektivs ausgeschlossen werden können.

In Analogie dazu können auch durch die erhobenen TMT-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Kohorten aufgezeigt werden. Im Mittel benötigten jedoch die IPS-Patienten die meiste Zeit, um den TMT A sowie B zu beenden.

3.2 Quantitative Erfassung von motorischen Parametern unter Single- und Dual Tasking-Bedingungen

3.2.1 Gangparameter des 1.Moments

Zum Zeitpunkt der Bewegungsanalyse (Übung 8, siehe 2.2.3.8) wurden mit Hilfe des MoveTest™-Accelerometers die Gangparameter Schrittfrequenz, Schrittzahl, Ganggeschwindigkeit und DLS Zeit ermittelt. Diese Gangparameter werden detailliert in Tabelle 3 wiedergegeben.

3.2.1.1 Gangparameter des 1.Moments: IPSf versus CO

Schrittfrequenz

Unter den ST-Konditionen „Gehen normal“ und „Gehen langsam“ stellen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten dar.

Verglichen mit den CO-Probanden weisen die IPSf-Patienten jedoch unter den herausfordernden Bedingungen eine verminderte Schrittfrequenz auf. Besonders unter den DT-Konditionen können bedeutsame Differenzen zwischen den Gruppen beschrieben werden. Folglich zeigt sich unter der Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“ ein signifikantes Ergebnis von $p=0.02$, während unter der Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ der p-Werte annähernd das Signifikanzniveau erreicht ($p=0.07$).

Schrittzahl

Die Schrittzahl der IPSf unterscheidet sich außer unter den ST-Bedingung „Gehen normal“ und „Gehen langsam“ statistisch bedeutsam von der Schrittzahl der CO.

So machten die IPSf-Patienten besonders unter den herausfordernden Bedingungen im Mittel deutlich mehr Schritte im Vergleich zu den CO-Probanden.

Dementsprechend kann unter der ST-Bedingung „Gehen schnell“ ein signifikantes Ergebnis erzielt werden ($p=0.03$). Des Weiteren sind unter den DT-Konditionen „Gehen schnell und Kreuzen_w“ ($p=0.004$) und „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ ($p=0.01$) signifikante Werte zu beschreiben.

Ganggeschwindigkeit

Bezüglich der Ganggeschwindigkeit können unter den Bedingungen „Gehen normal“ und „Gehen langsam“ keine statistisch bedeutsamen Abweichungen zwischen IPSf und CO aufgezeigt werden. Jedoch gingen die CO im Vergleich zu den IPSf unter erschwerten Bedingungen deutlich schneller. Im Verhältnis IPSf zu CO präsentieren sich so unter den Konditionen „Gehen schnell“ ($p=0.01$), „Gehen schnell und Kreuzen_w“ ($p<0.0001$) und „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ ($p=0.0002$) signifikanten Unterschiede in der Ganggeschwindigkeit.

DLS Zeit

Die unter den ST-Bedingungen erfassten Werte der DLS-Zeit weichen zwischen den Gruppen IPSf und CO nicht signifikant voneinander ab. Im Gegensatz hierzu zeigen sich unter den DT-Konditionen ausgeprägte Unterschiede der DLS Zeit, die teilweise das Signifikanzniveau von $p<0.05$ erreichen. Sowohl unter der Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“ ($p=0.058$) als auch unter der Kondition „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ ($p=0.005$) standen die IPSf-Patienten deutlich länger mit beiden Beinen zeitgleich auf dem Boden als die CO.

Tabelle 3: Gangparameter des 1.Moments

	CO	IPSf	HRPD	p-Wert HRPD vs. CO	p-Wert IPSf vs. CO
Schrittfrequenz 1: ST, normal [1/s]	1.92 (1.66-2.20)	1.95 (1.70-2.10)	1.98 (1.71-2.24)	0.13	0.63
Schrittfrequenz 2: ST, langsam [1/s]	1.58 (0.97-2.07)	1.62 (1.01-2.09)	1.49 (0.89-1.98)	0.85	0.37
Schrittfrequenz 3: ST, schnell [1/s]	2.33 (1.93-2.55)	2.21 (1.24-2.93)	2.21 (1.32-2.69)	0.34	0.27
Schrittfrequenz 4: DT, Kreuzen _w [1/s]	2.12 (1.95-2.35)	2.06 (1.61-2.56)*	2.11 (1.81-2.58)	0.77	0.02
Schrittfrequenz 5: DT, Kreuzen _{gw} [1/s]	2.05 (1.90-2.30)	1.99 (1.53-2.76)*	2.09 (1.70-2.53)	0.53	0.07
Schrittzahl 1: ST, normal [n]	19 (17-21)	22 (16-26)	19 (15-23)#	0.39	0.33
Schrittzahl 2 ST, langsam [n]	23 (19-33)	23 (17-33)	22 (16-29)	0.22	0.21
Schrittzahl 3: ST, schnell [n]	16 (14-19)	19 (14-24)*	17 (14-23)	0.10	0.03
Schrittzahl 4: DT, Kreuzen _w [n]	19 (15-22)	22 (15-25)*	18 (14-24)#	0.66	0.004
Schrittzahl 5: DT, Kreuzen _{gw} [n]	19 (15-22)	22 (17-24)*	19 (16-24)#	0.10	0.01
Ganggeschwindigkeit 1: ST, normal [m/s]	1.29 (1.10-1.48)	1.26 (1.00-1.58)	1.36 (0.99-1.67)#	0.10	0.79
Ganggeschwindigkeit 2: ST, langsam [m/s]	0.88 (0.36-1.09)	0.83 (0.66-1.15)	0.82 (0.35-1.23)	0.49	0.11
Ganggeschwindigkeit 3: ST, schnell [m/s]	1.82 (1.41-2.15)	1.62 (1.23-2.17)*	1.69 (1.10-2.15)	0.13	0.01
Ganggeschwindigkeit 4: DT, Kreuzen _w [m/s]	1.58 (1.20-1.92)	1.26 (0.91-1.92)*	1.50 (1.03-1.87)#	0.25	<0.0001
Ganggeschwindigkeit 5: DT, Kreuzen _{gw} [m/s]	1.56 (1.15-1.82)	1.23 (0.88-1.77)*	1.47 (0.98-1.74)#	0.50	0.0002
DLS Zeit 1: ST, normal [s]	0.29 (0.23-0.45)	0.27 (0.22-0.42)	0.27 (0.20-0.48)	0.63	0.74
DLS Zeit 2: ST, langsam [s]	0.35 (0.26-0.63)	0.40 (0.30-0.58)	0.39 (0.26-0.73)	0.70	0.94
DLS Zeit 3: ST, schnell [s]	0.29 (0.02-0.39)	0.27 (0.21-0.53)	0.26 (0.2-0.47)	0.67	0.46
DLS Zeit 4: DT, Kreuzen _w [s]	0.27 (0.20-0.31)	0.29 (0.21-0.43)*	0.27 (0.22-0.32)	0.19	0.058
DLS Zeit 5: DT, Kreuzen _{gw} [s]	0.25 (0.23-0.32)	0.30 (0.23-0.42)*	0.27 (0.20-0.33)#	0.41	0.005

Die Zahlen 1–5 stehen für die verschiedenen Übungsbedingungen 1–5 innerhalb der Übung 8 (Vgl. Kapitel 2.2.3.8)

Darstellung mit Median und Intervall (Klammerwerte). Die p-Werte wurden mittels Kruskal Wallis Test/ Chi Quadrat Test berechnet und in einem Regressionsmodell für die Parameter Alter, Geschlecht, Ausbildung, MMSE und BDI korrigiert. Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikant angesehen.

*p <0.05 verglichen mit CO

#p <0.05 verglichen mit IPSf

3.2.1.2 Gangparameter des 1.Moments: HRPD versus CO

Schrittfrequenz

Bezüglich der Schrittfrequenz stellen sich unter allen Bedingungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten dar. Interessanterweise zeichnet sich unter der ST-Kondition „Gehen normal“ ein dezenter Unterschied in der Schrittfrequenz zwischen den Probanden der CO und der HRPD ab ($p=0.13$).

Schrittzahl

Das Verhältnis zwischen HRPD und CO weist hinsichtlich der Schrittzahl sowohl unter ST- als auch unter DT-Konditionen keine Signifikanzen auf. Tendenziell benötigen die HRPD jedoch unter erschwerten Bedingungen („Gehen schnell“ ($p=0.10$) und „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ ($p=0.10$)) im Mittel mehr Schritte pro Sekunde als die CO (siehe Tabelle 3).

Ganggeschwindigkeit

Sowohl unter ST- als auch unter DT-Konditionen gingen die HRPD nicht signifikant schneller als die CO. Jedoch absolvierten die Hochrisiko-Personen der HRPD unter der Bedingung „Gehen normal“ die 20m Gehstrecke mit einer im Vergleich zu den CO-Probanden erhöhten Ganggeschwindigkeit ($p=0.10$).

Im Gegensatz dazu weisen die HRPD unter herausfordernden Bedingungen im Vergleich mit den CO eine verminderte Ganggeschwindigkeit auf. Obwohl die Vergleichswerte nicht das Signifikanzniveau erreichen („Gehen schnell“ ($p=0.13$), „Gehen schnell und Kreuzen_w“ ($p=0.25$)), können diese Differenzen in der Ganggeschwindigkeit jedoch als Trend beschrieben werden.

DLS Zeit

Auch bei diesem Parameter können ähnliche Beobachtungen wie in den vorherigen Abschnitten gemacht werden.

So können wiederum weder unter den ST- noch unter den DT-Bedingungen signifikante Gruppendifferenzen zwischen den HRPD und CO festgestellt werden.

Während jedoch die CO-Probanden ihre DLS Zeit im Mittel unter DT-Konditionen im Vergleich zu den ST-Bedingungen verkürzten, verlängerten die HRPD im Gegensatz dazu ihr DLS Zeit während des DT. Zudem standen unter den DT-Konditionen die Hochrisiko-Personen der HRPD länger mit beiden Beinen zeitgleich auf dem Boden. Diese subtilen Unterschiede zeigen sich vor allem unter der DT-Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“ ($p=0.19$).

3.2.1.3 Tendenzen der Gangparameter des 1.Moments

Zusammenfassend sieht man mit Hilfe der Parameter Schrittfrequenz, Schrittzahl, Ganggeschwindigkeit und DLS Zeit besonders unter herausfordernden Konditionen, wie z.B. die des DT, eine deutliche Abgrenzung zwischen Patienten der IPSf und Probanden aus dem Kollektiv der CO.

Jedoch zeigt auch der Vergleich dieser Gangparametern der Gruppen HRPD mit dem Kollektiv der CO tendenziell eine geminderte Leistung der Hochrisikoprobanden unter den erschwerten Gangbedingungen.

Diese Beobachtungen unterstreichen den Trend, dass das Kollektiv der HRPD in herausfordernden Situationen bereits zu der Gruppe der CO diskrete Unterschiede aufzeigt und sich die Werte einiger Gangparameter des 1.Moments in Richtung der Werte der IPSf entwickeln.

3.2.2 Gangparameter des 2.Moments

Anhand der erhobenen Datensätze der Accelerometer-Kurzzeitmessung (siehe 2.2.3.8) konnten die Parameter Gangasymmetrie, PCI und Gangvariabilität ermittelt werden. Die detaillierte Darstellung der genannten Parameter gibt Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4: Gangparameter des 2.Moments

	CO	PD	HRPD	p-Wert HRPD vs. CO	p-Wert IPSf vs. CO
Gangasymmetrie 1: ST, normal	2.47 (0-37.23)	7.15 (0-77.49)*	5.39 (0.08-26.04)	0.33	0.01
Gangasymmetrie 2: ST, langsam	1.82 (0.06-17.66)	2.96 (0.51-38.32)*	2.58 (0.04-41.35)	0.62	0.01
Gangasymmetrie 3: ST, schnell	13.5 (0.20-89.75)	16.45 (0.25-133.62)	10.01 (0.34-90.96)	0.70	0.49
Gangasymmetrie 4: DT, Kreuzen _w	6.26 (1.16-36.64)	10.1 (0.4-133.64)	9.01 (1.55-83.85)	0.28	0.16
Gangasymmetrie 5: DT, Kreuzen _{gw}	3.81 (0-49.47)	9.03 (1.91-191.57)	6.65 (0.45-97.57)	0.74	0.10
PCI 1: ST, normal [%]	2.74 (1.29-53.11)	5.18 (2.29-74.38)	3.08 (0.82-68.64)	0.24	0.053
PCI 2: ST, langsam [%]	3.8 (1.73-22.26)	9.61 (1.93-56.99)*	4.19 (1.39-64.88)#	0.81	0.0006
PCI 3: ST, schnell [%]	30.66 (1.20-61.09)	21.23 (1.08-66.82)	24.1 (1.81-69.82)	0.38	0.78
PCI 4: DT, Kreuzen _w [%]	7.68 (1.45-60.04)	15.9 (8.71-95.03)	10.63 (1.55-87.27)	0.19	0.22
PCI 5: DT, Kreuzen _{gw} [%]	7.23 (1.61-49.91)	12.35 (3.12-66.81)	11.61 (0.99-69.62)	0.29	0.37
Gangvariabilität 1: ST, normal [%]	1.36 (0.74-11.09)	2.87 (0.77-11.24)*	2.34 (0.66-14.91)	0.05	0.01
Gangvariabilität 2: ST, langsam [%]	2.59 (0.99-8.09)	3.69 (1.53-16.79)*	3.20 (1.42-29.01)	0.55	0.002
Gangvariabilität 3: ST, schnell [%]	11.91 (0.81-19.64)	7.78 (1.18-17.91)	7.50 (0.86-18.20)	0.75	0.50
Gangvariabilität 4: DT, Kreuzen _w [%]	4.51 (1.81-17.15)	6.38 (3.32-16.17)	7.94 (1.11-18.10)	0.47	0.38
Gangvariabilität 5: DT, Kreuzen _{gw} [%]	3.92 (2.35-12.12)	5.77 (1.88-12.80)	5.19 (1.19-16.64)	0.12	0.43

Die Zahlen 1–5 stehen für die verschiedenen Übungsbedingungen 1–5 innerhalb der Übung 8 (Vgl. Kapitel 2.2.3.8)

Darstellung mit Median und Intervall (Klammerwerte). Die p-Werte wurden mittels Kruskal Wallis Test/ Chi Quadrat Test berechnet und in einem Regressionsmodell für die Parameter Alter, Geschlecht, Ausbildung, MMSE und BDI korrigiert. Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikant angesehen.

*p<0.05 verglichen mit CO

#p<0.05 verglichen mit IPSf

3.2.2.1 Gangparameter des 2.Moments: IPSf versus CO

Gangasymmetrie

Im Allgemeinen zeigen die IPSf-Patienten unter allen Konditionen im Mittel erhöhte Werte der Gangasymmetrie verglichen mit den CO-Probanden. Diese Unterschiede äußern sich interessanterweise vor allem unter den ST-Bedingungen „Gehen normal“ ($p=0.01$) und „Gehen langsam“ (0.01) als signifikant. Gegensätzlich hierzu zeigen sich unter den herausfordernden Bedingungen keine statistisch bedeutsamen Differenzen im Vergleich der Kohorte. Dennoch setzt sich auch unter den DT-Bedingungen „Gehen schnell und Kreuzen_w“ ($p=0.16$) und „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ ($p=0.10$) der Trend der gesteigerten Gangasymmetrie der IPSf-Patienten im Vergleich zu den gesunden CO fort.

PCI

Bei Betrachtung der Tabelle 4 kann man annähernd unter allen Konditionen deutlich erhöhte Werte des PCI für die IPSf-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen der CO feststellen. Nur unter der ST-Bedingung „Gehen schnell“ zeigt sich bei den IPSf der PCI im Durchschnitt vermindert. Während sich die beiden Kohorten unter der ST-Bedingung „Gehen langsam“ signifikant unterscheiden ($p=0.0006$), wird unter der Kondition „Gehen normal“ das Signifikanzniveau nur annähernd erreicht ($p=0.053$). Im Gegensatz hierzu können unter der ST-Bedingung „Gehen schnell“ und unter den DT-Bedingungen keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet werden.

Gangvariabilität

Auch bezüglich der Gangvariabilität können ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Demgemäß zeigt sich unter allen Gangbedingungen außer „Gehen schnell“ eine gesteigerte Gangvariabilität der IPSf-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Besonders unter den ST-Bedingungen „Gehen normal“ ($p=0.01$) und „Gehen langsam“ ($p=0.002$) differieren die Kohorten signifikant in den Werten der Gangvariabilität. Unter den herausfordernden Bedingungen können dagegen keine signifikanten Unterschiede der Gangvariabilität erfasst werden.

3.2.2.2 Gangparameter des 2.Moments: HRPD versus CO

Gangasymmetrie

Unter der Bedingung „Gehen schnell“ zeigen die HRPD im Vergleich zu den CO eine im Mittel verminderte Gangasymmetrie. Gegensätzlich hierzu können unter allen anderen Gangkonditionen durchschnittlich gesteigerte Werte für die Gangasymmetrie der HRPD verglichen mit den CO beobachtet werden. Diese Unterschiede erreichen jedoch weder unter den ST-Bedingungen noch unter den DT-Bedingungen das Signifikanzniveau.

PCI

Außer unter der Bedingung „Gehen schnell“ konnten unter allen anderen Bedingungen im Vergleich zu den CO höhere Werte für den PCI bei den HRPD festgestellt werden. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen können nicht als signifikant beschrieben werden. Betrachtet man die DT-Bedingungen zeigt sich unter der Kondition „Gehen und Kreuzen_w“ jedoch ein leichter Trend ($p=0.19$).

Gangvariabilität

Im Gegensatz hierzu sind die Gruppenunterschiede in der Gangvariabilität deutlicher ausgeprägt. So beobachtet man vor allem unter der ST-Bedingung „Gehen normal“ eine erhöhte Gangvariabilität der Hochrisiko-Personen, die mit einem p-Wert von 0.052 annähernd das Signifikanzniveau erreicht. Sowohl unter der ST-Bedingung „Gehen langsam“ als auch unter den DT-Paradigmen zeigen die HRPD durchschnittlich höhere Werte für die Gangvariabilität verglichen mit den CO. Dieser Trend wird zudem durch den p-Wert von 0.12 unter der DT-Kondition „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ unterstrichen.

3.2.2.3 Tendenzen der Gangparameter des 2.Moments

In der Zusammenschau zeichnen sich zwei Trends in den Ergebnissen der Gangparameter des 2.Moments ab.

Zum einen diskriminieren die Parameter Gangasymmetrie, PCI und Gangvariabilität vor allem in den ST-Bedingungen „Gehen normal“ und „Gehen langsam“ die Gruppen IPSf und CO deutlich voneinander.

Zum anderen belegen die Ergebnisse, dass sich die Gruppe der HRPD in einem Zwischenstadium zwischen den IPSf und den CO befindet. So nähern sich die Durchschnittswerte der Parameter des 2.Moments den Werten der IPSf-Patienten an, während sich zudem bereits im Vergleich zu den gesunden CO-Probanden subtile Unterschiede aufzeigen. Jedoch können noch keine signifikanten Unterschiede zwischen den HRPD und den CO erfasst werden.

3.2.3 Erfassung der Kreuzgeschwindigkeit

Die während der Übung 8 (siehe 2.2.3.8) erfassten Kreuzgeschwindigkeiten im Sitzen und während des Gehens werden detailliert in Tabelle 5 dargestellt.

Überraschenderweise kreuzten unter ST-Bedingungen die Probanden der CO im Mittel weniger Kästchen pro Sekunde als die Patienten der IPSf an. Zudem zeigt sich im Vergleich zu den CO-Probanden eine im Mittel deutlich höhere Kreuzgeschwindigkeit bei den HRPD unter den ST-Bedingungen. Vor allem unter der ST-Bedingung „Kreuzen_w“ ist dieser Unterschied am größten und nähert sich mit einem p-Wert von 0.0749 den Signifikanzniveau von <0.05 an.

Während die IPSf-Patienten unter den DT-Konditionen im Durchschnitt weniger Kreuze pro Sekunde als unter ST-Bedingungen machten, erhöhten die CO ihre Kreuzgeschwindigkeit unter den DT-Paradigmen. Jedoch zeigen sich weder unter ST- als noch unter DT-Konditionen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten.

Tabelle 5: Kreuzgeschwindigkeit unter ST- und DT-Bedingungen

	CO	IPSf	HRPD	p-Wert HRPD vs. CO	p-Wert IPSf vs. CO
ST Kreuzgeschwindigkeit Kreuzen _w	1.41 (0.97-1.56)	1.43 (0.98-1.94)	1.53 (1.02-2.15)	0.07	0.86
ST Kreuzgeschwindigkeit Kreuzen _{gw}	1.30 (1.04-1.68)	1.38 (0.96-1.99)	1.47 (1.05-1.99)	0.29	0.84
DT Kreuzgeschwindigkeit Kreuzen _w	1.43 (0.87-1.84)	1.19 (0.63-2.40)	1.50 (0.50-2.06)#	0.81	0.52
DT Kreuzgeschwindigkeit Kreuzen _{gw}	1.47 (1.03-1.85)	1.32 (0.61-2.39)	1.51 (0.98-2.16)	0.91	0.23

Darstellung mit Median und Intervall (Klammerwerte) mit der Einheit [Kreuz/s].
Die p-Werte wurden mittels Kruskal Wallis Test/ Chi Quadrat Test berechnet und in einem Regressionsmodell für die Parameter Alter, Geschlecht, Ausbildung, MMSE und BDI korrigiert. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant anerkannt.

*p<0.05 verglichen mit CO

#p<0.05 verglichen mit IPSf

3.3 Charakterisierung der berechneten Dual Task Kosten

Anhand der gewonnenen Daten der Parameter Ganggeschwindigkeit und Kreuzgeschwindigkeit unter ST- sowie DT-Konditionen konnten die DTC mit nachfolgender Formel berechnet werden (siehe Kapitel 2.3).

$$DTC (\%) = \frac{(ST \text{ Geschwindigkeit} - DT \text{ Geschwindigkeit})}{ST \text{ Geschwindigkeit}} \times 100$$

Diese berechneten Werte sind anschaulich in der Tabelle 6 abgebildet. Während ein positiver Wert der DTC eine Abnahme der Geschwindigkeit beschreibt, drückt ein negativer Wert eine Zunahme der Geschwindigkeit unter DT-Bedingungen aus.

3.3.1 Dual Task Kosten: IPSf versus CO

DTC der Ganggeschwindigkeit

Sowohl die IPSf-Patienten als auch die CO-Probanden zeigen unter DT-Bedingungen eine Abnahme der Ganggeschwindigkeit. Dies äußert sich durch die positiven DTC beider Kohorten. Durch die höheren Werte der DTC wird jedoch deutlich, dass dieser beobachtete DT-Effekt bei den IPSf ausgeprägter als bei den gesunden CO ist.

Dementsprechend unterschieden sich die Kohorten sowohl unter der DT-Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“ ($p=0.02$), als auch unter der Kondition „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ ($p=0.02$) signifikant voneinander.

DTC der Kreuzgeschwindigkeit

Hinsichtlich der DTC der Kreuzgeschwindigkeiten erkennt man einen deutlichen Unterschied zwischen den Kohorten IPSf und CO. So zeigen die IPSf im Mittel positive DTC auf. Im Gegensatz hierzu belegen die im Durchschnitt negativen DTC der CO, dass die gesunden CO-Probanden unter den DT-Bedingungen die Geschwindigkeit des Ankreuzens erhöhen.

Dementsprechend unterscheiden sich beide Gruppen bei den DTC der Kreuzgeschwindigkeit „Kreuzen_w“ signifikant voneinander ($p=0.04$). Dagegen können keine signifikanten Differenzen der DTC unter der Kondition „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ beobachtet werden. Jedoch nähert sich der p-Wert von $p=0.10$ dem Signifikanzniveau an.

3.3.2 Dual Task Kosten: HRPD versus CO

DTC der Ganggeschwindigkeit

Sowohl die CO als auch die HRPD weisen positive DTC auf und reduzieren folglich ihre Ganggeschwindigkeit unter DT-Bedingung.

Im Durchschnitt sind die DTC der CO verglichen mit den DTC der HRPD höher. Dennoch ergeben sich unter beiden DT-Konditionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten (DT-Bedingung „Kreuzen_w: $p=0.71$, DT-Bedingung „Kreuzen_{gw}“: $p=0.20$).

DTC der Kreuzgeschwindigkeit

Unter beiden DT-Bedingungen kann eine Abnahme der Kreuzgeschwindigkeit der HRPD beobachtet werden. So zeigen sich im Mittel für die HRPD positive DTC unter den DT-Paradigmen.

Im Gegensatz dazu beschleunigen die CO das Ankreuzen der Kästchen unter beiden DT-Konditionen. Die erhöhte Kreuzgeschwindigkeit im Vergleich zum ST wird durch die negativen DTC der CO unterstrichen. Diese Unterschiede werden auch durch die berechneten p-Werte für die Bedingung „Kreuzen_w“ (p=0.10) und „Kreuzen_{gw}“ (p=0.14) statistisch fassbar. Jedoch können keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Tabelle 6: Dual Task Kosten der Gang- und Kreuzgeschwindigkeit

	CO	IPSf	HRPD	p-Wert HRPD vs. CO	p-Wert IPSf vs. CO
DTC Ganggeschwindigkeit Kreuzen _w	13.2 (0.9-31.5)	19.4 (10.0-45.5)*	11.4 (-5.6-31.1)#	0.71	0.02
DTC Ganggeschwindigkeit Kreuzen _{gw}	15.0 (8.7-35.1)	18.8 (13.7-47.1)*	13.2 (2.4-32.5)#	0.20	0.02
DTC Kreuzgeschwindigkeit Kreuzen _w	-6.0 (-88.9-21.1)	7.7 (-23.9-37.8)*	4.1 (-24.6-68.2)	0.11	0.04
DTC Kreuzgeschwindigkeit Kreuzen _{gw}	-7.2 (-31.2-12.0)	5.6 (-20.2-43.8)	0.7 (-37.3-28.9)	0.14	0.10

Darstellung mit Median und Intervall (Klammerwerte) in Prozent.

Die p-Werte wurden mittels Kruskal Wallis Test berechnet (bei kategorischen Daten mittels Chi Quadrat Test) und in einem Regressionsmodell für die Parameter Alter, Geschlecht, Ausbildung, MMSE und BDI korrigiert. Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikant angesehen.

*p <0.05 verglichen mit CO
#p <0.05 verglichen mit IPSf

3.3.3 Tendenzen der DTC

Zusammenfassend wird ersichtlich, dass die IPSf nicht nur bei den Gang- sondern auch bei den Kreuzgeschwindigkeiten deutlich höhere DTC aufweisen als die Kohorte der CO und der HRPD.

Des Weiteren liegen die DTC der HRPD im Mittel unter allen Bedingungen sowohl bei der Gang- als auch bei der Kreuzgeschwindigkeit zwischen den Werten der IPSf und der CO.

Ein weiterer Trend lässt sich durch die negativen DTC der CO für die Kreuzgeschwindigkeit ableiten. Demzufolge scheinen die CO ihre Kreuzgeschwindigkeit zu erhöhen, während sie ihre Ganggeschwindigkeit unter den

DT-Paradigmen vermindern. Diese Erkenntnis veranschaulicht auch die nachfolgende Abbildung.

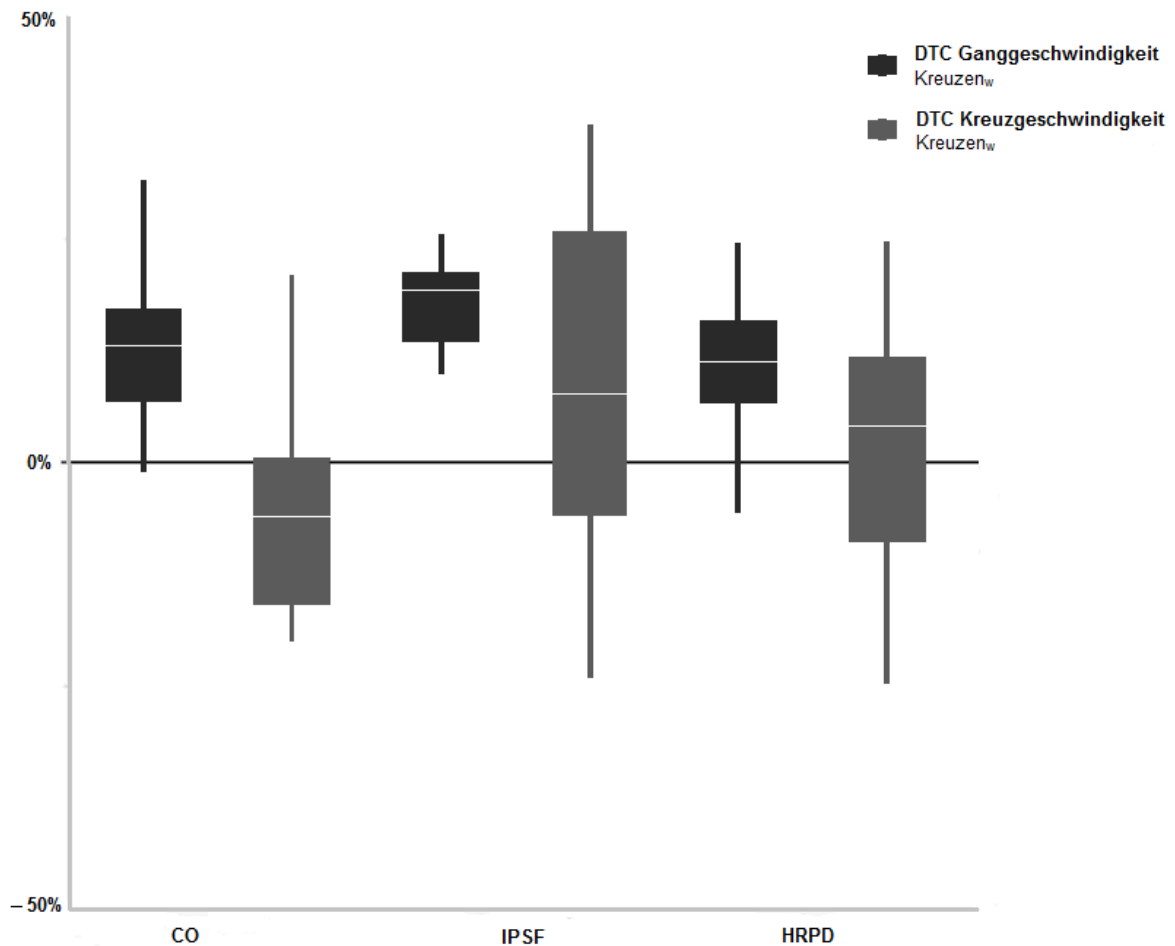


Abbildung 6: Dual Task Kosten der Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“

Die Dual Task Kosten (DTC) beschreiben den Effekt der geteilten Aufmerksamkeit beim simultanen Ausführen zweier Aufgaben.

Hier sind die DTC der Gang- und Kreuzgeschwindigkeit unter der DT-Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“ in Prozent dargestellt. Ein positiver Wert der DTC beschreibt eine Abnahme der jeweiligen Geschwindigkeit, während ein negativer Wert einer Geschwindigkeitszunahme entspricht.

3.4 Charakterisierung der ROC-Kurven-Analyse

Für die Berechnung der ROC-Kurven wurden die folgenden Parameter gewählt:

- (1) Schrittzahl 4: DT, Kreuzen_w
- (2) Ganggeschwindigkeit 4: DT, Kreuzen_w
- (3) DLS Zeit 4: DT, Kreuzen_w
- (4) Gangasymmetrie 1: ST, normal
- (5) Gangvariabilität 1: ST, normal
- (6) DTC Ganggeschwindigkeit: DT, Kreuzen_w
- (7) DTC Kreuzgeschwindigkeit: DT, Kreuzen_w

Diese Parameter unterschieden sich in der statistischen Auswertung signifikant zwischen der Kohorte der IPSf und der CO (siehe 3.1 – 3.4).

Um abzuschätzen, wie gut diese gewählten Parameter die Kohorten IPSf und CO sowie HRPD und CO differenzieren, wurde für die jeweiligen Werte die AUC, die Sensitivität sowie die Spezifität mittels der ROC-Kurven-Analyse bestimmt.

Die hierbei jeweils ermittelte AUC, Sensitivität und Spezifität wurden sowohl für die genannten Parameter im Einzelnen als auch für eine Kombination von Parametern berechnet und tabellarisch im Folgenden dargestellt.

3.4.1 Diagnostische Güte der gewählten Parameter: IPSf versus CO

Die im Vergleich zwischen IPSf und CO ermittelten Werte für die AUC, Sensitivität und Spezifität der oben beschriebenen Parameter sind detailliert Tabelle 7 zu entnehmen.

Aus der tabellarischen Darstellung wird ersichtlich, dass bereits einzelne Parameter die Kohorten IPSf und CO gut voneinander trennen. So zeichnen sich die Parameter Schrittzahl 4 sowie Ganggeschwindigkeit 4, die unter den DT-Bedingungen „Gehen schnell und Kreuzen_w“ gemessen worden sind, durch eine gute Trennschärfe aus (Schrittzahl 4: AUC 0.81, Sensitivität 0.92, Spezifität 0.62; Ganggeschwindigkeit 4: AUC 0.80, Sensitivität 0.75, Spezifität 0.79).

Jedoch erreichen Kombinationen der gewählten Parameter die beste Trennschärfe zwischen IPSf und CO. Dementsprechend ergeben sich bei der Kombination aller Parameter eine AUC von 0.90, eine Sensitivität von 0.77 und eine Spezifität von 0.92. Darüber hinaus verändert sich die Trennschärfe bei der Kombination aller Gangparameter nur in geringem Maße (AUC: 0.82, Sensitivität: 0.69, Spezifität: 0.92). Des Weiteren spricht auch die Kombination aller DTC-Parameter mit einer AUC von 0.81, einer Sensitivität von 0.86 sowie einer Spezifität von 0.67 von einer guten diagnostischen Güte, um die Kohorten voneinander abzugrenzen.

Tabelle 7: ROC-Kurven-Analyse – IPSf versus CO

	AUC	Sensitivität	Spezifität
Gangparameter des 1.Moments			
Schrittzahl 4: DT, Kreuzen _w	0.81	0.92	0.62
Ganggeschwindigkeit 4: DT, Kreuzen _w	0.80	0.75	0.79
DLS Zeit 4: DT, Kreuzen _w	0.67	0.92	0.54
Gangparameter des 2.Moments			
Gangasymmetrie 1: ST, normal	0.76	0.79	0.83
Gangvariabilität 1: ST, normal	0.74	0.79	0.66
DTC			
DTC Ganggeschwindigkeit: Kreuzen _w	0.73	0.64	0.83
DTC Kreuzgeschwindigkeit: Kreuzen _w	0.78	0.71	0.83
Kombinationen			
Alle Gangparameter	0.82	0.69	0.92
Alle DTC-Parameter	0.81	0.86	0.67
Alle Parameter	0.90	0.77	0.92

Die Zahlen 1–5 stehen für die durchgeführten Aufgaben 1–5 innerhalb der Übung 8 (Vgl. Kapitel 2.2.3.8)

3.4.2 Diagnostische Güte der ausgewählten Parameter: HRPD versus CO

Tabelle 8 stellt im Detail die jeweilige AUC, Sensitivität und Spezifität der gewählten Parameter für den Vergleich HRPD versus CO dar.

Wie Tabelle 8 zu entnehmen ist, weisen tendenziell die Parameter im Einzelnen niedrigere Werte für die AUC, Sensitivität und die Spezifität auf. Daher kann ein einzeln ausgewählter Parameter die Kohorten zwischen HRPD und CO nicht gut trennen.

Jedoch zeigt sich auch im Vergleich der Kohorten HRPD versus CO der Trend, dass die Kombination aller ausgewählten Parameter die Kohorten am besten differenziert.

Die Kombination aller Parameter zeichnet sich durch eine AUC von 0.81 und eine Sensitivität von 0.92 aus. Jedoch kann diese Kombination nur eine Spezifität von 0.67 erreichen.

Berücksichtigt man nur die Kombination aller Gangparameter, kann die Sensitivität einen Wert von 0.78 und die Spezifität einen Wert von 0.83 annehmen. Zudem zeigt die ermittelte AUC von 0.75 eine moderate Trennschärfe der beiden Kohorten an.

Die Kombination aller DTC-Parameter identifiziert mit einer Sensitivität von 0.78 Hochrisiko-Personen richtig positiv. Die Spezifität ist dabei mit 0.58 gering. Zudem spricht eine AUC von 0.71 für eine moderate Trennschärfe, um die Kohorten HRPD und die CO zu differenzieren.

Tabelle 8: ROC-Kurven-Analyse – HRPD versus CO

	AUC	Sensitivität	Spezifität
Gangparameter des 1.Moments			
Schrittzahl 5: DT, Kreuzen _{gw}	0.53	0.5	0.59
Ganggeschwindigkeit 4: DT, Kreuzen _w	0.60	0.42	0.84
DLS Zeit 4: DT, Kreuzen _w	0.65	0.83	0.49
Gangparameter des 2.Moments			
Gangasymmetrie 1: ST, normal	0.72	0.62	0.83
Gangvariabilität 1: ST, normal	0.70	0.51	0.92
DTC			
DTC Ganggeschwindigkeit: Kreuzen _w	0.55	0.73	0.5
DTC Kreuzgeschwindigkeit: Kreuzen _w	0.67	0.54	0.83
Kombinationen			
Alle Gangparameter	0.75	0.70	0.83
Alle DTC-Parameter	0.71	0.78	0.58
Alle Parameter	0.81	0.92	0.67

Die Zahlen 1–5 stehen für die durchgeführten Aufgaben 1–5 innerhalb der Übung 8 (Vgl. Kapitel 2.2.3.8)

4 Diskussion

Das IPS ist eine Erkrankung mit steigender Prävalenz. Daher nimmt die Früherkennung des IPS einen immer wichtigeren Stellenwert ein, um möglichst frühzeitig mit potentiellen neuroprotektiven Maßnahmen die Progression der Erkrankung aufzuhalten. Umso wichtiger ist es, Marker der Früherkennung zu finden, die zum einen präklinische Veränderungen zuverlässig aufzeigen können und zum anderen auch kostengünstig und einfach zu erfassen sind.

Dementsprechend könnten unter DT-Bedingungen veränderte Gangparameter potentielle Marker der Früherkennung darstellen, um gesunde Personen von Risikopersonen für das IPS zu differenzieren. Es gibt aktuell jedoch nur wenige Studien, die bereits den Gang von Hochrisiko-Personen für das IPS untersucht haben.

Nach bestem Wissen stellt diese vorliegende Arbeit erstmalig die Gangmuster von gesunden Kontrollprobanden (CO), IPS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium (IPSf) und Personen einer Hochrisikogruppe für das IPS (HRPD) unter ST- sowie DT-Bedingungen gegenüber und beschreibt das Dual Tasking-Verhalten und potentielle klinische Perspektiven.

Nach aktueller Studienlage ist es hinreichend bekannt, dass frühzeitig Gangveränderungen bei IPS-Patienten auftreten und diese unter DT-Bedingung aggravieren. Jedoch konnte bisher nur ein Bruchteil der zuständigen Mechanismen verstanden werden, die zu Gangunregelmäßigkeiten während des ST und des DT führen. Dies ist der Komplexität des Ganges geschuldet: Das Gehen wird mittlerweile nicht mehr als alleiniger Automatismus angesehen. Sondern der Gang stellt eine komplexe motorische Aufgabe dar, die zum einen durch die bilaterale Koordination der unteren Extremitäten sowie durch die dynamische Regulation des Gleichgewichts bestimmt ist und durch kognitive Ressourcen kontrolliert wird (Yogev-Seligmann, Giladi et al. 2013).

Des Weiteren können sowohl methodische Faktoren, wie z.B. die Wahl des DT-Modells, als auch kognitive Störgrößen, wie z.B. Defizite der EF sowie eine veränderte Priorisierung von Aufgaben, den Gang unter DT-Bedingungen beeinflussen.

Unter Berücksichtigung dieser möglichen Einflussgrößen auf den Gang werden im Folgenden die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift beschrieben und diskutiert.

4.1 Beurteilung der erfassten motorischen Parameter unter Single- und Dual Tasking-Bedingungen

4.1.1 Beurteilung der Gangparameter im Vergleich der Kohorten

4.1.1.1 Gangmuster: IPSf versus CO

Gangparameter des 1.Moments

Es ist hinreichend bekannt, dass sich bei IPS-Patienten kontinuierliche Gangveränderungen bis hin zur plötzlich einsetzenden Gangblockade zeigen (Hausdorff 2009). Diese Gangveränderungen können sich bereits in einem frühen Krankheitsstadium unter ST-Bedingungen zeigen und verstärken sich im Verlauf der Erkrankung.

So konnten Baltadjieva und Kollegen in einer Studie mit „de novo“ IPS-Patienten – d.h. neu diagnostizierte IPS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium – zeigen, dass IPS-Patienten bereits unter ST-Bedingungen veränderte Gangparameter im Vergleich zu Kontrollprobanden aufweisen. In dieser Studie mussten sowohl die IPS-Patienten als auch die Kontrollprobanden insgesamt 80m in einer selbstgewählten gewöhnlichen Geschwindigkeit laufen. Die IPS-Patienten wiesen u.a. im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine reduzierte Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge sowie eine erhöhte DLS-Zeit auf (Baltadjieva, Giladi et al. 2006).

In anderen Studien wurden ähnliche Veränderungen bei Gangparametern des 1.Moments in einem Vergleich zwischen gesunden Kontrollpersonen mit IPS-Patienten, die sich bereits in schwereren Krankheitsstadien befanden, beobachtet (Morris, Ianssek et al. 1996; Stolze, Kutz-Buschbeck et al. 2001).

Im Gegensatz hierzu konnten diese Beobachtungen durch die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. So zeigten sich unter den ST-Bedingungen

„Gehen normal“ und „Gehen langsam“ keine signifikanten Unterschiede zwischen IPSf und CO für die Gangparameter des 1. Moments.

Mögliche Erklärungen hierfür könnten Kompensationsstrategien in einem frühen Krankheitsstadium sowie die medikamentöse Therapie der IPSf-Kohorte sein.

Mittels verschiedener Kompensationsmechanismen versucht der Körper anfänglich das dopaminerge Defizit, das durch neuronale Degeneration der SN entsteht, auszugleichen. So werden in verschiedenen Studien eine vermehrte Dopamin-Synthese, eine Verminderung der Dopamin-Transporter und eine erhöhte postsynaptische Dopamin-Rezeptor-Sensibilität beschrieben (Maetzler and Hausdorff 2012). Des Weiteren aktivieren IPS-Patienten mehrere Gehirnareale und setzen zusätzlich kognitive Ressourcen ein, um automatisierte motorische Aufgaben ohne Defizite durchzuführen (Wu and Hallett 2005).

Aufgrund des frühen Krankheitsstadiums der IPSf-Patienten können mutmaßlich diese verschiedenartigen Mechanismen dem dopaminergen nigrostriatalen Defizit effektiv entgegenwirken. Demzufolge führen die IPSf-Patienten die einfachen motorischen Aufgaben, wie z.B. das Gehen unter ST-Bedingungen, ohne signifikante Unterschiede zu gesunden Kontrollpersonen aus.

Dagegen könnte man argumentieren, dass Baltadjieva und Kollegen auch die Gangmuster von IPS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium untersucht haben und sich trotzdem signifikante Unterschiede in den Gangparametern im Vergleich mit den Kontrollprobanden zeigten.

Wie vorher bereits erwähnt, untersuchten Baltadjieva und Kollegen „de novo“ IPS-Patienten, die noch keine Dopamin-Substitutionstherapie erhalten hatten. Studien konnten jedoch belegen, dass sich bei IPS-Patienten eine medikamentöse Therapie mit Levodopa positiv auf veränderte Gangparameter auswirkt und u.a. die Schrittlänge, die Ganggeschwindigkeit erhöht und die DLS-Zeit verkürzt (Lubik, Fogel et al. 2006; Bryant, Rintala et al. 2011).

Im Gegensatz zu Baltadjieva und Kollegen wurden die Patienten der IPSf-Kohorte medikamentös therapiert und konnten daher mutmaßlich möglichen Gangunregelmäßigkeiten unter ST-Bedingungen entgegenwirken.

Wie vorher beschrieben, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen IPSf und CO unter den ST-Bedingungen „Gehen normal“ und „Gehen langsam“ festgestellt werden. Im Widerspruch dazu zeigten jedoch die Gangparameter des 1. Moments „Ganggeschwindigkeit“ und „Schrittzahl“ unter der ST-Bedingung „Gehen schnell“ signifikante Ergebnisse. Warum stellt nun die ST-Bedingung „Gehen schnell“ einen Unterschied da?

Hier erlaubt sich die Überlegung, dass bereits die geforderte schnelle Gehgeschwindigkeit eine deutliche Herausforderung verglichen mit der alltäglichen Gehgeschwindigkeit darstellt. Aufgrund der schnellen wechselnden Beschleunigungen des CoM und der verkürzten DLS-Zeit erfordert so das schnelle Gehen eine bedeutende Regulierung des Gleichgewichts (O'Shea, Morris et al. 2002).

Diese erschwerte Bedingung beansprucht möglicherweise bei den IPSf-Patienten bereits mehr kognitive Ressourcen und führt so zur Demaskierung von Gangveränderungen im Vergleich zu den gesunden Personen der CO.

Unterstützt wird diese Überlegung durch eine Studie von Mirelman und Kollegen. In dieser Studie wurden asymptotische Träger des mutierten LRRK2-Gens, das ein Risikomerkmal für die Ausprägung eines IPS darstellt, mit Nicht-Trägern des Gens verglichen. Während unter der Bedingung „Gewöhnliches Gehen“ keine signifikanten Gangunterschiede zwischen den Gruppen ausgemacht werden konnten, zeigten sich nicht nur unter der DT-Bedingung sondern auch unter der Bedingung „Schnelles Gehen“ bereits signifikante Unterschiede in den Gangparametern (Mirelman, Gurevich et al. 2011).

Anknüpfend hierzu zeigt die aktuelle Studienlage, dass sich im Speziellen DT-Bedingungen auf den Gang auswirken und sich so Gangveränderungen demaskieren lassen.

Dementsprechend konnten sowohl bei älteren gesunden Personen als auch bei IPS-Patienten veränderte Gangparameter unter DT-Bedingungen im Vergleich zu ST-Bedingungen festgestellt werden (Woollacott and Shumway-Cook 2002; Yogev, Giladi et al. 2005; Springer, Giladi et al. 2006; Al-Yahya, Dawes et al. 2011; Kelly, Eusterbrock et al. 2012).

In Übereinstimmung hierzu bestätigten die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie diese Beobachtungen. So konnten unter den DT-Bedingungen „Gehen schnell und Kreuzen_w“ und „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ Veränderungen in den Gangparametern „Ganggeschwindigkeit“, „Schrittzahl“ und „DLS-Zeit“ sowohl in den Kohorten CO als auch IPSf erfasst werden. Dies unterstreicht die Annahme, dass das DT ein aufmerksamkeitsfordernder Prozess ist und zusätzlich kognitive Ressourcen sowohl bei gesunden Erwachsenen als auch bei Patienten mit IPS benötigt.

Obwohl jedoch beide Gruppen während des DT Veränderungen im Gangmuster aufzeigten, unterschieden sich die Kohorten signifikant voneinander.

Wie O’Shea und Kollegen andeuten, nutzen IPS-Patienten für die Durchführung der sekundären Aufgabe beim DT die kortikalen Ressourcen, während die primäre – vermeintlich automatisierte – Aufgabe durch die gestörte Basalganglienschleife gesteuert wird (O’Shea, Morris et al. 2002).

Dies deutet darauf hin, dass die IPS-Patienten unter DT-Konditionen die krankheitsfördernden Defizite des nigrostriatalen Systems nicht mehr kompensieren konnten und somit ein deutlich verändertes Gangmuster generiert wurde. Mögliche Erklärungen für dieses Verhalten unter DT-Bedingungen werden ausführlich im Kapitel 4.2 diskutiert.

Gangparameter des 2.Moments

Wie auch für die Gangparameter des 1.Moments konnten viele wissenschaftliche Arbeiten Veränderungen für die Gangparameter des 2.Moments bei IPS-Patienten unter den verschiedensten Bedingungen erfassen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Regulation des Rhythmus und der Variabilität des Ganges bei IPS-Patienten ein aufmerksamkeitsfordernder Prozess ist (Yogev, Giladi et al. 2005). Dementsprechend konnten bei IPS-Patienten unter aufmerksamkeitsfordernden DT-Bedingungen eine Verschlechterung der bilateralen Koordination mit einer gesteigerten Gangasymmetrie (Yogev, Plotnik et al. 2007), einer gesteigerten Gangvariabilität (Yogev-Seligmann, Giladi et al. 2013) und einem gesteigerten PCI (Plotnik, Giladi et al. 2007) festgestellt werden.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie unterstreichen die vorher beschriebenen Beobachtungen. Sowohl in der Kohorte der CO als auch der IPSf konnte eine

Verschlechterung der Parameter „Gangasymmetrie“, „Gangvariabilität“ und „PCI“ durch die herausfordernden Bedingungen wie „Gehen schnell“, „Gehen schnell und Kreuzen_w“ sowie „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ verglichen mit den ST-Bedingungen „Gehen normal“ und „Gehen langsam“ erfasst werden. Die Gangparameter des 2. Moments unterschieden sich jedoch nur unter den ST-Bedingungen „Gehen normal“ und „Gehen langsam“ in den Gruppen IPSf und CO signifikant voneinander.

Diese Resultate spiegeln sich in den Forschungsergebnissen einer anderen Studie wider (Yogev-Seligmann, Giladi et al. 2013). Yogev-Seligman und Kollegen untersuchten 18 IPS-Patienten (Hoehn und Yahr 2-3), 15 ältere gesunde Probanden sowie 21 junge gesunde Probanden unter ST- sowie und DT-Konditionen. Während unter ST-Bedingungen eine Strecke von 30m in selbstgewählter Gehgeschwindigkeit zurückgelegt wurde, mussten die Studienteilnehmer unter DT-Bedingungen zusätzlich einen Sprachkompetenztest machen. In allen 3 Gruppen zeigte sich durch das DT eine Verschlechterung der Gangvariabilität. Jedoch unterschieden sich die IPS-Patienten von den älteren gesunden Probanden nur unter ST-Bedingungen in der Gangvariabilität signifikant voneinander.

Im Gegensatz zu den vorgestellten Ergebnissen beschrieben mehrere Studienresultate nur bei IPS-Patienten einen Effekt des DT auf die Gangparameter des 2. Moments, während sich die Variabilität des Ganges bei gesunden älteren Erwachsenen unter DT-Bedingungen stabil zeigte (Yogev, Giladi et al. 2005; Yogev, Plotnik et al. 2007).

Dies wirft die Fragen auf, warum sich in den aktuellen Ergebnissen unter DT-Bedingungen zum einen auch die CO in den Gangparametern des 2. Moments verschlechtern und zum anderen sich die Unterschiede zwischen den Kohorten IPSf und CO nur geringfügig zeigen.

Dies betreffend könnten vier mögliche Einflussfaktoren diese Resultate erklären:

Zum einen bietet ein methodischer Unterschied in den Studien eine mögliche Erklärung. Während das Gangprotokoll der erwähnten Studien von Yogev und Kollegen ein Gehen mit gewöhnlicher Geschwindigkeit während des DT vorschrieb, sollten unterdessen die Studienteilnehmer dieser Studie mit schneller Geschwindigkeit gehen. Wie bereits angeführt, postulierten O'Shea und Kollegen, dass der schnelle Gang eine erhöhte Kontrolle des Gleichgewichtssystems bedarf (O'Shea, Morris et al. 2002). Somit könnte

der Faktor „Gehen mit schneller Geschwindigkeit“ aufgrund schneller Ausgleichsbewegungen bei den gesunden CO-Personen zu einer gesteigerten Variabilität des Ganges unter DT-Bedingung geführt haben. Unterstrichen wird diese Annahme durch die erfasste gesteigerte Gangasymmetrie und -variabilität der CO-Probanden, die bereits unter der ST-Bedingung „Gehen schnell“ sichtbar wurde.

Des Weiteren stellte Plotnik und Kollegen fest, dass es bereits bei gesunden älteren Erwachsenen im Zuge des normalen Alterungsprozesses zu einer Verschlechterung der bilateralen Koordination kommt (Plotnik, Giladi et al. 2007). Diese Veränderung der Variabilität des Ganges könnte besonders unter den herausfordernden Gangkonditionen offensichtlich werden.

Einen weiteren Grund stellt eine mutmaßliche Priorisierung der sekundären Aufgabe durch die Probanden der CO während des DT dar. Diese bevorzugte Beanspruchung kognitiver Ressourcen auf die sekundäre Aufgabe könnte so zu einer Vernachlässigung der primären motorischen Aufgabe und zu einer Verstärkung der Variabilität des Ganges geführt haben. Bestätigend hierzu beschrieben Hausdorff und Kollegen, dass gesunde ältere Erwachsene unter DT-Bedingungen nicht vollkommen das Gehen priorisieren (Hausdorff, Schweiger et al. 2008).

Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, befanden sich die Patienten der IPSf-Kohorte ausschließlich in einem frühen Krankheitsstadium mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 3,5 Jahren. Jedoch korreliert die Variabilität des Ganges mehr als die Manifestationen der Bradykinesie (wie z.B. die Gangparameter des 1.Moments) mit der Krankheitsdauer bei IPS-Patienten (Hausdorff, Balash et al. 2003). Aufgrund der kurzen Krankheitsdauer und den damit möglichen Kompensationsstrategien zeigten sich die Unterschiede zwischen den CO und der IPSf-Kohorte nicht in der Ausprägung, die in anderen Studien beobachtet werden konnten.

In der Zusammenschau der beobachteten Resultate ist abschließend noch zu klären, warum nur die Gangparameter des 2.Moments unter den ST-Bedingungen „Gehen normal“ und „Gehen langsam“ signifikante Gruppenunterschiede zeigten.

Dies lässt sich möglicherweise mit dem Einfluss von Levodopa auf die verschiedenen Gangparameter erklären. So konnten Blin und Kollegen keine positiven Auswirkungen auf die Gangparameter, welche die Rhythmik und die Gangvariabilität beschreiben,

durch eine medikamentöse Therapie mit Levodopa bei IPS-Patienten feststellen (Blin, Ferrandez et al. 1991). Im Gegensatz dazu wurde jedoch ein positiver Einfluss der Dopamin-Substitutionstherapie für die Gangparameter des 1. Moments beobachtet.

Durch diesen fehlenden Einfluss auf die Regulation der Rhythmik und der Gangvariabilität, konnten womöglich die dopaminergen Defizite der IPSf unter den ST-Bedingungen nicht mehr komplett ausgeglichen werden und äußerten sich als signifikante Unterschiede im Vergleich zu den CO-Probanden in einer verstärkten Variabilität und Asymmetrie des Ganges.

4.1.1.2 Gangmuster: HRPD versus CO

Wie im vorherigen Abschnitt diskutiert, konnten unter DT-Bedingungen bei den CO Veränderungen der Gangparameter im Vergleich zum ST beobachtet werden. Dieser DT-Effekt konnte auch in den in der Kohorte der HRPD erfasst werden. Zudem zeigten sich im Vergleich der verschiedenen Gangparameter dieser beiden Kohorten diskrete Unterschiede, die jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichten.

Die Hochrisiko-Personen der HRPD wiesen vor allem unter den herausfordernden Bedingungen „Gehen schnell und Kreuzen_w“ eine verminderte Ganggeschwindigkeit, eine verlängerte DLS-Zeit, sowie eine gesteigerte Variabilität des Ganges mit einer erhöhten Asymmetrie und einem veränderten PCI im Vergleich zu den gesunden CO auf. Zudem zeigte sich unter der DT-Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ eine im Vergleich erhöhte Gangvariabilität.

Interessanterweise konnten ähnlich wie bei den IPSf-Patienten bereits unter der ST-Bedingungen „Gehen normal“ eine erhöhte Gangvariabilität und –Asymmetrie sowie ein veränderter PCI bei den HRPD verglichen mit den CO gefunden werden.

Es gibt aktuell nur wenige Studien, die den Gang und das Gleichgewicht bei Hochrisiko-Personen für das IPS untersuchen.

Jedoch konnte die Forschungsgruppe um Mirelman und Kollegen ähnliche Resultate bei Trägern des mutierten LRRK2-Gens beobachten. Die Studie untersuchte das Gangverhalten von 25 gesunden Trägern (durchschnittliches Alter: 54 Jahre) und 27 gesunde Nicht-Trägern (durchschnittliches Alter: 50 Jahre) des mutierten LRRK2-Gens unter ST- (Gewöhnliches Gehen, Schnelles Gehen) und DT-Bedingungen

(Gewöhnliches Gehen und Subtraktion in 7er Schritten). Die Studienprobanden zeigten unter allen Bedingungen keine Differenzen in den Gangparametern des 1. Moments. Jedoch unterschieden sich die Träger von den Nicht-Trägern in der Gangvariabilität unter den herausfordernden Konditionen signifikant voneinander. Obwohl diese Studie aufgrund des unterschiedlichen Studienkollektivs nur eingeschränkt vergleichbar ist, bestätigt sie jedoch den Trend, dass Hochrisikoprobanten für das IPS im Vergleich zu gesunden Personen bereits frühzeitig subtile Gangveränderungen zeigen.

Im Gegensatz hierzu konnten die aktuellen Studienresultate bereits subtile Unterschiede zwischen den HRPD und den CO in den Gangparametern des 1. Moments erfassen. Diese Gruppenunterschiede erreichten jedoch nicht das geforderte Signifikanzniveau, was durch die nachfolgenden Erklärungen zu verstehen ist.

Unter den HRPD ist im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung das Risiko, ein IPS in Zukunft zu entwickeln, erhöht. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass sich nur bei einem geringen Anteil der Hochrisiko-Personen jemals das IPS manifestiert (Maetzler and Hausdorff 2012).

Des Weiteren führen vorher angesprochene Mechanismen bei IPS-Patienten in einer frühen Phase der Erkrankung zu einer Kompensation von möglichen Krankheitserscheinungen (siehe 4.1.1.1). Diese Mechanismen könnten längst in der prodromalen Phase bei Hochrisiko-Personen aktiv sein, um einen dopaminergen Mangel und dessen Folgen auszugleichen.

Obwohl Mirelman und Kollegen erst unter herausfordernden Konditionen die erhöhte Gangvariabilität der Gen-Träger beobachteten, konnte in den aktuellen Ergebnissen bereits unter der ST-Bedingung „Gehen normal“ in der Hochrisikokohorte der HRPD ein asymmetrischer und variablerer Gang als bei den CO erfasst werden. Dies lässt sich durch die methodischen Unterschiede erklären. So waren die Träger des mutierten LRRK2-Gens im Schnitt acht Jahre jünger als die Hochrisiko-Personen der HRPD. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass sich die Gen-Träger in einer potentiell früheren prodromalen Phase als die HRPD befanden und dadurch mögliche Defizite erst in der herausforderndsten Situation sichtbar wurden.

Weitere Hinweise für frühmotorische Unterschiede zwischen Hochrisiko-Personen und gesunden Kontrollpersonen liefert die Studie von Maetzler und Kollegen. Mittels des gleichartigen Inertialsensors wie in der aktuellen Studie konnten Parameter des Gleichgewichts in einem gleichen Studienkollektiv von IPS-Patienten, gesunden Kontrollprobanden sowie Hochrisiko-Personen erfasst werden. Dabei zeigten die Hochrisikoprobanten sowohl im Vergleich zu den IPS-Patienten als auch zu den Kontrollpersonen vor allem eine erhöhte Variabilität der Rumpfbeschleunigung.

Maetzler und Kollegen mutmaßten, dass die Hochrisiko-Personen sich in einem Zwischenstadium befinden. In Diesem verhalten sich die Hochrisiko-Personen weder wie die gesunden Kontrollprobanden noch ist das Gleichgewichtssystem bereits trainiert und an die instabilere Situation angepasst wie bei den IPS-Patienten (Maetzler, Mancini et al. 2012).

Im Vergleich hierzu zeigt sich in den aktuellen Ergebnissen auch die Variabilität des Ganges bei den HRPD bereits im Vergleich zu den CO erhöht, jedoch stellte sich auch der Gang der IPS-Patienten mit einer erhöhten Variabilität und Asymmetrie dar. Daraus lässt sich folgern, dass die Gangveränderungen in der prodromalen Phase einen linearen Verlauf haben. Somit liegen mutmaßlich die Werte der verschiedenen Gangparameter der Hochrisikoprobanten zwischen denen der CO und der IPSf-Patienten. Diese Annahme wird durch die erhobenen Werte der Gangparameter unterstrichen (siehe Kapitel 3.2.1).

Jedoch sind sicherlich noch weitere Studien mit einem ähnlichen Studienkollektiv von Hochrisiko-Personen für das IPS notwendig, um den Gang unter verschiedenen Bedingungen zu analysieren und um diese Beobachtungen möglicherweise zu bestätigen.

4.1.2 Beurteilung der Kreuzgeschwindigkeit im Vergleich der Kohorten

Mehrere Studienergebnisse beschrieben bei IPS-Patienten während des Ausführens von motorischen Aufgaben mit der oberen Extremität deutliche Defizite besonders unter den herausfordernden Situationen des DT (Dalrymple-Alford, Kalders et al. 1994; Pradhan, Brewer et al. 2010; Proud and Morris 2010).

In der aktuellen Studie zeigten die IPSf-Patienten eine verringerte Geschwindigkeit beim Ankreuzen der Kästchen unter beiden DT-Bedingungen im Vergleich zu den ST-Bedingungen und bestätigten dadurch die Resultate der genannten Studien.

Im Gegensatz dazu konnte dieser DT-Effekt für die Gruppen HRPD und CO nicht beobachtet werden. So steigerten sogar die CO dezent ihre Geschwindigkeit unter beiden DT-Bedingungen im Vergleich zum ST. Dieses Resultat unterstreicht in der Zusammenschau mit den Resultaten der Gangparameter eine vorher bereits diskutierte Priorisierung der sekundären Aufgabe durch die Gruppe der gesunden CO-Probanden.

Unter den ST-Bedingungen differierten die Kohorten der IPSf und der CO in der Geschwindigkeit des Ankreuzens nicht. Einen Hinweis für diese Analogie der Kreuzgeschwindigkeit liefern die folgenden fMRI-Studien. Van Nuenen und Kollegen beobachteten bei heterozygote Trägern des mutierten Parkin-Gens oder des PINK1-Gens, bei denen ein erhöhtes Risiko für das IPS bekannt ist, eine Aktivierung von mehreren Gehirnarealen im Vergleich zu gesunden Probanden während sie einfache motorische Aufgaben mit der oberen Extremität ausführten. Die Ergebnisse der motorischen Aufgabe waren in beiden Gruppen vergleichbar (van Nuenen, van Eimeren et al. 2009; van Nuenen, Weiss et al. 2009). Daraus lässt sich folgern, dass mit Hilfe von zusätzlichen kognitiven Ressourcen die möglichen Unterschiede zwischen den IPSf-Patienten und den CO-Probanden unter ST-Bedingungen kompensiert wurden und so die einfache motorische Aufgaben mit der oberen Extremität ohne Defizite von den IPSf-Patienten durchgeführt werden konnte.

Interessanterweise zeigten die Hochrisikoprobanden der HRPD die im Mittel höchsten Geschwindigkeiten beim Ankreuzen der Kästchen unter allen Konditionen. So konnte vor allem unter der ST-Bedingung „Kreuzen_w“ ein deutlicher Unterschied zwischen den

Kohorten HRPD und CO erfasst werden, der das Signifikanzniveau annähernd erreichte. Diese deutliche Geschwindigkeitserhöhung im Vergleich zu den CO als auch zu den IPSf könnte durch eine gesteigerten Motivation der HRPD erklärt werden. Die Motivation, ein sehr gutes Ergebnis zu erzielen, ist mutmaßlich bei den Personen der Hochrisikogruppe am höchsten. Im Vergleich zu den IPS-Patienten ist bei den HRPD noch keine Erkrankung diagnostiziert. Jedoch sind sie sich der Risikofaktoren bewusst, die mit dem IPS bereits assoziiert wurden und die sie aufweisen. Dadurch könnten Hochrisiko-Personen unterbewusst versuchen, möglichst guten Leistungen zu zeigen, um so der Angst vor dem potentiellen Erkrankungsrisiko entgegenzuwirken.

4.1.3 Schlussfolgerung I

Die genannten Studien bestätigen die aktuelle Wissenschaftsmeinung, dass das DT zu veränderten Gangmustern führt und im Vergleich zum ST mögliche Gangunregelmäßigkeiten demaskiert werden. Diese Verschlechterung unter DT-Bedingungen treten sowohl bei den gesunden Personen der CO, bei den Hochrisiko-Personen der HRPD als auch bei den IPSf-Patienten auf.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie konnten zudem unterstreichen, dass sich im Vergleich der Kohorten die IPSf-Patienten in den Gangparametern signifikant von den CO unterscheiden und dass sich bereits subtile Unterschiede in den Gangparametern zwischen den HRPD und den CO zeigen. Diese Unterschiede der Kohorten treten vor allem für die Gangparameter des 1.Moments unter den DT-Bedingungen und der herausfordernden Bedingung des Gehen mit maximaler Geschwindigkeit hervor, während die Gangparameter des 2.Moments auch schon unter den ST-Bedingungen zwischen den Gruppen differieren.

Zusammenfassend ergibt sich hieraus der Trend, dass die Hochrisiko-Personen der HRPD sich in den verschiedenen Gangparametern den IPSf-Patienten annähern, jedoch noch immer Unterschiede zwischen diesen beiden Kohorten zu finden sind.

4.2 Dual Tasking-Verhalten im Vergleich der Kohorten

Im vorherigen Abschnitt wurde der Effekt des DT auf die motorischen Parameter beschrieben und diskutiert. Dieser Effekt wird durch die Dual Tasking Kosten (DTC) als Maß der geteilten Aufmerksamkeit beschrieben, welches das simultane Durchführen von zwei Aufgaben im Vergleich zur einzeln ausgeführten Aufgabe bemisst (Hobert, Niebler et al. 2011).

Die im Ergebnisteil erfassten Werte der DTC zeigen deutlich, dass die verschiedenen Kohorten sich während des DT divergent verhalten. Doch was liegt diesem Dual Tasking-Verhalten zugrunde? Hierzu werden im Folgenden mögliche Erklärungen und Einflussfaktoren auf das DT-Verhalten der Studienteilnehmer erörtert.

4.2.1 Die Rolle des Dual Tasking Modells

Ein potentieller Einflussfaktor auf die Gangmuster unter DT-Bedingungen stellt die Wahl des Dual Tasking Modells dar. Diese verschiedenen DT-Paradigmen der aktuellen Studien erschweren es, die Studienergebnisse zu vergleichen und mögliche Schlüsse daraus zu ziehen.

So differieren die Studien sowohl in der primären Aufgabe des Ganges als auch in der sekundären Aufgabe. Während in den meisten Studien das DT-Modell eine gewöhnliche bzw. selbstgewählte Gehgeschwindigkeit vorschrieb (Yogev, Giladi et al. 2005; Springer, Giladi et al. 2006; Bock 2008; Kelly, Eusterbrock et al. 2012), untersuchten andere Studien die Gangmuster auch unter maximaler Gehgeschwindigkeit während des DT (Hobert, Niebler et al. 2011). Wie bereits im Kapitel 4.1.1 angesprochen wurde, stellt allein das Gehen mit maximaler Geschwindigkeit eine besonders herausfordernde Bedingung dar und kann zu einer erhöhten Variabilität des Ganges führen.

Jedoch beeinflusst auch die Schwierigkeit der zweiten konkurrierenden Aufgabe des DT die Leistung und kann zu Unterschieden in den Ergebnissen führen (Galletly and Brauer 2005). So unterscheiden sich die DT-Modelle der gegenwärtigen Studien häufig in der Schwere sowie in der Art der sekundären Aufgabe (Kelly, Eusterbrock et al. 2012). Dabei ist noch nicht geklärt, ob eher kognitive, z.B. Rechenaufgaben,

Sprachkompetenztests, oder motorische Aufgaben, wie z.B. das Tragen von Objekten, Ankreuzen von Kästchen, einen größeren Einfluss auf das DT haben.

Während O'Shea und Kollegen sowohl bei einer motorischen sekundären Aufgabe als auch bei einer kognitiven Aufgabe ähnliche Gangveränderungen während des DT erfassten (O'Shea, Morris et al. 2002), zeigten andere Studien wiederum nur veränderte Gangparameter während des simultanen Ausführens einer kognitiven Aufgabe (Rochester, Hetherington et al. 2004; Galletly and Brauer 2005). Galletly und Kollegen erklärten sich diese Unterschiede durch die bereits unterschiedliche Beeinträchtigung des Ganges der jeweiligen Studienpopulation. So schlussfolgerten sie daraus, dass jede konkurrierende Aufgabe in einem Kollektiv, das nur geringe motorische Beeinträchtigungen zeigt, sich auf die Gangmuster während des DT auswirkt.

Diese Idee spiegelt sich auch in den vorliegenden Ergebnissen der Studienpopulation wider, die aus den gesunden CO-Probanden, den Hochrisiko-Personen der HRPD und den IPSf-Patienten im einem frühen Stadium des IPS besteht.

Das DT-Modell der aktuellen Studie stellt zwei unterschiedliche DT-Bedingungen gegenüber. Unter der DT-Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“ führten die Studienteilnehmer zwei motorische Aufgaben (20m Gehen und Ankreuzen der Kästchen) und einen kognitiven Prozess (geteilte Aufmerksamkeit) aus. Zudem mussten die Probanden unter der Kondition „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ zusätzlich noch einen zweiten kognitiven Prozess (Unterscheidung zwischen grauen und weißen Kästchen) verarbeiten.

Unter der DT-Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“ erschienen tendenziell die Unterschiede zwischen den Kohorten stärker. Jedoch traten unter beiden DT-Bedingungen Veränderungen der Gangmuster im Vergleich zum ST auf. Unterstrichen wird dies durch die ähnlichen Werte der DTC für die jeweiligen Kohorten unter beiden verschiedenen DT-Konditionen.

Die in dieser Studie gewählten DT-Bedingungen verlangten zusätzlich zu den eben erwähnten Prozessen einen Bedarf an visuellen Ressourcen, um die Kreuze in die Kästchen zu setzen.

Bock und Kollegen beobachteten in ihrer Studie, wie sich verschiedene Kombinationen von DT-Bedingungen auf gesunde junge Erwachsene und ältere Erwachsene auswirken.

So stellten sie verschiedene ST- und DT-Bedingungen gegenüber, u.a. die Konditionen „Gehen und Bilder einprägen“, „Gehen und Kreuzen_w“ und „Gehen und Kreuzen_{gw}“. Ihre Ergebnisse zeigten höhere DTC der Probanden bei DT-Aufgaben, die einer visuellen Beachtung bedürfen. Daraus schlussfolgerten sie, dass sekundäre Aufgaben mit einer visuellen Beteiligung zu verstärkten DT-Defiziten während des Gehens führen (Bock 2008).

Jedoch konnten Hobert und Kollegen diesbezüglich andere Beobachtungen machen. In dieser bereits beschriebenen Studie wurden die DT-Bedingungen „Gehen mit maximaler Geschwindigkeit und Kreuzen_w“ und „Gehen mit maximaler Geschwindigkeit und Subtraktion in 7er Schritten“ gegenüber gestellt. Interessanterweise wiesen die Probanden unter der DT-Kondition „Gehen mit maximaler Geschwindigkeit und Subtraktion in 7er Schritten“ höhere DTC auf als unter der DT-Bedingung, die auf der motorischen und visuellen Aufgabe des Ankreuzens beruht (Hobert, Niebler et al. 2011). Den Autoren zufolge konnte dieser Unterschied durch die Resultate einer anderen Studie erklärt werden. Al Yahya und Kollegen überprüften in ihrer Meta-Analyse den Einfluss von verschiedenen konkurrierenden Aufgaben auf die Gangmuster während des DT. Ihre Ergebnisse deuten im geringen Maße darauf hin, dass der Gang stärker durch konkurrierende Aufgaben mit internen Störfaktoren (wie z.B. Rechenaufgaben) als mit externen Störfaktoren (wie z.B. Reaktionszeittest) beeinflusst wird (Al-Yahya, Dawes et al. 2011).

Das DT-Modell der aktuellen Studie besteht hauptsächlich aus sekundären Aufgaben, welche externe Störgrößen beansprucht. Dies könnte im Umkehrschluss zu diskreteren Unterschieden der DT-Defizite zwischen den Kohorten geführt haben.

Einen weiteren möglichen Einflussfaktor auf das in dieser Studie gewählte DT-Modell sprechen Beauchet und Kollegen an. So mutmaßten die Autoren, dass gewisse sekundäre Aufgaben, wie z.B. rückwärts Zählen, einen Rhythmus aufweisen. Zudem sei der Gang auch rhythmisch. Dementsprechend könnten diese zeitgleich ausgeführten Aufgaben sich in ihren Rhythmen beeinflussen und z.B. zu verbesserten Ergebnissen der sekundären Aufgabe führen (Beauchet, Dubost et al. 2007).

Im Einklang hiermit fördert die Aufgabe des Ankreuzens von Kästchen auch eine gewisse Rhythmik der Bewegungen. Dementsprechend könnte die rhythmische

Bewegung des Kreuze-Setzens einer Arrhythmie und Instabilität des Ganges, die potentiell bei den IPSf oder HRPD vorhanden ist, entgegen gewirkt haben. Bestätigend hierzu zeigen sich in den Gangparameter des 2.Moments auch nur signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen unter den ST-Bedingungen.

Folglich hat das DT-Modell des Kreuzens die Variabilität und Symmetrie des Ganges während des DT bei den Probanden, die eher unsicherer im Gang sind, verbessert.

Zusammenfassend führen die meisten sekundären Aufgaben bereits zu DT-Defiziten während des Gehens. Nach Auffassung vieler Studienautoren beeinflussen jedoch komplexere kognitive Aufgaben verstärkt die Leistung des Gehens (Hall, Echt et al. 2011).

Das gewählte DT-Modell der aktuellen Studie konnte auf die Gangmuster Einfluss nehmen und Gangunterschiede der Kohorten während des DT demaskieren. Jedoch sind vorher beschriebene Einflussfaktoren auf das DT-Modell nicht auszuschließen und könnten eventuell zu verminderten DT-Defiziten während des Gehens geführt haben.

Daher sollte in zukünftigen Studien zusätzlich eine komplexe kognitive Aufgabe als konkurrierende Aufgabe gewählt werden, um diesen Einfluss auf die potentiellen DT-Defizite der Probanden besser analysieren und vergleichen zu können.

4.2.2 Die Rolle der Kognition und der Exekutivfunktionen

Wie im Kapitel 1.2 ersichtlich wird, wirken sich die Störungen der Exekutivfunktionen auf die Gangmuster aus. Die Aufmerksamkeit als besonderer Teil der Exekutivfunktionen spielt hierbei eine entscheidende Rolle, vor allem während Aufgaben, die eine geteilte Aufmerksamkeit erfordern (wie z.B. beim DT).

So konnte in mehreren Studien eine Assoziation zwischen einer Verschlechterung von Gangparametern mit einem kognitiven Defizit sowohl bei gesunden Probanden höheren Alters als auch bei IPS-Patienten festgestellt werden (Ble, Volpato et al. 2005; Yogev, Giladi et al. 2005; Atkinson, Rosano et al. 2007; Inzitari, Baldereschi et al. 2007; Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

Ble und Kollegen beobachteten in der InChianti-Studie eine Assoziation zwischen einer verminderten Ganggeschwindigkeit mit einer schlechten bis mittleren Leistung im TMT (Ble, Volpato et al. 2005). Da sich die InChianti-Studie mit der aktuellen Studie im

Studiendesign sowie in den –Methoden unterscheidet (Probanden: >900 nichtdemente ältere Erwachsene, Durchschnittsalter der Patienten: 75 Jahre, durchschnittlicher MMSE: <26 Punkte, motorische Aufgabe: Gehen in selbstgewählter Geschwindigkeit auf einen Hindernisparcours), sind die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar. Trotzdem wird durch diese Studie offensichtlich, dass der TMT eine valide Testung der EF darstellt und eine eingeschränkte EF mit einer verminderten motorischen Leistung korreliert.

Bestätigend hierzu konnte auch die Folge-Studie von Coppin und Kollegen die Assoziation zwischen TMT-Leistung und Gangveränderungen auch unter DT-Bedingungen erfassen (Coppin, Shumway-Cook et al. 2006). Folglich beschreiben die TMT-Werte die Fähigkeit der geteilten Aufmerksamkeit und sind ein Prädiktor für möglich Auswirkungen, die das DT auf den Gang hat (Plotnik, Dagan et al. 2011).

In der aktuellen Studie zeigten die Studienteilnehmer aller Kohorten jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Resultaten des TMT, während die Gangparameter unter den DT-Bedingungen differierten (siehe Kapitel 4.1). Zudem konnten die Teilnehmer aller Studienkohorten durchschnittlich annähernd analoge Resultate im MMSE erreichen.

Daraus lässt sich mutmaßlich schlussfolgern, dass weder ein Hinweis für eine dementielle Entwicklung noch für einen Defizit der EF in allen Kohorten vorlag, das möglicherweise auf die Gangmuster während des DT direkt Einfluss genommen hätte.

Gegen diese Annahme sprechen jedoch die Beobachtungen, die Hobert und Kollegen in ihrer Studie mit ca. 690 älteren Erwachsenen mit und ohne Risikofaktoren für das IPS unter verschiedenen DT-Bedingungen („Gehen mit maximaler Geschwindigkeit und Kreuzen_w“, „Gehen mit maximaler Geschwindigkeit und Subtraktion in 7er Schritten“) gemacht haben. So konnte keine Assoziation zwischen der TMT-Leistung und der Kreuzgeschwindigkeit während des schnellen Gehens sowie zwischen der TMT-Leistung und der maximalen Ganggeschwindigkeit während des Ankreuzens der Kästchen erfasst werden (Hobert, Niebler et al. 2011). Da das aktuelle Studiendesign ähnliche DT-Bedingungen vorsah, kann man folglich nicht ausschließlich von den TMT-Werten der Kohorten auf die möglichen kognitiven und/oder motorischen Defizite während der DT schließen.

Daher sollten sicherlich noch die weiteren Ergebnisse der in dieser Studie durchgeführten neurologischen Testung in Zukunft ausgewertet werden und mit den motorischen Leistungen unter DT-Bedingungen in Relation gesetzt werden. Dies könnte potentielle Defizite der EF in den verschiedenen Kohorten demaskieren, die zu veränderten Gangmustern während des DT beitragen könnten.

4.2.3 Potentielle Mechanismen des Dual Tasking-Verhaltens

Wie bereits im Kapitel 1.2.1 beschrieben, gibt es eine Vielzahl von theoretischen Mechanismen, um die auftretenden Beeinträchtigungen während des DT zu erklären.

Entsprechend der „bottleneck“-Theorie sowie der „multiple resource“-Theorie entstehen DT-Defizite bei der Beanspruchung von gleichen neuronaler Ressourcen bzw. bei der simultanen Ausführungen zweier Aufgaben der gleichen Art (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). Im Einklang hierzu traten bei der Ausführung der zwei motorischen Aufgaben „Gehen schnell“ und „Kreuzen_{g/gw}“ jeweils positive DTC der Ganggeschwindigkeit in allen drei Kohorten auf. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das gleichzeitige Ausführen dieser motorischen Aufgaben die gleichen neuronalen Ressourcen nutzt und dieser Engpass zu einer verzögerten Verarbeitung der motorischen Antwort und somit zu DT-Defiziten führt.

Im Gegensatz hierzu konnten jedoch bei den CO-Probanden negative DTC der Kreuzgeschwindigkeit erfasst werden, während die HRPD und die IPSf positive DTC der Kreuzgeschwindigkeiten zeigten. Somit konnten die CO ihre Leistung sogar während des DT verbessern, obwohl zwei motorische Aufgaben gleichzeitig ausgeführt wurden. Dieser Unterschied ist ein Hinweis dafür, dass die Kohorten sich während des DT abweichend verhalten und die DT-Defizite nicht nur von der Art der sekundären Aufgabe abhängig sind.

Da in vielen Studien jeweils auch DT-Defizite beim simultanen Ausführen einer motorischen mit einer kognitiven Aufgabe erfasst werden konnten, erklärten verschiedene Autoren diese Resultate mit der „capacity sharing“-Theorie (O'Shea, Morris et al. 2002; Yogev, Giladi et al. 2005).

Demnach stellt die Aufmerksamkeitskapazität eine individuelle, limitierte aber flexibel einsetzbare Ressource dar. Beim simultanen Ausführen zweier

aufmerksamkeitsfordernden Aufgaben muss diese Kapazität geteilt werden und führt beim Überschreiten der Kapazität zu Beeinträchtigungen während des DT (Kelly, Eusterbrock et al. 2012). Jedoch können die Faktoren, wie Vertrautheit, Schwere sowie Wichtigkeit der ausgeführten Aufgaben, die Aufteilung dieser Aufmerksamkeitskapazität beeinflussen (O'Shea, Morris et al. 2002).

In Anlehnung hierzu lassen sich so die Unterschiede in den DTC der aktuellen Studie durch zwei Erklärungen verstehen.

Zum einen könnte die individuelle Aufmerksamkeitskapazität der Studienteilnehmer bereits eingeschränkt sein und so zu deutlichen Defiziten während des DT führen. Aufgrund der beim IPS frühzeitig vorkommenden Beeinträchtigung der EF zeigen mutmaßlich vor allem die IPSf und potentiell auch die HRPD eine reduzierte Kapazität mit im Durchschnitt höheren (positiven) DTC gegenüber den CO.

Zum anderen stellt die flexible Aufteilung der Kapazität eine Möglichkeit dar, eine Aufgabe der beiden beim DT auszuführenden Aufgaben zu priorisieren. Im Umkehrschluss könnte die eine Aufgabe mehr Kapazitäten in Anspruch nehmen als die andere. Dadurch könnte die Leistung der priorisierten Aufgabe sogar gesteigert sein, während die Leistung der anderen Aufgabe durch das DT gemindert wäre. Unterstrichen wird diese Annahme durch die verbesserte Leistung der Kreuzgeschwindigkeit bei den CO (negative DTC) im Vergleich zu den IPSf und HRPD (positive DTC), während die Ganggeschwindigkeit der CO jeweils unter DT-Bedingungen gemindert ist (positive DTC).

Obwohl die „bottleneck“- und die „multiple resource“-Theorie nicht vollständig auszuschließen sind, lassen die aktuellen Studienergebnisse eher auf die „capacity sharing“-Theorie schließen.

4.2.4 Priorisierung während des Dual Tasking

Das gleichzeitige Ausführen zweier aufmerksamkeitsfordernden Aufgaben benötigt nicht nur eine geteilte Aufmerksamkeitsleistung, sondern führt zu einem Priorisierungsprozess im Gehirn (Yogev-Seligmann, Rotem-Galili et al. 2012).

Wie bereits im vorherigen Kapitel diskutiert wurde, äußert sich eine Priorisierung einer Aufgabe in einem Defizit der anderen Aufgabe bei DT. Auch im Kapitel 4.1 wurde ersichtlich, dass sich die Kohorten unter DT-Bedingungen entgegengesetzt verhalten und jener Priorisierungsprozess im Vergleich zu veränderten Gangparametern führt.

Eine zentrale Beobachtung postulierten Bloem und Kollegen mit der „posture second“-Strategie bei IPS-Patienten. Dazu untersuchten die Autoren in einem Vergleich zwischen 20 IPS-Patienten (Durchschnittsalter 62 Jahre, Hoehn und Yahr 2.2), 20 älteren Kontrollprobanden (Durchschnittsalter 63 Jahre) sowie 50 junge Kontrollen (Durchschnittsalter 28 Jahre) die motorische und die kognitive Leistung der Studienteilnehmer während des simultanen Ausführens mehrerer Aufgaben. Die Aufgaben bestanden aus verschiedenen motorischen Komponenten (Stehen, Gehen, Hindernissen ausweichen, sich umdrehen und Hinsetzen), einer kognitiven Komponente (Fragen beantworten) sowie zusätzlich simultan durchzuführenden Aufgaben unterschiedlicher Schwere (Tragen eines leeren oder beladenen Tablets, Tragen von glatten Schuhen, reduzierte Beleuchtung). Die Leistung der Studienteilnehmer wurde durch die Anzahl der auftretenden Fehler eingeschätzt. Als Fehler wurde entweder eine Verzögerung oder eine komplette Unterbrechung des Durchführens der Aufgaben gewertet (Bloem, Valkenburg et al. 2001).

Während die Kontrollgruppen mehr Fehler als die IPS-Patienten in den kognitiven Aufgaben machten, leisteten sich die Kontrollprobanden wenig Fehler in den motorischen Aufgaben. Gegensätzlich hierzu machten die IPS-Patienten in den motorischen Aufgaben die meisten Fehler, besonders unter den komplexen Bedingungen. Diese Ergebnisse ließen die Autoren schlussfolgern, dass die IPS-Patienten die motorischen Aufgaben nicht priorisieren und versuchen, alle Aufgaben gleichgütig durchzuführen. Zusätzlich bestätigten diese Ergebnisse die „posture first“-Strategie von gesunden Kontrollpersonen – eine Priorisierung der motorischen Leistung, um möglichen Stürzen vorzubeugen (Bloem, Grimbergen et al. 2006).

Im Gegensatz hierzu mehrten sich jedoch auch in der Zusammenschau anderer Studien die Hinweise für ein konträres Verhalten der gesunden Erwachsenen während des DT. Dementsprechend bekräftigten gegenwärtige Studienergebnisse eine Priorisierung der sekundären (z.B. kognitiven) Aufgabe bei älteren gesunden Personen unter DT-Bedingungen (Hall, Echt et al. 2011; Hobert, Niebler et al. 2011; Yogeve-Seligmann, Hausdorff et al. 2012; Yogeve-Seligmann, Rotem-Galili et al. 2012).

Yogeve und Kollegen erklären diesen Priorisierungsprozess mit folgenden Überlegungen: Junge sowie auch im gewissen Maße ältere Erwachsene besitzen eine Reserve, um das Gleichgewicht in verschiedenen fordernden Situationen zu halten. Diese Gleichgewichtsreserve ist ein Zusammenspiel aus Muskelkraft und -Tonus, Sensorik, kognitiven Ressourcen, Anpassungsfähigkeit an die Umwelt und die Situation. In erster Linie konzentrieren sich daher die gesunden Erwachsenen auf die sekundäre mit dem Gang konkurrierende Aufgabe. Wenn sich jedoch die Schwierigkeit der DT-Bedingung erhöht und die Gleichgewichtsreserve überschritten wird, kommt es zur „posture first“-Strategie und einer Priorisierung des Ganges, um die Stabilität aufrecht zu halten (Yogeve-Seligmann, Hausdorff et al. 2012).

Diese Anpassung an die verschiedenen Bedingungen unterstreicht die Aussage von Hall und Kollegen, dass gesunde Erwachsene flexibel ihre Aufmerksamkeit zwischen der primären Aufgabe des Ganges und der konkurrierenden (kognitiven) Aufgabe aufteilen können (Hall, Echt et al. 2011).

In der hier vorliegenden Studie lassen die Ergebnisse auf eine „posture second“-Strategie der gesunden älteren Kontrollpersonen während des DT schließen. Besonders die Resultate der berechneten DTC zeigen deutlich, dass sich die gesunden Probanden entgegen der postulierten „posture first“-Strategie verhalten. So sprechen die im Mittel negativen DTC der Kreuzgeschwindigkeit unter allen DT-Bedingungen, dass sich die CO-Probanden im Vergleich zum ST verbessern. Dagegen sprechen die positiven Werte der DTC Ganggeschwindigkeit für eine Verminderung der Ganggeschwindigkeit während des DT. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die CO-Probanden ihre Aufmerksamkeit auf die sekundäre Aufgabe des Kreuze-Setzens gelenkt haben.

Dieser Gegensatz zu den von Bloem und Kollegen beschriebenen Beobachtungen lässt sich durch die unterschiedliche Methodik der beiden Studien erklären. Die CO sollten

lediglich geradeaus in schneller Geschwindigkeit gehen während sie die Kästchen ankreuzten. Dagegen mussten die Studienteilnehmer von Bloem und Kollegen unter besonders schwierigen ungewohnten Situationen (z.B. glattes Schuhwerk, reduzierte Beleuchtung) die kognitive Aufgabe lösen. Während somit die CO-Probanden sich aufgrund der gewohnten Situation auf ihre Gleichgewichtsmechanismen verlassen konnten, wurde die Gleichgewichtsreserve der gesunden Studienteilnehmer von Bloem und Kollegen überschritten. Um trotz dieser schweren DT-Bedingung die Stabilität zu gewährleisten, priorisierten die gesunden Teilnehmer der Studie von Bloem und Kollegen nicht die kognitive Aufgabe und machten mehr Fehler.

Im Gegensatz zu den CO zeigten die IPSf positive DTC der Gang- und Kreuzgeschwindigkeit. Auch Bloem und Kollegen beschrieben in ihrer Studie, dass IPS-Patienten alle Aufgaben simultan ausführen und dies zu einer Leistungsminderung sowohl der motorischen als auch der kognitiven Aufgaben führt (Bloem, Grimbergen et al. 2006).

Dies lässt zusammenfassend auf ein anderes Verhalten der IPSf-Patienten unter DT-Bedingungen schließen, das durch folgende mögliche Überlegungen erklärt werden kann.

Wie Yogev und Kollegen berichten, kann zum einen die vorher beschriebene Gleichgewichtsreserve durch die Verschlechterung der Motorik, Sensorik und der kortikalen Funktionen bei Personen mit neurologischen Erkrankungen bereits vermindert sein. Dadurch müssen die erkrankten Personen mehr Aufmerksamkeit auf die Stabilität richten. Zum anderen mutmaßen die Autoren weiter, dass ein bereits bestehendes Defizit der EF zu einer verminderten Gefahreinschätzung während des Gehens und daraus folgend zu einem veränderten Verhalten unter DT-Bedingungen führen kann (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2012).

Dementsprechend schätzten die IPSf-Patienten vermutlich einerseits die Gefahr des schnellen Gehens falsch ein und versuchten, folglich die sekundäre Aufgabe gleich gut simultan durchzuführen. Andererseits haben sie unterbewusst mehr kognitive Ressourcen eingesetzt, um die Stabilität während des Gehens aufrecht zu erhalten, da ihre Gleichgewichtsreserve unter DT-Bedingungen überschritten war. Dies hat zu positiven hohen DTC der Kreuzgeschwindigkeit geführt.

Daraus lässt sich schließen, dass die IPSf-Patienten weder den Gang noch die konkurrierende Aufgabe priorisieren. Jedoch führt eine falsche Einschätzung der eigenen motorischen Leistungsmöglichkeit zu einem gesteigerten Einsatz von kognitiven Ressourcen, um Stürzen vorzubeugen.

Bei Betrachtung der DTC der Gang- und Kreuzgeschwindigkeit kann man tendenziell auf ein ähnliches Verhalten der HRPD wie das der IPSf schließen. Sowohl für die Gang- als auch für die Kreuzgeschwindigkeit erreichen die HRPD unter allen DT-Bedingungen im Mittel positive DTC. Besonders in den DTC der Kreuzgeschwindigkeit wird auch der Unterschied zu den gesunden CO-Probanden ersichtlich.

Diese zu den CO-Probanden andere Verhaltensweise unter DT-Bedingungen lässt sich durch eine mögliche Einschränkung der EF (wie z.B. eine falsche Gefahreinschätzung) sowie mit einer bereits möglichen Neurodegeneration einzelner Hochrisiko-Personen der HRPD erklären.

Bereits bei den IPSf führt die Neurodegeneration zu einem eher zielgerichtetem Verhalten während des DT. Dies ist jedoch im Vergleich zur gewohnheitsmäßigen Reaktion auf herausfordernde Bedingungen langsam, nichtautomatisch und führt zu höheren Kosten (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2012). Auch bei den Hochrisiko-Personen könnte somit die potentiell bereits beginnende Degeneration der dopaminergen Neurone zu einem eher zielgerichtetem Verhalten führen, das sich demzufolge in einer verminderten Leistung während des DT (höhere, positive DTC) zeigen könnte.

Schlussfolgernd priorisieren die gesunden Erwachsenen der CO-Kohorte die sekundäre konkurrierende Aufgabe vor der primären Aufgabe des Ganges. Diese Resultate unterstreichen tendenziell eine „posture second“-Strategie der gesunden CO unter den komplexen Bedingungen des DT.

Des Weiteren zeigen IPSf-Patienten und die Hochrisiko-Personen der HRPD ein ähnliches Verhalten. So priorisieren weder die IPSf noch die HRPD eine bestimmte Aufgabe unter den DT-Bedingungen. Jedoch können eine eingeschränkte EF sowie eine durch die Neurodegeneration beeinflusste Gleichgewichts- und Gangstabilität zu einem

veränderten Verhalten während des DT führen, das sich von den Probanden der CO unterscheidet.

4.2.5 Schlussfolgerung II

In den vorherigen Absätzen wird ersichtlich, dass das DT-Verhalten der Kohorten durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Demzufolge spielt besonders eine Beeinträchtigung der kognitiven Ressourcen bzw. der Exekutivfunktionen eine zentrale Rolle. Diese potentiellen Defizite der EF können u.a. zu einem veränderten Verhalten beim simultanen Ausführen von mehreren Aufgaben führen.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie lassen auf eine „posture second“-Strategie von den gesunden CO-Probanden schließen – einer Priorisierung der sekundären mit dem Gang konkurrierenden Aufgabe. Im Gegensatz hierzu zeigen sowohl die Patienten der IPSf als auch die Hochrisiko-Personen der HRPD keine explizite Priorisierung bzw. Strategie und versuchen beide Aufgaben in gleicher Weise auszuführen.

Diese Ähnlichkeit im DT-Verhalten der HRPD mit den IPSf unterstreicht das Hochrisikoprofil und ist ein dezenter Hinweis auf eine mögliche zukünftige Entwicklung eines IPS.

Jedoch sollte man die vielen Faktoren berücksichtigen, die den Priorisierungsprozess beeinflussen können (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2012). Daher sind noch weitere Studien notwendig, um das DT-Verhalten von Hochrisiko-Personen zu untersuchen und die aktuellen Studienergebnisse damit zu vergleichen.

4.3 Diskriminationsfähigkeit der gewählten Parameter

In Kapitel 1.3 wurde ersichtlich, dass das Accelerometer-System eine kostengünstige praktische und valide Methode darstellt, um Gang- und Gleichgewichtsparameter unter den verschiedenen Bedingungen sowohl bei IPS-Patienten als auch bei Hochrisiko-Personen für das IPS zuverlässig zu erfassen.

Jedoch wirft dies die Frage auf, ob die dadurch erfassten Parameter auch die Kohorten der IPSf, HRPD und CO mit einer guten Trennschärfe differenzieren können.

Um dieser Frage auf den Grund zu gehen, wurde ein Test-Modell mit den im Ergebnisteil vorgestellten Parametern entworfen. Die Auswahl dieser Parameter wurde

nach den zwei folgenden Kriterien getroffen. Zum einen sollten die ausgewählten Parameter signifikante Unterschiede zwischen den IPSf-Patienten und den CO-Probanden aufweisen. Zum anderen sollten die Parameter in möglichst kurzer Zeit unter Ausführung weniger Aufgabe zu erfassen sein.

Das Ziel war es, ein Test-Modell zu entwerfen, das auch im klinischen Alltag praktikabel und zeitsparend zu integrieren ist und gut zwischen gesunden Erwachsenen und IPS-Patienten bzw. Hochrisiko-Personen differenziert (siehe Kapitel 4.3.1).

Da die Ergebnisse unter der DT-Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_{gw}“ keinen Gewinn an Informationen gebracht haben, wurde in diesem Test-Modell nur die DT-Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“ berücksichtigt. Tendenziell zeigten sich unter dieser DT-Bedingung zudem deutlichere Unterschiede zwischen den IPSf und den CO.

Man könnte argumentieren, dass in diesem Modell eine komplexere (kognitive) Aufgabe fehlt, wie z.B. im Kapitel 4.2.1 diskutiert wurde. Diese komplexeren Aufgaben, z.B. Arithmetische Aufgaben, Sprachkompetenztests, führen möglicherweise zu deutlicheren Unterschieden zwischen den Kohorten.

Jedoch werden diese komplexeren sekundären Aufgaben auch durch individuelle Fähigkeiten beeinflusst (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). Wie Yogev und Kollegen weiterhin beschreiben, sollte die sekundäre Aufgabe schwer genug sein, um die Aufmerksamkeitskapazität zu fordern, jedoch keine unangemessenen Stresssituationen oder Ängste hervorrufen (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

Analog zu diesen Aussagen ist zum einen das Ankreuzen von weißen Kästchen in Verbindung mit dem schnellen Gehen im geeigneten Maß aufmerksamkeitsfordernd, zum anderen jedoch kaum oder nicht von individuellen (kognitiven) Fähigkeiten abhängig.

In den nachfolgenden Abschnitten wird die Diskriminationsfähigkeit der gewählten Parameter genauer beschrieben und diskutiert. Um die Güte der Diskrimination einzuschätzen, wird auf die jeweilig berechnete AUC eingegangen.

Die AUC kann Werte zwischen 0.5 und 1 annehmen. Während ein Wert von 0.5 keinerlei Diskrimination anzeigt, stellt der Wert von 1 die bestmögliche

Diskriminationsfähigkeit dar. In Übereinstimmung zu den Richtwerten anderer Studien beschreiben AUC-Werte zwischen 0.5 bis 0.7 eine geringe Trennschärfe, während Werte zwischen 0.7 bis 0.9 eine moderate bis gute Trennschärfe repräsentieren. Eine hohe Diskriminationsfähigkeit belegen AUC-Werte von 0.9 bis 1 (Swets 1988; Greiner, Pfeiffer et al. 2000).

4.3.1 Diskriminationsfähigkeit: IPSf versus CO

Wie im Ergebnisteil dargestellt, können ausgewählte Parameter des Test-Modells die Kohorten IPSf und CO voneinander mit einer moderaten bis guten Trennschärfe unterteilen.

Bereits einzelne Parameter wie z.B. „Ganggeschwindigkeit 4“ (AUC 0.80) und „Schrittzahl 4“ (AUC 0.81) diskriminieren die Gruppen IPSf und CO gut voneinander.

Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen über den Parameter „Ganggeschwindigkeit“, die in einer Meta-Analyse von Al Yahya und Kollegen gemacht wurden. Demnach sind DT-bedingte Veränderungen der Ganggeschwindigkeit sensitiv und können gesunde Erwachsene von Patienten mit neurologischen Erkrankungen unterscheiden. So ist ferner die Ganggeschwindigkeit ein genereller Indikator für die funktionelle Leistung (Al-Yahya, Dawes et al. 2011).

Auch die gute Diskriminationsfähigkeit des Parameters „Schrittzahl“ stellt keine Überraschung dar. Bedingt durch die beim IPS auftretenden motorischen Leistungseinschränkungen (wie z.B. Bradykinese, posturale Instabilität) machen die IPSf-Patienten besonders unter den herausfordernden Bedingungen kürzere, kleinere Schritte, die eine im Vergleich zu den gesunden CO erhöhte Anzahl von Schritten zur Folge hat.

Besonders die im Kapitel 3.4 dargestellten Kombinationen der ausgewählten Parameter zeichnen sich durch eine hohe Diskriminationsfähigkeit aus.

Demzufolge trennt die Kombination aller Gangparameter die gesunden von der erkrankten Personen mit einer guten Trennschärfe (AUC 0.82). Eine hohe Trennschärfe konnte durch diese Kombination nicht erreicht werden. Dies ist vermutlich der Vielfalt der Krankheitssymptomatik mit den verschiedenen Ausprägungstypen des IPS (siehe

Kapitel 1.1) geschuldet. So wirken sich nicht alle Symptome auf den Gang aus und führen zu Unregelmäßigkeiten, die dann mittels quantitativen Messmethoden erfasst werden können.

Analog hierzu weist die Kombination der DTC ebenfalls eine gute Trennschärfe auf (AUC 0.81). Jedoch kann auch diese Kombination an Parametern keine hohe Trennschärfe erreichen. Dies lässt sich mutmaßlich durch die folgende Überlegung erklären. Das DT-Verhalten wird von den kognitiven Ressourcen, im Speziellen von den EF beeinflusst. Sowohl im Alter als auch bei anderen neurologischen Erkrankungen können jedoch auch Beeinträchtigungen der EF auftreten (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). Diese Personen zeigen dann auch höhere DTC, obwohl sie nicht am IPS erkrankt sind.

Die Kombination aller ausgewählten Parameter zeigt die höchste Diskriminationsfähigkeit und trennt die beiden Gruppen mit einer hohen Trennschärfe voneinander (AUC 0.90). Ein Grund für diese hohe Trennschärfe bietet vermutlich die Auswahl der Parameter. Dementsprechend kann durch diese Kombination sowohl die motorische als auch die kognitive Ebene beurteilt werden, die potentiell bei den IPS-Patienten krankheitsbedingt verändert sein kann.

Im Vergleich dazu erreichte eine andere für das IPS validierte motorische Test-Batterie eine geringere Trennschärfe (AUC 0.82). Die Forschungsgruppe um Haaxma und Kollegen untersuchte, wie gut diese Testverfahren gesunde Erwachsene von IPS-Patienten im frühen Krankheitsstadium unterscheiden kann. Die Test-Batterie bestand aus verschiedenen motorischen Aufgaben, die hauptsächlich die obere Extremität beanspruchten (Gehen, Schreiben, PegBoard-Test, Finger-Tapping, Disdiadochokinese) (Haaxma, Bloem et al. 2010).

Aufgrund der Unterschiede in den Testverfahren erscheint ein Vergleich der beiden Testverfahren schwierig. Trotzdem wird jedoch auch die Stärke des hier vorgestellten Test-Modells ersichtlich. Haaxma und Kollegen testeten vornehmlich mit ihrer Test-Batterie die motorischen Fähigkeiten.

Dagegen beurteilt das hier vorgestellte Test-Modell sowohl Aspekte der motorischen (Gangparameter) als auch der kognitiven Leistungsfähigkeit (DTC-Parameter). Zudem

kann indirekt durch die Erfassung der DTC der Kreuzgeschwindigkeit kursorisch auf die motorische Leistung der oberen Extremität geschlossen werden.

4.3.2 Diskriminationsfähigkeit: HRPD versus CO

Abschließend ist zudem noch die Frage zu beantworten, ob dieses entworfene Modell auch die HRPD von den CO mit einer guten Trennschärfe unterscheidet.

Die meisten quantitativen Messmethoden motorischer Parameter wurden nicht bzw. sehr selten zur Identifikation einer prodromalen Phase des IPS eingesetzt und auch nicht dahingehend untersucht. Eine Studie versuchte mittels einer validierten Test-Batterie frühzeitig IPS-Patienten zu identifizieren (Montgomery, Lyons et al. 2000).

Montgomery und Kollegen detektierten dabei mögliche, aber noch nicht diagnostizierte IPS-Patienten mit einer Sensitivität von 0.68 und einer Spezifität von 0.92. Zudem konnten sie mit einer guten Trennschärfe (AUC 0.88) die möglichen IPS-Patienten von den gesunden Kontrollen trennen. Die Test-Batterie bestand neben motorischen Aufgaben der oberen Extremität (Flexion/Extension des Handgelenks) aus einer Riechtestung (UPSIT) und einer Beurteilung der Stimmungslage (BDI).

Im Vergleich hierzu zeigt dieses hier vorgestellte Test-Modell eine neue potentielle Möglichkeit auf, Hochrisiko-Personen für das IPS von gesunden Erwachsenen mittels Untersuchung der axialen Motorik und von Dual Tasking zu unterscheiden.

Die im Kapitel 3.4 dargestellten Resultate machen deutlich, dass die einzelnen ausgewählten Parameter eine hierfür nicht ausreichende Diskriminationsfähigkeit besitzen.

Des Weiteren erreichen die Kombinationen der Gangparameter bzw. auch der DTC-Parameter nur eine moderate Trennschärfe, um die beiden Gruppen zu differenzieren (AUC \leq 0.75).

Im Gegensatz dazu kann die Kombination aller ausgewählten Parameter die HRPD von den CO mit einer guten Trennschärfe diskriminieren (AUC 0.81).

Die Test-Batterie von Montgomery und Kollegen weist dagegen eine geringfügig bessere Diskriminationsfähigkeit auf. Dies ist möglicherweise dadurch bedingt, dass durch die zusätzlichen nicht-motorischen Testungen (UPSIT, BDI) noch andere krankheitsbedingte Veränderungen verschiedener Gehirndomänen erfasst werden.

Im Gegensatz hierzu fallen bei der gesonderten Betrachtung der motorischen Testung (Flexion/Extension des Handgelenks) deutlich verminderte Werte der AUC (0.52) auf. Zudem hat die Test-Batterie im Vergleich zum aktuellen Test-Modell eine wesentliche Schwäche. So untersuchten Montgomery und Kollegen Probanden, die bereits IPS-artige Symptome zeigten und dadurch nicht ein präklinisches Krankheitsstadium abbildeten (Postuma, Gagnon et al. 2010). Im Gegensatz dazu charakterisieren die Hochrisiko-Personen der HRPD ein mögliches prodromales Stadium.

Die Berechnungen erlauben, die Grenzwerte der Parameter so zu wählen, dass das hier vorgestellte Modell eine sehr hohe Sensitivität aufweist. Eine hohe Sensitivität von 0.92 stellt eine Stärke des gegenwärtigen Test-Modells dar und schließt im Umkehrschluss ein hohes Risiko für das IPS aus, wenn die zu testende Person keine auffälligen Parameter zeigt. Aufgrund dessen und der guten Diskriminationsfähigkeit eignet sich der Test als potentieller Suchtest, um Hochrisiko-Personen für das IPS in einer Gruppe von gesunden Personen zusammen mit anderen Risikomarkern zu identifizieren.

Die Spezifität von 0.67 hingegen limitiert die diagnostische Möglichkeit, um eine Person als Hochrisikoperson zu bestätigen. Dieses Ergebnis spricht auch dafür, dass das hier vorgestellte Modell nur Teil einer Testbatterie für die Detektion von präklinischem IPS sein kann und nicht für sich alleine derartige Personen identifizieren kann.

Jedoch sind sicher noch zusätzliche Studien erforderlich, um diese Beobachtungen zu unterstreichen und die Anwendbarkeit dieser Diskriminationsfähigkeit zu validieren.

4.3.3 Klinische Relevanz

Aufgrund dieser gewonnenen Erkenntnisse stellt sich die Frage, ob die hier vorgestellte Methode eine diagnostische Möglichkeit zur Erfassung von frühen subtilen motorischen Unregelmäßigkeiten des IPS im klinischen Alltag darstellt.

Wie Maetzler und Kollegen beschrieben, können subtile prodromale Veränderungen häufig nicht durch die derzeit im klinischen Alltag verwendeten diagnostischen Kriterien richtig evaluiert werden. Demzufolge kann auch nicht der UPDRS Teil III zuverlässig Hochrisiko-Personen für das IPS erkennen (Maetzler and Hausdorff 2012). Zudem ist der UPDRS Teil III ein subjektiver, zeitaufwändiger Test, der eine geringe Sensitivität aufweist (Haaxma, Bloem et al. 2008).

Im Gegensatz hierzu konnten mittels Accelerometer-Systems unter den ST- sowie den DT-Bedingungen Unterschiede in den verschiedenen Gangparametern zwischen den jeweiligen Kohorten ausgemacht werden (siehe Kapitel 4.1). Des Weiteren zeigte sich durch die ermittelten DTC ein unterschiedliches Verhalten der jeweiligen Kohorten unter DT-Bedingungen (siehe Kapitel 4.2). Wie im Kapitel zuvor ausgeführt, konnte zudem eine Auswahl von diversen Parametern sowohl die IPSf von den CO-Probanden als auch die HRPD von den CO mit einer guten Trennschärfe differenzieren.

Diese gewählten Parameter wurden unter den ST-Bedingungen „Gehen normal“, „Gehen schnell“, „Kreuzen_w“ sowie der DT-Bedingung „Gehen schnell und Kreuzen_w“ erfasst. Dementsprechend ergibt sich hieraus das folgende diagnostische Test-Modell zur möglichen Anwendung im klinischen Alltag:

- (1) Kreuzen_w: Im Sitzen so schnell wie möglich alle weißen Kästchen ankreuzen
- (2) Gehen normal: Einmalig 20m Strecke in gewöhnlicher Geschwindigkeit gehen
- (3) Gehen schnell: Einmalig 20m Strecke so schnell wie möglich gehen
- (4) Gehen schnell und Kreuzen_w: Einmalig 20m Strecke so schnell wie möglich gehen und währenddessen weiße Kästchen ankreuzen

Anhand dieser objektiven Testung kann zum einen auf die motorische Leistung der zu untersuchenden Person während des ST und DT geschlossen werden. Zum anderen kann zusätzlich eine zweite Ebene – das Verhalten während des DT – beobachtet werden. Des Weiteren nimmt die Durchführung dieser drei verschiedenen Bedingungen wenig Zeit und Materialien in Anspruch und benötigt kein aufwendiges Bewegungslabor.

Somit ist dieses Test-Modell zur Früherkennung von subtilen motorischen Veränderungen beim IPS ein zeitsparendes und informationsreiches diagnostisches Mittel.

4.3.4 Schlussfolgerung III

Zusammenfassend stellt das beschriebene Test-Modell eine Möglichkeit dar, um zusätzlich zu der standardisierten klinischen Evaluation subtile motorische (möglicherweise prodromale) Veränderungen bei IPS-Patienten als auch bei Hochrisiko-Personen für das IPS zeit- und kostensparend zu erfassen.

Aufgrund der herausfordernden Bedingungen der Aufgaben werden auch bei den Hochrisiko-Personen mögliche prodromale Defizite der Basalganglienschleife demaskiert. Dies führt dazu, dass sich die gesunden Erwachsenen (CO) von den Hochrisiko-Personen (HRPD) in verschiedenen Parametern unterscheiden. Demzufolge kann die Kombination aller Parameter dieses Test-Modells Hochrisiko-Personen für das IPS von gesunden Erwachsenen gut unterscheiden.

Jedoch sollte man zudem weitere Testungen möglicher Risikomarker für das IPS hinzuziehen, um Hochrisiko-Personen für das IPS zu detektieren. Aufgrund dieser gewonnenen Erkenntnisse, könnte dieses beschriebene Test-Modell einen Teil einer potentiellen Test-Batterie zukünftig darstellen.

Es sind allerdings noch weitere prospektive Studien mit einem großen Studienkollektiv notwendig, um die Validität und Reliabilität dieses Test-Modells zu untersuchen und den prädiktiven Wert der Parameter des Modells zu ergründen.

4.4 Limitation der Arbeit

In den vorherigen Kapiteln konnten Antworten auf die in der Fragestellung beschriebenen Hypothesen gefunden werden. Auf die hierbei aufgetretenen möglichen limitierenden Aspekte wird nun zum Abschluss zusammenfassend eingegangen.

Wie bereits beschrieben, sollte man der Wahl des DT-Modells eine bedeutende Rolle einräumen. Zum einen fehlt eine kognitive Aufgabe als konkurrierende Aufgabe, die potentielle interne Faktoren beansprucht. So wäre es zukünftig interessant, die beiden unterschiedlichen sekundären Aufgaben zu vergleichen und mögliche Veränderungen in den DTC zu erfassen. Zum anderen sollten konkurrierende Aufgaben vermieden werden, die möglicherweise zur Rhythmisierung der Aufgaben führen und dadurch die erfassten Parameter beeinflussen.

Des Weiteren erforderten die DT-Bedingungen immer eine schnelle Gehgeschwindigkeit. Dies stellt zwar bereits eine Herausforderung dar, führt aber im Gegenzug zu einer Erhöhung der Instabilität und Variabilität des Ganges, die so mögliche Gruppenunterschiede in den Gangparametern des 2.Moments maskiert.

Daher sind zusätzliche DT-Bedingungen, die mit einer gewöhnlichen Gehgeschwindigkeit ausgeführt werden, in zukünftigen Studien vorzuschlagen.

Da die meisten Studien auch ihre Probanden während des DT zum Gehen mit gewöhnlicher Geschwindigkeit auffordern, wäre so ein Vergleich der verschiedenen Studienergebnisse zudem besser gewährleistet.

In dieser vorliegenden Arbeit wurden zur Abschätzung der kognitiven Flexibilität und geteilten Aufmerksamkeit die Ergebnisse des TMT aller Studienprobanden ausgewertet. Jedoch könnten nur mit weiteren Testergebnissen kognitiver Testungen mögliche Defizite der EF gänzlich abgeschätzt werden. Einen großen Vorteil dieser Studie birgt hierbei die bereits durchgeführte neuropsychologische Testung (siehe 2.1.2.5), mit deren Hilfe die EF der Studienprobanden detaillierter beschrieben werden könnte. Auch in zukünftigen Studien sollte eine präzisere neuropsychologische Test-Batterie die Parameter der EF erfassen, um das DT-Verhalten besser verstehen zu können.

Darüber hinaus beruht die vorliegende Arbeit auf einer Querschnittsstudie. Dadurch ist die Prognose der Studienteilnehmer, vor allem der Hochrisiko-Personen der HRPD, nicht absehbar. Um jedoch den Verlauf dieser Hochrisikokohorte, und damit auch die klinische Relevanz des vorgestellten Test-Modells, beurteilen zu können, sollten Folgestudien im Sinne eine Longitudinalstudie die erhobenen Ergebnisse untersuchen und vergleichen.

Demnach unterstreicht das im Kapitel 2.1 vorgestellte Studiendesign die Stärke der hier zu Grunde liegenden Studie. So ermöglichen die jährlich durchgeführten Folgeuntersuchungen, die erfassten Parameter des hier betrachteten Studienkollektivs im Verlauf zu analysieren und mit den aktuell gewonnenen Erkenntnissen zu vergleichen.

5 Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) stellt die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung dar. Heutzutage wird das IPS klinisch diagnostiziert, wenn bereits >60% der dopaminergen Neurone der Substantia Nigra (SN) degeneriert sind.

Bedingt durch die steigende Prävalenz dieser Erkrankung und die Einschränkung der Lebensqualität durch den Krankheitsprogress erlangen neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zunehmend an Bedeutung.

Gegenstand der aktuellen Forschung sind neuroprotektive Therapiemaßnahmen, die vorrausichtlich in einem frühen Krankheitsstadium am besten wirken und dadurch vermutlich dem Krankheitsprogress entgegenarbeiten.

Aufgrund dessen ist eine Früherkennung des IPS im präklinischen Stadium von enormer Bedeutung. Gegenwärtig gibt es noch keine einheitlichen Diagnosekriterien zur Früherkennung des IPS. Jedoch konnten mehrere Risikomarker (z.B. Depressionen, Hyposmie, REM-Schlafstörungen, vergrößerte SN) für das IPS durch verschiedene Studien belegt werden. Zudem mehren sich die Hinweise, dass bereits im prodromalen Stadium diskrete motorische Unregelmäßigkeiten (z.B. des Gangmusters) präsent sind und diese mittels quantitativen Messmethoden erfasst werden können. Besonders unter aufmerksamkeitsfordernden Bedingungen, wie z.B. beim Dual Tasking (DT), können diese motorischen Veränderungen beobachtet werden.

In der aktuellen Querschnittsstudie wurde ein Studienkollektiv von 37 Hochrisikoprobanden für das IPS (HRPD), 14 IPS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium (IPSt) und 12 gesunde Kontrollprobanden (CO) in einem Gruppenvergleich auf diskrete motorische Unterschiede im Gangmuster sowie auf Differenzen im Verhalten während des DT untersucht.

Für diese Fragestellungen wurde eine Ganganalyse auf einer 20m langen Strecke unter Single Tasking- (Gehen normal, langsam, schnell) sowie Dual Tasking-Bedingungen (Gehen schnell und Ankreuzen von Kästchen) durchgeführt. Mittels eines validierten Accelerometer-Systems wurden währenddessen verschiedene Gangparameter quantitativ erhoben.

Um das DT-Verhalten beurteilen zu können, wurden die Dual Tasking Kosten (DTC) der Gang- und Kreuzgeschwindigkeit berechnet und miteinander verglichen. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der neurologische Untersuchung mit Erhebung des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III, des Becks Depression Inventars (BDI), des Mini Mental Status Test (MMSE) sowie des Trail Making Test A und B (TMT A/B) in die aktuelle Dissertation mit einbezogen.

Die Auswertung der Studienergebnisse erbrachte zum einen signifikante Unterschiede diverser Gangparameter zwischen den IPSf und den CO. Zum anderen unterschieden sich die Hochrisiko-Personen der HRPD von den CO-Probanden in verschiedenen Gangparametern diskret voneinander. Diese Ergebnisse bestätigten die Annahme, dass sich bereits in einer Hochrisikogruppe für das IPS subtile Gangunregelmäßigkeiten frühzeitig erfassen lassen und sich diese den veränderten Gangmustern der IPSf-Patienten annähern.

Des Weiteren konnte durch die aktuelle Studie ein unterschiedliches Verhalten der Kohorten während des DT aufgezeigt werden. Während die Resultate der DTC auf eine „posture second“-Strategie der CO-Probanden hindeuteten, zeigten die Hochrisiko-Personen der HRPD ein ähnliches Verhalten wie die Patienten der IPSf unter DT-Bedingungen. Dementsprechend wurden beide Aufgaben des DT ohne explizite Priorisierung in gleicher Weise ausgeführt.

Zudem konnte ein neu entworfenes Test-Modell etabliert werden, das sich aus ausgewählten Gangparametern und DTC-Parametern zusammensetzt. Mit Hilfe dieses Test-Modells konnten IPSf-Patienten von CO-Probanden mit einer hohen Trennschärfe (AUC 0.90) sowie Hochrisiko-Personen der HRPD von gesunden CO-Probanden mit einer moderaten bis guten Trennschärfe (AUC 0.81) differenziert werden.

In der Zusammenschau konnten diskrete Veränderungen von Gangparametern als potentielle Risikomarker für das IPS durch die vorliegenden Ergebnisse unterstrichen werden. Daher eignen sich quantitative Messmethoden von motorischen Parametern, wie z.B. das vorgestellte Test-Modell, um mögliche Test-Batterien zur Früherkennung des IPS zu ergänzen.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der MoveTest™ Sensor	40
Abbildung 2: Der MoveTest™ Sensor	40
Abbildung 3: Ausschnitt aus dem Übungsbogen „Kreuzen _w “	41
Abbildung 4: Ausschnitt aus dem Übungsbogen „Kreuzen _{gw} “	41
Abbildung 5: Materialien der Accelerometer-Kurzzeitmessung	43
Abbildung 6: Dual Task Kosten „Gehen schnell und Kreuzen _w “	67

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der gesamten Studienuntersuchungen	29
Tabelle 2: Demographische Daten und klinische Beurteilungskriterien	53
Tabelle 3: Gangparameter des 1.Moments.....	57
Tabelle 4: Gangparameter des 2.Moments.....	60
Tabelle 5: Kreuzgeschwindigkeit unter ST- und DT-Bedingungen.....	64
Tabelle 6: Dual Task Kosten der Gang- und Kreuzgeschwindigkeit.....	66
Tabelle 7: ROC-Kurven-Analyse – IPSf versus CO	69
Tabelle 8: ROC-Kurven-Analyse – HRPD versus CO.....	71

6.3 Auswahl der angewandten Testverfahren

6.3.1 MDS-UPDRS Teil III

Part III: Motor Examination	
<p>Overview: This portion of the scale assesses the motor signs of PD. In administering Part III of the MDS-UPDRS the examiner should comply with the following guidelines:</p> <p>At the top of the form, mark whether the patient is on medication for treating the symptoms of Parkinson's disease and, if on levodopa, the time since the last dose.</p> <p>Also, if the patient is receiving medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease, mark the patient's clinical state using the following definitions: ON is the typical functional state when patients are receiving medication and have a good response. OFF is the typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medications.</p> <p>The investigator should "rate what you see". Admittedly, concurrent medical problems such as stroke, paralysis, arthritis, contracture, and orthopedic problems such as hip or knee replacement and scoliosis may interfere with individual items in the motor examination. In situations where it is absolutely impossible to test (e.g., amputations, plegia, limb in a cast), use the notation "UR" for Unable to Rate. Otherwise, rate the performance of each task as the patient performs in the context of co-morbidities.</p> <p>All items must have an integer rating (no half points, no missing ratings).</p> <p>Specific instructions are provided for the testing of each item. These should be followed in all instances. The investigator demonstrates while describing tasks the patient is to perform and rates function immediately thereafter. For Global Spontaneous Movement and Rest Tremor items (3.14 and 3.17), these items have been placed purposefully at the end of the scale because clinical information pertinent to the score will be obtained throughout the entire examination.</p> <p>At the end of the rating, indicate if dyskinesia (chorea or dystonia) was present at the time of the examination, and if so, whether these movements interfered with the motor examination.</p>	
3a	<p>Is the patient on medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p>
3b	<p>If the patient is receiving medication for treating the symptoms of Parkinson's Disease, mark the patient's clinical state using the following definitions:</p> <p><input type="checkbox"/> ON: On is the typical functional state when patients are receiving medication and have a good response.</p> <p><input type="checkbox"/> OFF: Off is the typical functional state when patients have a poor response in spite of taking medications.</p>
3c	<p>Is the patient on Levodopa ? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>3.C1 If yes, minutes since last levodopa dose: _____</p>

3.1 SPEECH	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> Listen to the patient's free-flowing speech and engage in conversation if necessary. Suggested topics: ask about the patient's work, hobbies, exercise, or how he got to the doctor's office. Evaluate volume, modulation (prosody) and clarity, including slurring, palilalia (repetition of syllables) and tachyphemia (rapid speech, running syllables together).</p> <p>0: Normal: No speech problems.</p> <p>1: Slight: Loss of modulation, diction or volume, but still all words easy to understand.</p> <p>2: Mild: Loss of modulation, diction, or volume, with a few words unclear, but the overall sentences easy to follow.</p> <p>3: Moderate: Speech is difficult to understand to the point that some, but not most, sentences are poorly understood.</p> <p>4: Severe: Most speech is difficult to understand or unintelligible.</p>	<input data-bbox="1265 568 1334 636" type="text"/>
<p>3.2 FACIAL EXPRESSION</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Observe the patient sitting at rest for 10 seconds, without talking and also while talking. Observe eye-blink frequency, masked facies or loss of facial expression, spontaneous smiling and parting of lips.</p> <p>0: Normal: Normal facial expression.</p> <p>1: Slight: Minimal masked facies manifested only by decreased frequency of blinking.</p> <p>2: Mild: In addition to decreased eye-blink frequency, Masked facies present in the lower face as well, namely fewer movements around the mouth, such as less spontaneous smiling, but lips not parted.</p> <p>3: Moderate: Masked facies with lips parted some of the time when the mouth is at rest.</p> <p>4: Severe: Masked facies with lips parted most of the time when the mouth is at rest.</p>	<input data-bbox="1265 1341 1334 1408" type="text"/>

3.3 RIGIDITY	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> Rigidity is judged on slow passive movement of major joints with the patient in a relaxed position and the examiner manipulating the limbs and neck. First, test without an activation maneuver. Test and rate neck and each limb separately. For arms, test the wrist and elbow joints simultaneously. For legs, test the hip and knee joints simultaneously. If no rigidity is detected, use an activation maneuver such as tapping fingers, fist opening/closing, or heel tapping in a limb not being tested. Explain to the patient to go as limp as possible as you test for rigidity.</p> <p>0: Normal: No rigidity.</p> <p>1: Slight: Rigidity only detected with activation maneuver.</p> <p>2: Mild: Rigidity detected without the activation maneuver, but full range of motion is easily achieved.</p> <p>3: Moderate: Rigidity detected without the activation maneuver; full range of motion is achieved with effort.</p> <p>4: Severe: Rigidity detected without the activation maneuver and full range of motion not achieved.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1262 300 1334 371" type="checkbox"/> Neck </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1262 472 1334 544" type="checkbox"/> RUE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1262 645 1334 716" type="checkbox"/> LUE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1262 817 1334 889" type="checkbox"/> RLE </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1262 990 1334 1061" type="checkbox"/> LLE </div>
<p>3.4 FINGER TAPPING</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Each hand is tested separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to tap the index finger on the thumb 10 times as quickly AND as big as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the tapping movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the 10 taps.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during tapping; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the 10-tap sequence.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during tapping or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) the amplitude decrements starting after the 1st tap.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1262 1317 1334 1388" type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1262 1489 1334 1561" type="checkbox"/> L </div>

3.5 HAND MOVEMENTS	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> Test each hand separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to make a tight fist with the arm bent at the elbow so that the palm faces the examiner. Have the patient open the hand 10 times as fully AND as quickly as possible. If the patient fails to make a tight fist or to open the hand fully, remind him/her to do so. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problem.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the task.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the task.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) the amplitude decrements starting after the 1st open-and-close sequence.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1264 477 1334 546" type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1264 651 1334 721" type="checkbox"/> L </div>
<p>3.6 PRONATION-SUPINATION MOVEMENTS OF HANDS</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Test each hand separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to extend the arm out in front of his/her body with the palms down; then to turn the palm up and down alternately 10 times as fast and as fully as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) the amplitude decrements near the end of the sequence.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowing; c) the amplitude decrements midway in the sequence.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing c) the amplitude decrements starting after the 1st supination-pronation sequence.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1264 1205 1334 1274" type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1264 1379 1334 1449" type="checkbox"/> L </div>

3.7 TOE TAPPING	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> Have the patient sit in a straight-backed chair with arms, both feet on the floor. Test each foot separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to place the heel on the ground in a comfortable position and then tap the toes 10 times as big and as fast as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problem.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the tapping movement; b) slight slowing; c) amplitude decrements near the end of the ten taps.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the tapping movements; b) mild slowing; c) amplitude decrements midway in the task.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the tapping movements or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing; c) amplitude decrements after the first tap.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1265 477 1334 546" type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1265 651 1334 721" type="checkbox"/> L </div>
<p>3.8 LEG AGILITY</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> Have the patient sit in a straight-backed chair with arms. The patient should have both feet comfortably on the floor. Test each leg separately. Demonstrate the task, but do not continue to perform the task while the patient is being tested. Instruct the patient to place the foot on the ground in a comfortable position and then raise and stomp the foot on the ground 10 times as high and as fast as possible. Rate each side separately, evaluating speed, amplitude, hesitations, halts and decrementing amplitude.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Any of the following: a) the regular rhythm is broken with one or two interruptions or hesitations of the movement; b) slight slowing; c) amplitude decrements near the end of the task.</p> <p>2: Mild: Any of the following: a) 3 to 5 interruptions during the movements; b) mild slowness; c) amplitude decrements midway in the task.</p> <p>3: Moderate: Any of the following: a) more than 5 interruptions during the movement or at least one longer arrest (freeze) in ongoing movement; b) moderate slowing in speed; c) amplitude decrements after the first tap.</p> <p>4: Severe: Cannot or can only barely perform the task because of slowing, interruptions or decrements.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1265 1211 1334 1281" type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1265 1386 1334 1456" type="checkbox"/> L </div>

3.9 ARISING FROM CHAIR	SCORE
<p>Instructions to examiner: Have the patient sit in a straight-backed chair with arms, with both feet on the floor and sitting back in the chair (if the patient is not too short). Ask the patient to cross his/her arms across the chest and then to stand up. If the patient is not successful, repeat this attempt a maximum up to two more times. If still unsuccessful, allow the patient to move forward in the chair to arise with arms folded across the chest. Allow only one attempt in this situation. If unsuccessful, allow the patient to push off using his/her hands on the arms of the chair. Allow a maximum of three trials of pushing off. If still not successful, assist the patient to arise. After the patient stands up, observe the posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems. Able to arise quickly without hesitation.</p> <p>1: Slight: Arising is slower than normal; or may need more than one attempt; or may need to move forward in the chair to arise. No need to use the arms of the chair.</p> <p>2: Mild: Pushes self up from arms of chair without difficulty.</p> <p>3: Moderate: Needs to push off, but tends to fall back; or may have to try more than one time using arms of chair, but can get up without help.</p> <p>4: Severe: Unable to arise without help.</p>	<input data-bbox="1267 562 1337 629" type="text"/>
<p>3.10 GAIT</p> <p>Instructions to examiner: Testing gait is best performed by having the patient walking away from and towards the examiner so that both right and left sides of the body can be easily observed simultaneously. The patient should walk at least 10 meters (30 feet), then turn around and return to the examiner. This item measures multiple behaviors: stride amplitude, stride speed, height of foot lift, heel strike during walking, turning, and arm swing, but not freezing. Assess also for "freezing of gait" (next item 3.11) while patient is walking. Observe posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Independent walking with minor gait impairment.</p> <p>2: Mild: Independent walking but with substantial gait impairment.</p> <p>3: Moderate: Requires an assistance device for safe walking (walking stick, walker) but not a person.</p> <p>4: Severe: Cannot walk at all or only with another person's assistance.</p>	<input data-bbox="1262 1361 1332 1429" type="text"/>

3.11 FREEZING OF GAIT	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> While assessing gait, also assess for the presence of any gait freezing episodes. Observe for start hesitation and stuttering movements especially when turning and reaching the end of the task. To the extent that safety permits, patients may NOT use sensory tricks during the assessment.</p> <p>0: Normal: No freezing.</p> <p>1: Slight: Freezes on starting, turning or walking through doorway with a single halt during any of these events, but then continues smoothly without freezing during straight walking.</p> <p>2: Mild: Freezes on starting, turning or walking through doorway with more than one halt during any of these activities, but continues smoothly without freezing during straight walking.</p> <p>3: Moderate: Freezes once during straight walking.</p> <p>4: Severe: Freezes multiple times during straight walking.</p>	<input data-bbox="1265 524 1334 593" type="checkbox"/>
<p>3.12 POSTURAL STABILITY</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> The test examines the response to sudden body displacement produced by a <u>quick, forceful</u> pull on the shoulders while the patient is standing erect with eyes open and feet comfortably apart and parallel to each other. Test retropulsion. Stand behind the patient and instruct the patient on what is about to happen. Explain that s/he is allowed to take a step backwards to avoid falling. There should be a solid wall behind the examiner, at least 1-2 meters away to allow for the observation of the number of retropulsive steps. The first pull is an instructional demonstration and is purposely milder and not rated. The second time the shoulders are pulled briskly and forcefully towards the examiner with enough force to displace the center of gravity so that patient MUST take a step backwards. The examiner needs to be ready to catch the patient, but must stand sufficiently back so as to allow enough room for the patient to take several steps to recover independently. Do not allow the patient to flex the body abnormally forward in anticipation of the pull. Observe for the number of steps backwards or falling. Up to and including two steps for recovery is considered normal, so abnormal ratings begin with three steps. If the patient fails to understand the test, the examiner can repeat the test so that the rating is based on an assessment that the examiner feels reflects the patient's limitations rather than misunderstanding or lack of preparedness. Observe standing posture for item 3.13</p> <p>0: Normal: No problems: Recovers with one or two steps.</p> <p>1: Slight: 3-5 steps, but subject recovers unaided.</p> <p>2: Mild: More than 5 steps, but subject recovers unaided.</p> <p>3: Moderate: Stands safely, but with absence of postural response; falls if not caught by examiner.</p> <p>4: Severe: Very unstable, tends to lose balance spontaneously or with just a gentle pull on the shoulders.</p>	<input data-bbox="1265 1265 1334 1335" type="checkbox"/>

3.13 POSTURE	SCORE
<p>Instructions to examiner: Posture is assessed with the patient standing erect after arising from a chair, during walking, and while being tested for postural reflexes. If you notice poor posture, tell the patient to stand up straight and see if the posture improves (see option 2 below). Rate the worst posture seen in these three observation points. Observe for flexion and side-to-side leaning.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Not quite erect, but posture could be normal for older person.</p> <p>2: Mild: Definite flexion, scoliosis or leaning to one side, but patient can correct posture to normal posture when asked to do so.</p> <p>3: Moderate: Stooped posture, scoliosis or leaning to one side that cannot be corrected voluntarily to a normal posture by the patient.</p> <p>4: Severe: Flexion, scoliosis or leaning with extreme abnormality of posture.</p>	<input data-bbox="1273 461 1342 533" type="checkbox"/>
<p>3.14 GLOBAL SPONTANEITY OF MOVEMENT (BODY BRADYKINESIA)</p> <p>Instructions to examiner: This global rating combines all observations on slowness, hesitancy, and small amplitude and poverty of movement in general, including a reduction of gesturing and of crossing the legs. This assessment is based on the examiner's global impression after observing for spontaneous gestures while sitting, and the nature of arising and walking.</p> <p>0: Normal: No problems.</p> <p>1: Slight: Slight global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>2: Mild: Mild global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>3: Moderate: Moderate global slowness and poverty of spontaneous movements.</p> <p>4: Severe: Severe global slowness and poverty of spontaneous movements.</p>	<input data-bbox="1273 965 1342 1037" type="checkbox"/>
<p>3.15 POSTURAL TREMOR OF THE HANDS</p> <p>Instructions to examiner: All tremor, including re-emergent rest tremor, that is present in this posture is to be included in this rating. Rate each hand separately. Rate the highest amplitude seen. Instruct the patient to stretch the arms out in front of the body with palms down. The wrist should be straight and the fingers comfortably separated so that they do not touch each other. Observe this posture for 10 seconds.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor is present but less than 1 cm in amplitude.</p> <p>2: Mild: Tremor is at least 1 but less than 3 cm in amplitude.</p> <p>3: Moderate: Tremor is at least 3 but less than 10 cm in amplitude.</p> <p>4: Severe: Tremor is at least 10 cm in amplitude.</p>	<input data-bbox="1273 1361 1342 1433" type="checkbox"/> R <input data-bbox="1273 1536 1342 1608" type="checkbox"/> L

3.16 KINETIC TREMOR OF THE HANDS	SCORE
<p><u>Instructions to examiner:</u> This is tested by the finger-to-nose maneuver. With the arm starting from the outstretched position, have the patient perform at least three finger-to-nose maneuvers with each hand reaching as far as possible to touch the examiner's finger. The finger-to-nose maneuver should be performed slowly enough not to hide any tremor that could occur with very fast arm movements. Repeat with the other hand, rating each hand separately. The tremor can be present throughout the movement or as the tremor reaches either target (nose or finger). Rate the highest amplitude seen.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor is present but less than 1 cm in amplitude.</p> <p>2: Mild: Tremor is at least 1 but less than 3 cm in amplitude.</p> <p>3: Moderate: Tremor is at least 3 but less than 10 cm in amplitude.</p> <p>4: Severe: Tremor is at least 10 cm in amplitude.</p>	<div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> R </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> L </div>
<p>3.17 REST TREMOR AMPLITUDE</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> This and the next item have been placed purposefully at the end of the examination to allow the rater to gather observations on rest tremor that may appear at any time during the exam, including when quietly sitting, during walking and during activities when some body parts are moving but others are at rest. Score the maximum amplitude that is seen at any time as the final score. Rate only the amplitude and not the persistence or the intermittency of the tremor.</p> <p>As part of this rating, the patient should sit quietly in a chair with the hands placed on the arms of the chair (not in the lap) and the feet comfortably supported on the floor for 10 seconds with no other directives. Rest tremor is assessed separately for all four limbs and also for the lip/jaw. Rate only the maximum amplitude that is seen at any time as the final rating.</p> <p>Extremity ratings</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight.: < 1 cm in maximal amplitude.</p> <p>2: Mild: > 1 cm but < 3 cm in maximal amplitude.</p> <p>3: Moderate: 3 - 10 cm in maximal amplitude.</p> <p>4: Severe: > 10 cm in maximal amplitude.</p> <p>Lip/Jaw ratings</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: < 1 cm in maximal amplitude.</p> <p>2: Mild: > 1 cm but < 2 cm in maximal amplitude.</p> <p>3: Moderate: > 2 cm but < 3 cm in maximal amplitude.</p> <p>4: Severe: > 3 cm in maximal amplitude.</p>	<div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> RUE </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> LUE </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> RLE </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> LLE </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Lip/Jaw </div>

<p>3.18 CONSTANCY OF REST TREMOR</p> <p><u>Instructions to examiner:</u> This item receives one rating for all rest tremor and focuses on the constancy of rest tremor during the examination period when different body parts are variously at rest. It is rated purposefully at the end of the examination so that several minutes of information can be coalesced into the rating.</p> <p>0: Normal: No tremor.</p> <p>1: Slight: Tremor at rest is present < 25% of the entire examination period.</p> <p>2: Mild: Tremor at rest is present 26-50% of the entire examination period.</p> <p>3: Moderate: Tremor at rest is present 51-75% of the entire examination period.</p> <p>4: Severe: Tremor at rest is present > 75% of the entire examination period.</p>	<p>SCORE</p> <p style="text-align: center;">□</p>
<p>DYSKINESIA IMPACT ON PART III RATINGS</p> <p>A. Were dyskinesias (chorea or dystonia) present during examination? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>B. If yes, did these movements interfere with your ratings? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes</p>	
<p>HOEHN AND YAHR STAGE</p> <p>0: Asymptomatic.</p> <p>1: Unilateral involvement only.</p> <p>2: Bilateral involvement without impairment of balance.</p> <p>3: Mild to moderate involvement; some postural instability but physically independent; needs assistance to recover from pull test.</p> <p>4: Severe disability; still able to walk or stand unassisted.</p> <p>5: Wheelchair bound or bedridden unless aided.</p>	<p style="text-align: center;">□</p>

6.3.2 BDI

Bitte lesen Sie jeweils die Aussagen einer Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie dann die Aussage an, die am besten beschreibt, wie Sie sich im vergangenen Monat gefühlt haben. Sie können auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie bitte immer alle Aussagen einer Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0) Ich bin nicht traurig.
- 1) Ich bin traurig.
- 2) Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3) Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0) Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1) Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2) Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3) Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0) Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1) Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2) Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3) Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0) Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1) Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2) Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3) Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

F

- 0) Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1) Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2) Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3) Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0) Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1) Ich bin von mir enttäuscht.
- 2) Ich finde mich fürchterlich.
- 3) Ich hasse mich.

H

- 0) Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1) Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2) Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3) Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.

I

- 0) Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1) Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2) Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3) Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

E

- 0) Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1) Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2) Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3) Ich habe immer Schuldgefühle.

K

- 0) Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1) Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2) Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3) Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0) Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1) Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2) Ich habe mein Interesse an anderen Menschen größten Teil verloren.
- 3) Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0) Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1) Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2) Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3) Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

J

- 0) Ich weine nicht öfter als früher.
- 1) Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2) Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3) Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

Q

- 0) Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1) Ich ermüde schneller als früher.
- 2) Fast alles ermüdet mich.
- 3) Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0) Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
 - 1) Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
 - 2) Appetit hat sehr stark nachgelassen.
 - 3) Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
- Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen
- ja nein

S

- 0) Ich hab in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1) Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2) Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3) Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

N

- 0) Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1) Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2) Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3) Ich finde mich hässlich.

O

- 0) Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1) Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2) Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3) Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0) Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1) Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2) Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3) Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

T

- 0) Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1) Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2) Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt an etwas anderes zu denken.
- 3) Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0) Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1) Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2) Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3) Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

Gesamtwert:

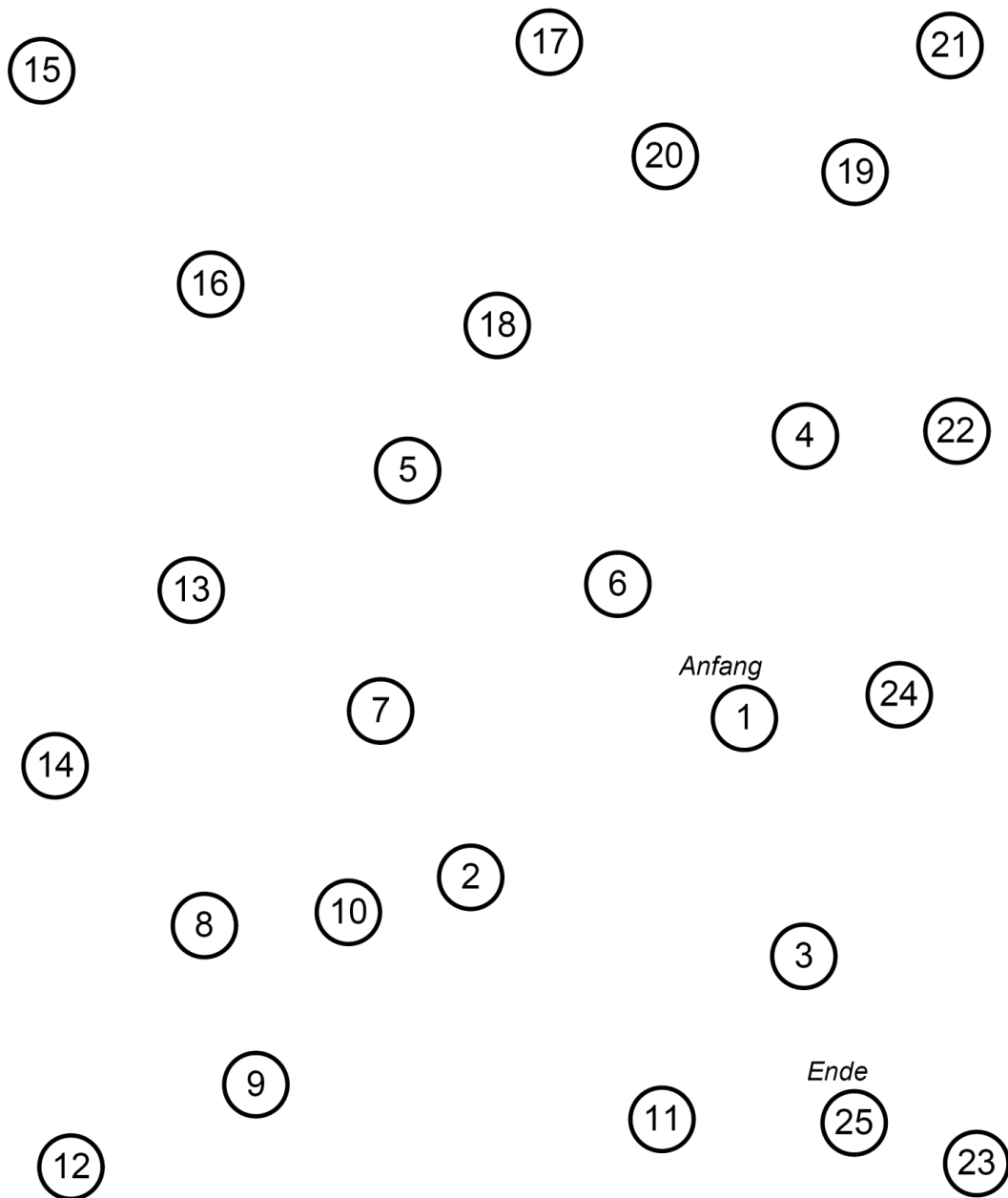
--	--

Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar	
0	1	9	"Welches sind die drei Wörter, die Sie sich merken sollten?"
0	1	9	13) "Zitrone" _____
0	1	9	14) "Schlüssel" _____
0	1	9	15) "Ball" _____
0	1	9	16) (Zeigen Sie der TP ihre <u>Armbanduhr</u>) "Was ist das?" _____
0	1	9	17) (Zeigen Sie der TP einen <u>Bleistift</u>) "Was ist das?" _____
0	1	9	18) "Sprechen Sie mir nach: (Der Satz lautet:) 'BITTE KEINE WENN UND ABER'. Es ist <u>nur ein Versuch</u> erlaubt!
0	1	9	19) "Lesen Sie bitte was auf diesem Blatt steht und führen Sie es aus!" (Auf dem Blatt steht:) "SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN" Richtig ist, wenn die TP die Augen schliesst!
0	1	9	20) "Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand, Rechte Hand falten Sie es mit beiden Händen und Falten legen es dann auf Ihren Schoss!" Auf Schoss Lesen Sie zuerst die vollständige Instruktion und reichen Sie erst dann der TP das Blatt mit <u>beiden</u> Händen. Wiederholen Sie weder die Instruktion, noch leiten Sie die TP an.
0	1	9	21) "Schreiben Sie bitte irgendeinen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier!"
0	1	9	22) "Hier ist eine Figur. Bitte zeichnen Sie diese Figur auf dem gleichen Blatt Papier ab!" Richtig ist, wenn die zwei sich überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden und alle Ecken der Fünfecke vorhanden sind.

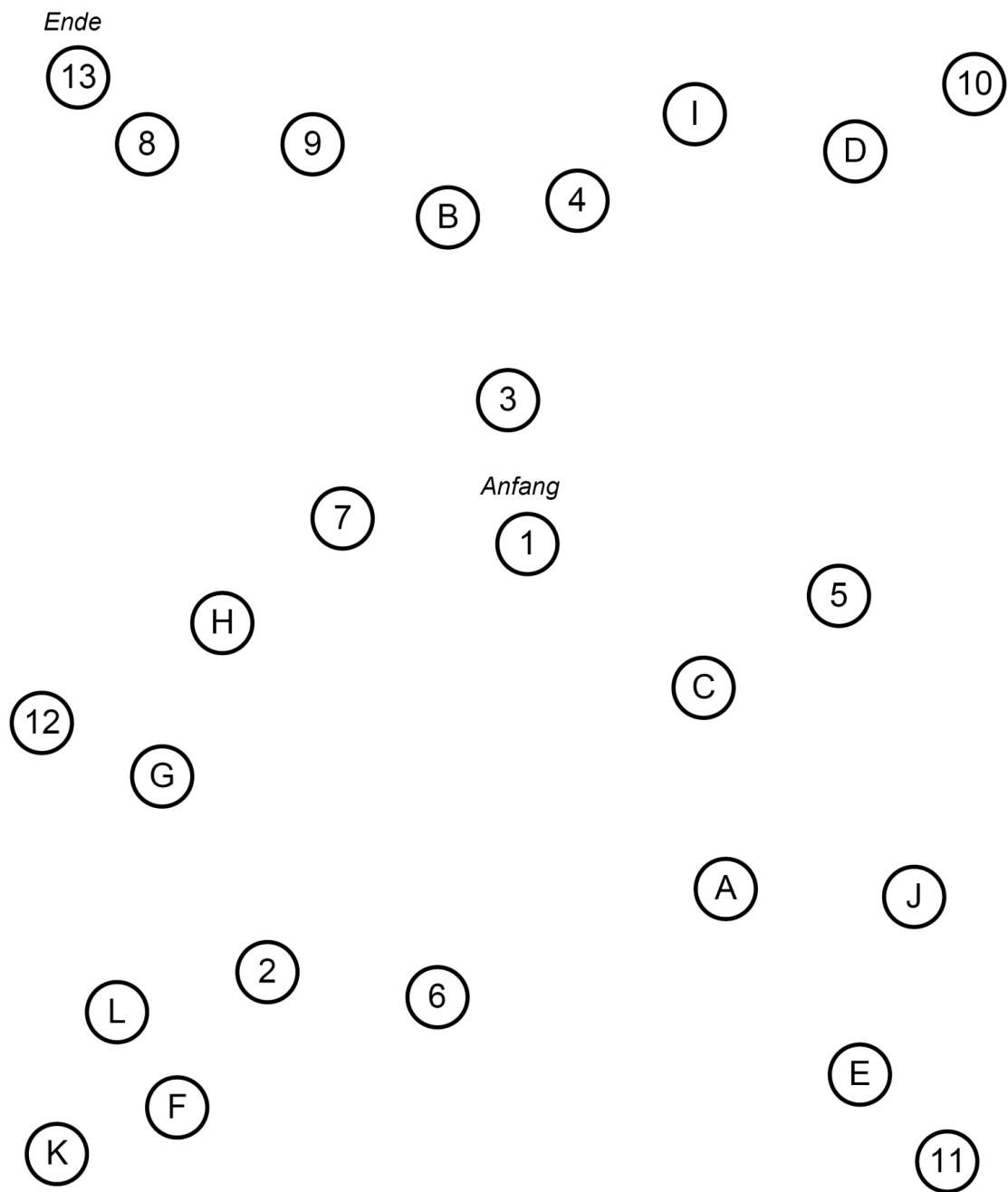


Total (Summe aller Punkte der 22 Fragen, ausgeschlossen sind Scores von '9'.)

6.3.4 TMT A



6.3.5 TMT B



6.3.6 Accelerometer-Kurzzeitmessung

Übung 9:Gehen geradeaus

Bewegung aufgezeichnet?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<u>Utensilien:</u> Langer Gang, 20 m markieren, sichtbare Linien kleben, Maßband, Stoppuhr .		
<u>Beschreibung des Ablaufs:</u> Sitzen: Ein Blatt voll weiße Kästchen so schnell als möglich ankreuzen (Zeit eintragen) Sitzen: Ein Blatt voll weiß-graue Kästchen so schnell als möglich ankreuzen (immer den weißen Teil im Kästchen; Zeit eintragen) Dann 20 m abmessen, vorne und hinten Linie als Markierung setzen . Proband an vordere Linie, Fußspitzen Linie. Tafel in beiden Händen halten. Marker setzen. Zwischen Marker setzen und Losgehen mindestens 5 Sekunden. Dann direkt bei Start auf Kommando „Los“ Stoppuhr an. Gehen bis hinter die 20 m Markierung und dann stehen bleiben (das darf auch mehr als 1 Schritt sein). Distanz Fußspitze bis 20 m Markierung (rückwärts) messen und aufschreiben für jeden Durchgang. Erreichen der 20 m: Stoppuhr stopp und ankreuzen stopp. Marker setzen. <u>Normales Gehtempo</u> <u>Betont langsames</u> Gehen Schnelles Gehen (<u>so schnell wie möglich aber sicher</u>) Gehen <u>so schnell wie möglich und weiße Kästchen</u> ankreuzen Gehen <u>so schnell wie möglich und weiße/graue Kästchen</u> ankreuzen		
Instruktion für die Probanden: 1. und 2. Kreuzen Sie so schnell wie möglich die weißen Kästchen an. 3. Stehen Sie mit den Fußspitzen auf die Linie. Dann gehen Sie mit normalem Gehtempo bis zur Markierung und bleiben Sie HINTER der Markierung stehen . 4. ...betont langsames Gehtempo... 5. ...schnelles aber sicheres Gehtempo 6. ...Gehen Sie so schnell wie möglich aber sicher und kreuzen gleichzeitig die weißen Kästchen so schnell wie möglich an. Enden Sie damit wenn Sie die Markierung erreichen. 7. ... weiße Kästchen auf dem Blatt mit den weißen/graue Kästchen		
Notizen:		

1. Zeitdauer 1 Blatt weiße Kästchen ankreuzen	
2. Zeitdauer 1 Blatt weiße/graue Kästchen ankreuzen	
3. Zeitdauer Gehen normal, cm über der Markierung	
4. Zeitdauer Gehen langsam, cm	
5. Zeitdauer Gehen schnell, cm	
6. Zeitdauer Gehen schnell (weiße Felder), cm Anzahl angekreuzte Felder	
7. Zeitdauer Gehen schnell (weiße/graue Felder), cm Anzahl angekreuzte Felder	

7 Literaturverzeichnis

Aarsland, D., K. Bronnick, et al. (2011). "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease." Curr Neurol Neurosci Rep **11**(4): 371-378.

Aarsland, D., K. Bronnick, et al. (2010). "Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis." Neurology **75**(12): 1062-1069.

Abbott, R. D., H. Petrovitch, et al. (2001). "Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease." Neurology **57**(3): 456-462.

Abbott, R. D., G. W. Ross, et al. (2007). "Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies." Mov Disord **22**(11): 1581-1586.

Abbott, R. D., G. W. Ross, et al. (2005). "Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease." Neurology **65**(9): 1442-1446.

Adler, C. H. and M. J. Thorpy (2005). "Sleep issues in Parkinson's disease." Neurology **64**(12 Suppl 3): S12-20.

Agid, Y. (1991). "Parkinson's disease: pathophysiology." Lancet **337**(8753): 1321-1324.

Al-Yahya, E., H. Dawes, et al. (2011). "Cognitive motor interference while walking: a systematic review and meta-analysis." Neurosci Biobehav Rev **35**(3): 715-728.

Alice, N., C. Fabienne, et al. (2007). "Does freezing in Parkinson's disease change limb coordination? A kinematic analysis." J Neuro **254**(9): 1268-1277.

Allali, G., R. W. Kressig, et al. (2007). "Changes in gait while backward counting in demented older adults with frontal lobe dysfunction." Gait Posture **26**(4): 572-576.

Aminian, K., B. Najafi, et al. (2002). "Spatio-temporal parameters of gait measured by an ambulatory system using miniature gyroscopes." Journal of Biomechanics **35**(5): 689-699.

Atkinson, H. H., C. Rosano, et al. (2007). "Cognitive function, gait speed decline, and comorbidities: the health, aging and body composition study." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **62**(8): 844-850.

Baltadjieva, R., N. Giladi, et al. (2006). "Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease." Eur J Neurosci **24**(6): 1815-1820.

Beauchet, O., V. Dubost, et al. (2007). "'Faster counting while walking' as a predictor of falls in older adults." Age Ageing **36**(4): 418-423.

Beauchet, O., F. R. Herrmann, et al. (2008). "Concurrent validity of SMTEC footswitches system for the measurement of temporal gait parameters." Gait Posture **27**(1): 156-159.

Berendse, H. W. and M. M. Ponsen (2006). "Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract." J Neural Transm Suppl(70): 321-325.

Berg, D. (2006). "Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection." J Neural Transm Suppl(71): 123-132.

Berg, D., G. Becker, et al. (1999). "Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound." Neurology **53**(5): 1026-1031.

Berg, D., J. Godau, et al. (2010). "Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity." J Neural Transm **117**(11): 1287-1292.

Berg, D., B. Merz, et al. (2005). "Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease." Mov Disord **20**(3): 383-385.

Berg, D., K. Seppi, et al. (2011). "Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons." Arch Neurol **68**(7): 932-937.

Berg, D., K. Seppi, et al. (2010). "Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly." Mov Disord **25**(10): 1464-1469.

Berg, D., C. Siefker, et al. (2001). "Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings." J Neurol **248**(8): 684-689.

Berg, D., C. Siefker, et al. (2001). "Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects." Neurology **56**(1): 13-17.

Bilney, B., M. Morris, et al. (2003). "Concurrent related validity of the GAITRite walkway system for quantification of the spatial and temporal parameters of gait." Gait Posture **17**(1): 68-74.

Ble, A., S. Volpato, et al. (2005). "Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study." J Am Geriatr Soc **53**(3): 410-415.

Blin, O., A. M. Ferrandez, et al. (1991). "Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease." J Neurol Sci **103**(1): 51-54.

Bloem, B. R., Y. A. Grimbergen, et al. (2006). "The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease." J Neurol Sci **248**(1-2): 196-204.

Bloem, B. R., V. V. Valkenburg, et al. (2001). "The multiple tasks test. Strategies in Parkinson's disease." Experimental brain research **137**(3-4): 478-486.

Bock, O. (2008). "Dual-task costs while walking increase in old age for some, but not for other tasks: an experimental study of healthy young and elderly persons." J Neuroeng Rehabil **5**: 27.

Bond, J. M. and M. Morris (2000). "Goal-directed secondary motor tasks: their effects on gait in subjects with Parkinson disease." Arch Phys Med Rehabil **81**(1): 110-116.

Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2002). "Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages)." J Neurol **249** Suppl 3: III/1-5.

Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging **24**(2): 197-211.

Braak, H., C. M. Muller, et al. (2006). "Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end?" J Neural Transm Suppl(70): 89-97.

Bryant, M. S., D. H. Rintala, et al. (2011). "Effects of levodopa on forward and backward gait patterns in persons with Parkinson's disease." NeuroRehabilitation **29**(3): 247-252.

Camicioli, R., T. Bouchard, et al. (2006). "Dual-tasks and walking fast: relationship to extra-pyramidal signs in advanced Alzheimer disease." J Neurol Sci **248**(1-2): 205-209.

Camicioli, R., B. S. Oken, et al. (1998). "Verbal fluency task affects gait in Parkinson's disease with motor freezing." Journal of geriatric psychiatry and neurology **11**(4): 181-185.

Campos-Sousa, I. S., R. N. Campos-Sousa, et al. (2010). "Executive dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease." Arg Neuropsiquiatr **68**(2): 246-251.

Caviness, J. N., E. Driver-Dunckley, et al. (2007). "Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease." Mov Disord **22**(9): 1272-1277.

Ceballos-Baumann, A. (2005). Bewegungsstörung. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Chaudhuri, K. R., D. G. Healy, et al. (2006). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management." Lancet Neurol **5**(3): 235-245.

Chaudhuri, K. R., S. Pal, et al. (2001). "Achieving 24-hour control of Parkinson's disease symptoms: use of objective measures to improve nocturnal disability." Eur Neurol **46 Suppl 1**: 3-10.

Coppin, A. K., A. Shumway-Cook, et al. (2006). "Association of executive function and performance of dual-task physical tests among older adults: analyses from the InChianti study." Age Ageing **35**(6): 619-624.

Corrigan, J. D. and N. S. Hinkeldey (1987). "Relationships between parts A and B of the Trail Making Test." J Clin Psychol **43**(4): 402-409.

Cutlip, R. G., C. Mancinelli, et al. (2000). "Evaluation of an instrumented walkway for measurement of the kinematic parameters of gait." Gait Posture **12**(2): 134-138.

Dalrymple-Alford, J. C., A. S. Kalders, et al. (1994). "A central executive deficit in patients with Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(3): 360-367.

de Lau, L. M., P. J. Koudstaal, et al. (2006). "Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study." Arch Neurol **63**(3): 362-365.

De Leonibus, E., F. Manago, et al. (2009). "Metabotropic glutamate receptors 5 blockade reverses spatial memory deficits in a mouse model of Parkinson's disease." Neuropsychopharmacology **34**(3): 729-738.

de Rijk, M. C., L. J. Launer, et al. (2000). "Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group." Neurology **54**(11 Suppl 5): S21-23.

de Rijk, M. C., C. Tzourio, et al. (1997). "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 **62**(1): 10-15.

Dorsey, E. R., R. Constantinescu, et al. (2007). "Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030." Neurology **68**(5): 384-386.

Doty, R. L., P. Shaman, et al. (1984). "Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function." Physiol Behav **32**(3): 489-502.

Dujardin, K., A. Duhamel, et al. (1999). "Neuropsychological abnormalities in first degree relatives of patients with familial Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(3): 323-328.

Emre, M. (2003). "What causes mental dysfunction in Parkinson's disease?" Mov Disord **18 Suppl 6**: S63-71.

Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.

Foltynie, T., C. E. Brayne, et al. (2004). "The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study." Brain **127**(Pt 3): 550-560.

Foster, E. R. and T. Hershey (2011). "Everyday Executive Function Is Associated With Activity Participation in Parkinson Disease Without Dementia." OTJR (Thorofare N J) **31**(1): 16-22.

Frenkel-Toledo, S., N. Giladi, et al. (2005). "Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's disease: variability of stride time and swing time respond differently." J Neuroeng Rehabil **2**: 23.

Fugl-Meyer, A. R., L. Jaasko, et al. (1975). "The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance." Scand J Rehabil Med **7**(1): 13-31.

Gaenslen, A., I. Swid, et al. (2011). "The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease." Mov Disord **26**(4): 653-658.

Gagnon, J. F., R. B. Postuma, et al. (2006). "Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases." Lancet Neurol **5**(5): 424-432.

Galletly, R. and S. G. Brauer (2005). "Does the type of concurrent task affect preferred and cued gait in people with Parkinson's disease?" The Australian journal of physiotherapy **51**(3): 175-180.

Gao, X., H. Chen, et al. (2007). "Erectile function and risk of Parkinson's disease." Am J Epidemiol **166**(12): 1446-1450.

Gasser, T. (2007). "Update on the genetics of Parkinson's disease." Mov Disord **22 Suppl 17**: S343-350.

Gibb, W. R. and A. J. Lees (1988). "The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **51**(6): 745-752.

Goetz, C. G. (2011). "The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies." Cold Spring Harb Perspect Med **1**(1): a008862.

Goetz, C. G., W. Lütge, et al. (1986). "Autonomic dysfunction in Parkinson's disease." Neurology **36**(1): 73-75.

Goetz, C. G., B. C. Tilley, et al. (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results." Mov Disord **23**(15): 2129-2170.

Goldman, J. G. and I. Litvan (2011). "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease." Minerva Med **102**(6): 441-459.

Gonera, E. G., M. van't Hof, et al. (1997). "Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease." Mov Disord **12**(6): 871-876.

Greiner, M., D. Pfeiffer, et al. (2000). "Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests." Preventive veterinary medicine **45**(1-2): 23-41.

Haaxma, C. A., B. R. Bloem, et al. (2008). "Comparison of a timed motor test battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's disease." Mov Disord **23**(12): 1707-1717.

Haaxma, C. A., B. R. Bloem, et al. (2010). "Timed motor tests can detect subtle motor dysfunction in early Parkinson's disease." Mov Disord **25**(9): 1150-1156.

Haehner, A., T. Hummel, et al. (2007). "Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease." Mov Disord **22**(6): 839-842.

Haehner, A., T. Hummel, et al. (2011). "Olfactory loss in Parkinson's disease." Parkinsons Dis **2011**: 450939.

Hall, C. D., K. V. Echt, et al. (2011). "Cognitive and motor mechanisms underlying older adults' ability to divide attention while walking." Phys Ther **91**(7): 1039-1050.

Hausdorff, J. M. (2009). "Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling." Chaos **19**(2): 026113.

Hausdorff, J. M., J. Balash, et al. (2003). "Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease." Journal of geriatric psychiatry and neurology **16**(1): 53-58.

Hausdorff, J. M., A. Schweiger, et al. (2008). "Dual-task decrements in gait: contributing factors among healthy older adults." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **63**(12): 1335-1343.

Hautzinger, M. (1991). "[The Beck Depression Inventory in clinical practice]." Nervenarzt **62**(11): 689-696.

Hawkes, C. H. (2008). "The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it?" Mov Disord **23**(13): 1799-1807.

Henriksen, M., H. Lund, et al. (2004). "Test-retest reliability of trunk accelerometric gait analysis." Gait Posture **19**(3): 288-297.

Hobert, M. A., R. Niebler, et al. (2011). "Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study." PLoS One **6**(11): e27831.

Hoehn, M. M. and M. D. Yahr (1967). "Parkinsonism: onset, progression and mortality." Neurology **17**(5): 427-442.

Hong, M., J. S. Perlmutter, et al. (2007). "Enhancement of rigidity in Parkinson's disease with activation." Mov Disord **22**(8): 1164-1168.

Hummel, T., C. G. Konnerth, et al. (2001). "Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss." Ann Otol Rhinol Laryngol **110**(10): 976-981.

Inzitari, M., M. Baldereschi, et al. (2007). "Impaired attention predicts motor performance decline in older community-dwellers with normal baseline mobility: results from the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA)." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **62**(8): 837-843.

Ishihara, L. and C. Brayne (2006). "A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease." Acta Neurol Scand **113**(4): 211-220.

Jost, W. H. and V. F. Eckardt (2003). "Constipation in idiopathic Parkinson's disease." Scand J Gastroenterol **38**(7): 681-686.

K.F.Masuhr, M. N. (2007). Duale Reihe - Neurologie. Stuttgart Georg Thieme Verlag KG.

Kelly, V. E., A. J. Eusterbrock, et al. (2012). "A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications." Parkinsons Dis **2012**: 918719.

Koller, W. C. (1992). "When does Parkinson's disease begin?" Neurology **42**(4 Suppl 4): 27-31; discussion 41-28.

Kranick, S. M. and J. E. Duda (2008). "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease." Neurosignals **16**(1): 35-40.

Kumari, U. and E. K. Tan (2009). "LRRK2 in Parkinson's disease: genetic and clinical studies from patients." FEBS J **276**(22): 6455-6463.

Lang, A. E. (2011). "A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials." Mov Disord **26**(5): 775-783.

Lang, A. E. and A. M. Lozano (1998). "Parkinson's Disease." New England Journal of Medicine **339**(15): 1044-1053.

Lawton, M. P. and E. M. Brody (1969). "Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living." Gerontologist **9**(3): 179-186.

Leentjens, A. F., M. Van den Akker, et al. (2003). "Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study." Mov Disord **18**(4): 414-418.

Lees, A. J. (1992). "When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin?" Mov Disord **7**(2): 110-116.

Lees, A. J., J. Hardy, et al. (2009). "Parkinson's disease." Lancet **373**(9680): 2055-2066.

Leverenz, J. B., J. F. Quinn, et al. (2009). "Cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson disease." Curr Top Med Chem **9**(10): 903-912.

Levin, B. E. and H. L. Katzen (2005). "Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease." Adv Neurol **96**: 84-94.

LeWitt, P. A., M. P. Galloway, et al. (1992). "Markers of dopamine metabolism in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group." Neurology **42**(11): 2111-2117.

Lieberman, A. (2006). "Depression in Parkinson's disease -- a review." Acta Neurol Scand **113**(1): 1-8.

- Liepelt-Scarfone, I., K. Gauss, et al. (2013). "Evaluation of progression markers in the premotor phase of Parkinson's disease: the progression markers in the premotor phase study." Neuroepidemiology **41**(3-4): 174-182.
- Lindemann, U., S. Nicolai, et al. (2010). "Clinical and dual-tasking aspects in frequent and infrequent fallers with progressive supranuclear palsy." Mov Disord **25**(8): 1040-1046.
- Lord, S., L. Rochester, et al. (2010). "Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in 'off' state Parkinson's Disease." Gait Posture **31**(2): 169-174.
- Lubik, S., W. Fogel, et al. (2006). "Gait analysis in patients with advanced Parkinson disease: different or additive effects on gait induced by levodopa and chronic STN stimulation." J Neural Transm **113**(2): 163-173.
- Lundin-Olsson, L., L. Nyberg, et al. (1997). ""Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people." Lancet **349**(9052): 617.
- Maetzler, W. and J. M. Hausdorff (2012). "Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease." Mov Disord **27**(5): 627-633.
- Maetzler, W., I. Liepelt, et al. (2009). "Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers." Lancet Neurol **8**(12): 1158-1171.
- Maetzler, W., M. Mancini, et al. (2012). "Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease." PLoS One **7**(3): e32240.
- Maffioletti, N. A., M. Gorelick, et al. (2008). "Concurrent validity and intrasession reliability of the IDEEA accelerometry system for the quantification of spatiotemporal gait parameters." Gait Posture **27**(1): 160-163.
- Malouin, F., C. L. Richards, et al. (2003). "Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study." Hum Brain Mapp **19**(1): 47-62.
- Mamikonyan, E., P. J. Moberg, et al. (2009). "Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores." Parkinsonism Relat Disord **15**(3): 226-231.
- Mancini, M., F. B. Horak, et al. (2011). "Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **17**(7): 557-562.
- Marder, K., M. X. Tang, et al. (1996). "Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study." Neurology **47**(1): 155-160.

Massicotte-Marquez, J., A. Decary, et al. (2008). "Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder." Neurology **70**(15): 1250-1257.

McDowd, J. M. (1986). "The effects of age and extended practice on divided attention performance." J Gerontol **41**(6): 764-769.

Meyer, P. M., K. Strecker, et al. (2009). "Reduced alpha4beta2*-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease." Arch Gen Psychiatry **66**(8): 866-877.

Mirek, E., M. Rudzinska, et al. (2007). "The assessment of gait disorders in patients with Parkinson's disease using the three-dimensional motion analysis system Vicon." Neurol Neurochir Pol **41**(2): 128-133.

Mirelman, A., T. Gurevich, et al. (2011). "Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation." Ann Neurol **69**(1): 193-197.

Moe-Nilssen, R. (1998). "Test-retest reliability of trunk accelerometry during standing and walking." Arch Phys Med Rehabil **79**(11): 1377-1385.

Moe-Nilssen, R. and J. L. Helbostad (2002). "Trunk accelerometry as a measure of balance control during quiet standing." Gait Posture **16**(1): 60-68.

Montgomery, E. B., Jr., K. Lyons, et al. (2000). "Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of a diagnostic test battery." Mov Disord **15**(3): 474-478.

Morris, M. E., R. Iansek, et al. (1996). "Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms." Brain **119** (Pt 2): 551-568.

Müller, K. B. (2014). "Analyse charakteristischer Merkmale in der prämotorischen Phase von Morbus Parkinson." Neurologische Klinik und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen.

Muslimovic, D., B. Post, et al. (2005). "Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease." Neurology **65**(8): 1239-1245.

O'Shea, S., M. E. Morris, et al. (2002). "Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks." Phys Ther **82**(9): 888-897.

Oertel W., Reichmann, H.; Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008). Leitlinien der DGN - Parkinson, Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.

Owen, A. M. (2004). "Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry." Neuroscientist **10**(6): 525-537.

Parkinson, J. (2002). "An essay on the shaking palsy. 1817." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **14**(2): 223-236; discussion 222.

Perry, R. J. and J. R. Hodges (1999). "Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review." Brain **122 (Pt 3)**: 383-404.

Plotnik, M., Y. Dagan, et al. (2011). "Effects of cognitive function on gait and dual tasking abilities in patients with Parkinson's disease suffering from motor response fluctuations." Exp Brain Res **208**(2): 169-179.

Plotnik, M., N. Giladi, et al. (2007). "A new measure for quantifying the bilateral coordination of human gait: effects of aging and Parkinson's disease." Exp Brain Res **181**(4): 561-570.

Plotnik, M., N. Giladi, et al. (2009). "Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(3): 347-350.

Poryazova, R. G. and Z. I. Zachariev (2005). "REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease." Folia Med (Plovdiv) **47**(1): 5-10.

Posner, M. I. and S. E. Petersen (1990). "The attention system of the human brain." Annu Rev Neurosci **13**: 25-42.

Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2010). "Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(9): 1008-1013.

Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2009). "Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder." Neurology **72**(15): 1296-1300.

Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2009). "Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease." Brain **132**(Pt 12): 3298-3307.

Postuma, R. B. and J. Montplaisir (2009). "Predicting Parkinson's disease - why, when, and how?" Parkinsonism Relat Disord **15 Suppl 3**: S105-109.

Pradhan, S. D., B. R. Brewer, et al. (2010). "Assessment of fine motor control in individuals with Parkinson's disease using force tracking with a secondary cognitive task." Journal of neurologic physical therapy : JNPT **34**(1): 32-40.

Proud, E. L. and M. E. Morris (2010). "Skilled hand dexterity in Parkinson's disease: effects of adding a concurrent task." Arch Phys Med Rehabil **91**(5): 794-799.

Rochester, L., V. Hetherington, et al. (2004). "Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance." Arch Phys Med Rehabil **85**(10): 1578-1585.

Ross, G. W., H. Petrovitch, et al. (2008). "Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease." Ann Neurol **63**(2): 167-173.

S. Kröhnert, N. v. O., R. Klingholz (2005). Deutschland 2020. Berlin, Berlin Institut für Bevölkerung und Entwicklung.

Santangelo, G., L. Trojano, et al. (2007). "A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations." Mov Disord **22**(16): 2418-2425.

Savica, R., J. M. Carlin, et al. (2009). "Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study." Neurology **73**(21): 1752-1758.

Scherfler, C., M. F. Schocke, et al. (2006). "Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease." Brain **129**(Pt 2): 538-542.

Schneider, J. S. and A. Pope-Coleman (1995). "Cognitive deficits precede motor deficits in a slowly progressing model of parkinsonism in the monkey." Neurodegeneration **4**(3): 245-255.

Serrano-Duenas, M. (2003). "[Sialorrhea in patients with Parkinson. A six year prospective study]." Rev Neurol **37**(7): 623-626.

Sethi, K. D. (2002). "Clinical aspects of Parkinson disease." Curr Opin Neurol **15**(4): 457-460.

Sheridan, P. L., J. Solomont, et al. (2003). "Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease." J Am Geriatr Soc **51**(11): 1633-1637.

Shik, M. L. and G. N. Orlovsky (1976). "Neurophysiology of locomotor automatism." Physiol Rev **56**(3): 465-501.

- Smaga, S. (2003). "Tremor." Am Fam Physician **68**(8): 1545-1552.
- Soumare, A., B. Tavernier, et al. (2009). "A cross-sectional and longitudinal study of the relationship between walking speed and cognitive function in community-dwelling elderly people." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **64**(10): 1058-1065.
- Springer, S., N. Giladi, et al. (2006). "Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function." Mov Disord **21**(7): 950-957.
- Stern, Y., R. Mayeux, et al. (1983). "Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: a deficit in sequential and predictive voluntary movement." J Neurol Neurosurg Psychiatry **46**(2): 145-151.
- Stiasny-Kolster, K., G. Mayer, et al. (2007). "The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument." Mov Disord **22**(16): 2386-2393.
- Stockner, H., A. Iranzo, et al. (2009). "Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder." Mov Disord **24**(13): 1906-1909.
- Stolze, H., J. P. Kuhtz-Buschbeck, et al. (2001). "Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **70**(3): 289-297.
- Swets, J. A. (1988). "Measuring the accuracy of diagnostic systems." Science (New York, N.Y.) **240**(4857): 1285-1293.
- Tanner, C. M. and S. M. Goldman (1996). "Epidemiology of Parkinson's disease." Neurol Clin **14**(2): 317-335.
- Tissingh, G., H. W. Berendse, et al. (2001). "Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis." Mov Disord **16**(1): 41-46.
- Twelves, D., K. S. Perkins, et al. (2003). "Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease." Mov Disord **18**(1): 19-31.
- van Nuenen, B. F., T. van Eimeren, et al. (2009). "Mapping preclinical compensation in Parkinson's disease: an imaging genomics approach." Mov Disord **24 Suppl 2**: S703-710.
- van Nuenen, B. F., M. M. Weiss, et al. (2009). "Heterozygous carriers of a Parkin or PINK1 mutation share a common functional endophenotype." Neurology **72**(12): 1041-1047.

Walter, U., J. Hoepfner, et al. (2007). "Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders." Brain **130**(Pt 7): 1799-1807.

Watson, N. L., C. Rosano, et al. (2010). "Executive function, memory, and gait speed decline in well-functioning older adults." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **65**(10): 1093-1100.

Weiss, A., S. Sharifi, et al. (2011). "Toward automated, at-home assessment of mobility among patients with Parkinson disease, using a body-worn accelerometer." Neurorehabil Neural Repair **25**(9): 810-818.

Wenning, G. K., F. Tison, et al. (2004). "Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)." Mov Disord **19**(12): 1391-1402.

Williams-Gray, C. H., J. R. Evans, et al. (2009). "The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort." Brain **132**(Pt 11): 2958-2969.

Woollacott, M. and A. Shumway-Cook (2002). "Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research." Gait Posture **16**(1): 1-14.

Wu, T. and M. Hallett (2005). "A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease." Brain **128**(Pt 10): 2250-2259.

Yang, C. C. and Y. L. Hsu (2010). "A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring." Sensors (Basel) **10**(8): 7772-7788.

Yang, Y. R., Y. C. Chen, et al. (2007). "Dual-task-related gait changes in individuals with stroke." Gait Posture **25**(2): 185-190.

Yogev-Seligmann, G., N. Giladi, et al. (2013). "The contribution of postural control and bilateral coordination to the impact of dual tasking on gait." Experimental brain research **226**(1): 81-93.

Yogev-Seligmann, G., J. M. Hausdorff, et al. (2008). "The role of executive function and attention in gait." Mov Disord **23**(3): 329-342; quiz 472.

Yogev-Seligmann, G., J. M. Hausdorff, et al. (2012). "Do we always prioritize balance when walking? Towards an integrated model of task prioritization." Mov Disord **27**(6): 765-770.

Yogev-Seligmann, G., Y. Rotem-Galili, et al. (2012). "Effects of explicit prioritization on dual task walking in patients with Parkinson's disease." Gait Posture.

Yogev, G., N. Giladi, et al. (2005). "Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding?" Eur J Neurosci **22**(5): 1248-1256.

Yogev, G., M. Plotnik, et al. (2007). "Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention?" Exp Brain Res **177**(3): 336-346.

Zecca, L., D. Berg, et al. (2005). "In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage." Mov Disord **20**(10): 1278-1285.

Zijlstra, W. (2004). "Assessment of spatio-temporal parameters during unconstrained walking." Eur J Appl Physiol **92**(1-2): 39-44.