

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**Zusammenhang zwischen Drehbewegungen und  
Sturzgefährdung bei idiopathischen  
Parkinsonpatienten:**

**Klinische Validierung und quantitative Erfassung in der  
Klinik und im häuslichen Umfeld mittels tragbarer  
Sensoren**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

**Härtner, Linda Maja**

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla

Tag der Disputation: 15.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Einführung in das Krankheitsbild des idiopathischen Parkinson-Syndroms</b>	<b>1</b>
1.1.1	Definition, klinisches Erscheinungsbild und Kardinalsymptome	1
1.1.2	Neuropathologische Veränderungen	5
1.1.3	Diagnostik	6
1.1.3.1	Aktuelle Methoden zur Verlaufsbeurteilung	6
1.1.3.2	Bildgebende Verfahren	8
<b>1.2</b>	<b>Sturzgefährdung bei Patienten mit IPS</b>	<b>8</b>
1.2.1	Veränderungen des Gehens/Drehens	8
1.2.2	Sturzrisiko bei Drehbewegungen	11
<b>1.3</b>	<b>Tragbare Sensoren für die "real life"-Erfassung von Drehbewegungen</b>	<b>13</b>
1.3.1	Verlaufsbeurteilung mittels tragbarer Sensoren	13
1.3.2	Bedeutung von tragbaren Sensoren in der Parkinson-Forschung	14
1.3.3	Algorithmus-Entwicklung für tragbare Sensoren	15
1.3.4	Quantitative Bewegungsmessungen mittels tragbarer Sensoren unter standardisierten versus nicht-standardisierten Bedingungen	16
<b>1.4</b>	<b>Überblick zum aktuellen Forschungsstand, Fragestellung und Hypothesen</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Studiendesign, Stichprobe und Gruppeneinteilung der ABC-PD-Studie</b>	<b>20</b>
2.1.1.1	Retrospektive Erfassung von Stürzen	21
2.1.1.2	Erfassung der Sturzangst	22
2.1.2	Anamnestische Datenerhebung und klinische Untersuchung	22
<b>2.2</b>	<b>Untersuchungsprotokoll der quantitativen Bewegungsmessung unter standardisierten Bedingungen (<i>lab assessment</i>)</b>	<b>24</b>
<b>2.3</b>	<b>Ablauf der Sensor-basierten Bewegungsmessung unter nicht-standardisierten Bedingungen (<i>home assessment</i>)</b>	<b>26</b>

<b>2.4</b>	<b>Algorithmus-Entwicklung</b>	<b>27</b>
2.4.1	Evaluation der Drehbewegungen anhand der vorliegenden Videoaufzeichnungen	29
2.4.2	Quantitative Messung von Drehbewegungen bei IPS-Patienten	30
<b>2.5</b>	<b>Statistik</b>	<b>31</b>
2.5.1	Algorithmus Validierung	31
2.5.2	ABC-PD-Studie	32
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
<b>3.1</b>	<b>Klinische Validierung: Auswertung der Videoaufzeichnungen zu Bewegungsmessungen bei der Ausführung alltagsnaher Aufgaben im klinischen Umfeld (<i>home like assessment</i>)</b>	<b>33</b>
<b>3.2</b>	<b>Evaluation von Drehbewegungen bei IPS-Patienten unter standardisierten Bedingungen (<i>lab assessment</i>)</b>	<b>37</b>
3.2.1	Demographische und klinische Ausgangsdaten der Drehbewegungsmessungen von IPS-Patienten	37
3.2.2	Vergleichende Darstellung der Datensätze des Drehverhaltens von IPS-Patienten mit Stürzen und ohne Stürze in der Anamnese	38
3.2.3	Zusammenhang zwischen Sturzangst, Stürzen und Drehverhalten	39
<b>3.3</b>	<b>Evaluation von Drehbewegungen bei IPS-Patienten unter nicht-standardisierten Bedingungen (<i>home assessment</i>): Ökologischer Effekt</b>	<b>44</b>
3.3.1	Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld ( <i>home assessment</i> )	44
3.3.1.1	Vergleichende Darstellung der Datensätze des Drehverhaltens von IPS-Patienten mit Stürzen und ohne Stürze in der Anamnese	44
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>46</b>
<b>4.1</b>	<b>Klinische Validierung: Auswertung der Videoaufzeichnungen zu Bewegungsmessungen bei der Ausführung alltagsnaher Aufgaben im klinischen Umfeld (<i>home like assessment</i>)</b>	<b>48</b>
<b>4.2</b>	<b>Evaluation von Drehbewegungen bei IPS-Patienten unter standardisierten Bedingungen (<i>lab assessment</i>)</b>	<b>50</b>

<b>4.3</b>	<b>Evaluation von Drehbewegungen bei IPS-Patienten unter nicht-standardisierten Bedingungen (<i>home assessment</i>): Ökologischer Effekt</b>	<b>54</b>
<b>4.4</b>	<b>Grenzen, Einschränkungen und Potential der Arbeit</b>	<b>57</b>
<b>4.5</b>	<b>Ausblick</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>62</b>
<b>9</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</b>	<b>70</b>
<b>10</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN IN PEER-REVIEWED JOURNALS</b>	<b>71</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>72</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abeta	Amyloid-beta1-42
BOS	<i>Base of support</i>
CERAD	<i>Consortium to establish a registry of Alzheimer dementia</i>
cm	Zentimeter
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>
Hz	Hertz
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
MDR-UPDRS	<i>Movement disorder society - unified Parkinson disease rating scale</i>
MMSE	<i>Mini mental state examination</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
PDD	<i>Parkinson disease dementia</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RBANS	<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological status</i>
iSAW	<i>instrumented Stand-and-walk-Test</i>
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
iTUG	<i>instrumented Timed-up-and-go-Test</i>
UPSIT	<i>University of Pennsylvania smell identification test</i>
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in das Krankheitsbild des idiopathischen Parkinson-Syndroms

### 1.1.1 Definition, klinisches Erscheinungsbild und Kardinalsymptome

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), die häufigste neurodegenerativ bedingte Bewegungsstörung, hat deutschlandweit eine Prävalenz von mehr als 250.000 Betroffenen [1][2]. Der Anteil der Erkrankten steigt erheblich im höheren Alter: Etwa 1,8 % aller über 65-Jährigen und 2,6 % aller über 85-Jährigen leiden am IPS [1], wohingegen weniger als 10 % aller Erkrankten jünger als 45 Jahre sind [3]. Das Alter gilt folglich, wie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen auch, als der bedeutendste Risikofaktor für das IPS [3].

Das Erkrankungsbild des IPS ist charakterisiert durch das Vorliegen einer Verzögerung der Initiation von Willkürmotorik mit progressiver Abnahme der Bewegungsgeschwindigkeit (Bradykinese) der Patienten. Durch Störungen des striopallidären Systems kommt es dabei zu einer Reduktion der Bewegungsamplitude (vor allem bei repetitiven Bewegungsabfolgen) und einem Mangel an Spontanbewegung, als auch zu einer Reduktion der allgemeinen Beweglichkeit (Hypokinese) [1].

Zusätzlich zur Bradykinese tritt bei IPS-Patienten definitionsgemäß mindestens eines der folgenden Kardinalsymptome auf [4][5]:

- Muskelsteifigkeit (Rigor)

Infolge des anhaltend gesteigerten Muskeltonus können Bewegungen nur gegen einen erhöhten Widerstand durchgeführt werden. Diese Rigidität wird bei der körperlichen Untersuchung durch passives, arrhythmisches Durchbewegen der Gelenke mittels Flexions-Extensionsbewegungen, am sitzenden Patienten geprüft.

Tritt währenddessen ein spürbarer ruckartiger Widerstand auf, wird dies als Zahnradphänomen bezeichnet [6]. Durch willkürlich herbeigeführte Bewegungen der kontralateralen Extremität wird ein leichter Rigor für den

Untersucher verstärkt wahrnehmbar gemacht (Froment-Manöver).

- Zitterbewegung vorwiegend der distalen, häufig oberen, Extremitäten (Tremor, vorrangig Ruhetremor)

Etwa 70% aller IPS-Patienten zeigen diese Bewegungsstörung, meist mit einer Frequenz von 4-6 Hz [7].

Ein Tremor entsteht infolge unwillkürlicher, sich streng rhythmisch wiederholender, alternierend auftretender Kontraktionen antagonistischer Muskelgruppen. Beim IPS wird oft vom „Pillendreher-Tremor“ gesprochen, der meist einseitig beginnt. Er heißt darum so, weil sich Daumen und Zeigefinger gegeneinander drehen. Diagnostische Einteilungen erfolgen nach der Intensität, Amplitude und Frequenz seiner Bewegungen. Abzugrenzen ist der Ruhetremor vom Aktionstremor und vom Haltetremor mit Intentionstremor [8]. Bei Letzterem kommt es zu einer Zunahme der Frequenz gegen Ende der Bewegung, was beim Finger-Nase-Versuch beobachtet werden kann.

- mangelnde Haltungsstabilität (posturale Instabilität)

Das Fehlen posturaler Reflexe (Stellreflexe) führt zu Schwierigkeiten bei der dynamischen Gleichgewichtskontrolle und der Wahrung einer aufrechten Haltung nach Abweichung von der Normalposition im Raum [9]. Dies ist unter anderem auf Störungen der zentralnervösen Verarbeitung der Afferenzen aus den propriozeptiven, vestibulären und visuellen Systemen des Körpers zurückzuführen. Zur Beurteilung wird, mit Hilfe des „pull“-Tests, die Reaktion des Patienten auf einen plötzlichen Ziehimpuls nach hinten geprüft [10][11]. Tritt infolge des Zugtests eine Pro-, Retro-, oder Lateropulsion auf, so ist von einer Störung der posturalen Kontrolle des Patienten auszugehen. Diese tritt nach *Hoehn* und *Yahr* erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf [12]. Neuere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass zumindest leichte posturale Einschränkungen bereits vor klinischer Diagnose bestehen [13][14].

Innerhalb des IPS werden je nach Präsenz der Kardinalsymptome drei Subtypen unterschieden:

1. Akinetisch-rigider Typ
2. Tremor-dominanter Typ
3. Äquivalenztyp

James Parkinson (1755-1824) beschrieb 1817 in seiner Monografie *An Essay on the Shaking Palsy* („Eine Abhandlung über die Schüttellähmung“) die Krankheitsentität von sechs Parkinson-Patienten unter anderem mit den Worten:

*„Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace; the senses and intellects being uninjured.“*<sup>1</sup>

In diesem Zitat bringt er vor allem die motorischen Auffälligkeiten wie zum Beispiel den Ruhetremor, einen verminderten Muskeltonus und die Tendenz zu einer nach vorne gebeugten Körperhaltung zum Ausdruck. Des Weiteren benennt er die Neigung der IPS-Patienten dazu, das Gehen mit sehr kleinen, schnellen und vorwärtstreibenden Trippelschritten zu beginnen (Festination). Zudem fällt bei IPS-Patienten oftmals das verminderte Mitschwingen der Arme während des Gehens auf, was auf das Vorliegen einer bradykinetischen Bewegungsstörung hinweist.

Ein weiteres Merkmal, welches das Erscheinungsbild eines Parkinson-Patienten prägt, ist eine eingeschränkte Mimik (Hypomimie). Diese kommt durch einen weniger ausdrucksstarken, eher etwas düsteren Gesichtsausdruck mit einer reduzierten Lidschlusshäufigkeit und regungsarmen Mundwinkeln zum Ausdruck, was ebenfalls Teil der Symptomatik der Bradykinese (beziehungsweise Hypokinese) ist [3][6]. Darüber hinaus haben die Betroffenen im Alltag Schwierigkeiten bei der Verrichtung von Aufgaben, die koordinierte

---

<sup>1</sup> James Parkinson, *Essay on the Shaking Palsy*, Kapitel 1, Seite 1

und flüssige Beweglichkeit verlangen, was sich durch Beeinträchtigungen bei der Durchführung feinmotorischer Tätigkeiten und bei Geschicklichkeitsübungen äußert. Diese motorischen und teils auch koordinativen Schwierigkeiten der Patienten werden bei gewohnten Tätigkeiten wie dem Zuknöpfen von Kleidungsstücken oder dem Zähneputzen sowie durch die zunehmende Verkleinerung des Schriftbildes (Mikrographie) sichtbar [3][15]. Häufig ist aufgrund der Bradykinese auch das Sprechen der IPS-Patienten beeinträchtigt, indem die Aussprache der Betroffenen immer monotoner und leiser, die Artikulation zunehmend unpräziser wird. Demzufolge sind Sprechstörungen wie Palilalie, hypokinetische Dysarthrie oder Dysprosodie bei IPS-Patienten nicht selten. Verringertes Schlucken kann darüber hinaus zu Hypersalivation führen.

Im Allgemeinen zeigt das IPS einen stadienhaften, progredienten Verlauf. Insbesondere eine zu Beginn einseitig auftretende Symptomatik, das heißt eine Seitendifferenz und ein asymmetrisch ausgeprägter Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung, ist charakteristisch und gilt demnach als diagnostisch relevantes Merkmal der Erkrankung [16].

Den motorischen Einschränkungen können fakultative Begleitsymptome

- sensorischer Art (Hyposmie, Dysästhesien),
- neuropsychiatrischer beziehungsweise behavioraler Art (Depression, Schlafstörungen),
- und vegetativer Art (Blasenentleerungsstörungen, Beeinträchtigung der Sexualfunktion, übermäßige Schweiß- (Hyperhidrosis) und Talgproduktion (Seborrhö), Blutdruck- und Temperatordysregulation)

vorausgehen. Diese gilt es frühzeitig zu diagnostizieren und dem IPS zuzuordnen.

Besonders die Beeinträchtigung des Geruchsinns (Hyposmie) kann mittels Riechtestung („Sniffing-Sticks“) leicht quantifiziert werden [17].

Darüber hinaus kann es bei IPS-Patienten zu kognitiven Dysfunktionen durch frontale Störungen und in fortgeschrittenen Stadien zu Demenz kommen [18]. So ist das Risiko eines IPS-Patienten, an einer Demenz zu erkranken,

gegenüber der gleichaltrigen Nicht-IPS-Population um den Faktor 6 erhöht [19]. Besonders betroffen sind vor allem Gedächtnis-, visuell-räumliche und exekutive Funktionen, ebenso kann es vermehrt zu Aufmerksamkeitsdefiziten kommen [20].

Vor allem die nicht-motorischen Störungen tragen zu einer signifikanten Verminderung der Lebensqualität der Patienten bei [21].

### **1.1.2 Neuropathologische Veränderungen**

Das Protein  $\alpha$ -Synuclein, in fibrillärer beziehungsweise oligomerer Form, als Hauptbestandteil eines Lewy-Körpers, steht sehr wahrscheinlich zentral in Assoziation mit der neurotoxischen Wirkung auf dopaminerge Zellen. Der daraus resultierende Zellverlust Dopamin-produzierender Zellen beginnt zunächst im Bulbus olfactorius und im dorsalen Vagus-Kern, was zum einen die Geruchswahrnehmung mindert (Hyposmie), und zum anderen autonome Funktionsstörungen zur Folge haben kann. Später erfolgt schrittweise eine Degeneration des Dopaminsystems hauptsächlich im ventrolateralen Teil der Substantia nigra. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der Dopaminspiegel bereits auf 60-70% der Normalwerte herabgesetzt [22]. Der niedrige Dopamingehalt führt in den striatalen Projektionsneuronen zum Pallidum externum, im Nucleus subthalamicus und in den Ausgangskernen der Basalganglien (Pallidum internum), welche hemmende Signale zum Thalamus weiterleiten, zu tonisch gesteigerter neuronaler Aktivität [23]. Dies trägt zu einer verstärkten Hemmung der thalamo-kortikalen Projektionen bei, was ursächlich die akinetisch-rigiden Bewegungsstörungen des IPS bedingt.

Weitere, offensichtlich in den neuropathologischen Prozess des IPS involvierte Proteine sind Amyloid-beta1-42 (A $\beta$ ), Tau-Proteine und inflammations-assoziierte, mitochondriale oder im endoplasmatisches Retikulum lokalisierte Proteine. Parenchymal abgelagerte A $\beta$ -haltige Plaques, sowie im Soma der Neurone akkumulierte helikale Filamente aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen finden sich bei 10-20% aller IPS-Patienten [24]. Sie verursachen synaptische Dysfunktionen, Störungen der neuronalen Konnektivität sowie das Absterben von Neuronen in bestimmten, dafür prädisponierten Hirnregionen.

Auch wenn der exakte Pathomechanismus und damit die Rolle der verschiedenen neuropathologischen Veränderungen in der Ätiologie des IPS noch nicht vollständig geklärt ist (daher der Begriff idiopathisch), so geht man dennoch davon aus, dass mitochondriale Dysfunktionen und oxidativer Stress bei der Entstehung des IPS maßgeblich beteiligt sind [22].

Nach gegenwärtiger Auffassung könnte in der Mehrzahl der Krankheitsfälle, ergänzend dazu, ein Zusammenwirken von genetischer Prädisposition und Umwelteinflüssen entscheidend sein. Die Identifikation der mit Parkinson assoziierten Gene hat in den vergangenen Jahren zu folgenden Erkenntnissen geführt: Bislang sind 16 Gen-Loci für die genetisch bedingte Form des Parkinsonsyndroms beschrieben, dazu gehören unter anderem Punktmutationen und Duplikaturen in den Genen für  $\alpha$ -Synuclein (PARK1 und PARK4), welche zum dominant-erblichen Parkinson-Syndrom führen. Darüber hinaus zeigte sich, dass Mutationen unter anderem im Parkin- (PARK2) und PARK6- Gen, wesentlich das Risiko erhöhen, an einer früh beginnenden, rezessiv-erblichen Form des IPS, zu erkranken [25]. Da die Genprodukte des PARK2- und PARK6-Gens bei der Elimination geschädigter Mitochondrien eine entscheidende Rolle spielen, stützt dies den Verdacht auf das Vorliegen eines Pathomechanismus durch eine bestehende Fehlfunktionen von Mitochondrien, die neurotoxische Mechanismen hervorrufen [25]. Dennoch bleibt die genaue Ursache für den Untergang der dopaminergen Neurone bislang ungeklärt.

### **1.1.3 Diagnostik**

#### **1.1.3.1 Aktuelle Methoden zur Verlaufsbeurteilung**

Die Verlaufsbeurteilung einer IPS-Erkrankung erfolgt derzeit meist nach den Kriterien der *Unified Parkinson Disease Rating Scale* der *Movement Disorder Society* (MDR-UPDRS) [11] und zusätzlich wird eine Einteilung des Schweregrads nach *Hoehn und Yahr* [26] in die Stadien I-V vorgenommen:

**Tabelle 1:** Stadieneinteilung nach *Hoehn* und *Yahr* (1967)<sup>2</sup>

Stadium I	einseitige Symptomatik, ohne oder mit geringer Beeinträchtigung
Stadium II	beidseitige Symptomatik, keine Haltungsinstabilität
Stadium III	geringe bis mäßige Behinderung mit leichter Haltungsinstabilität, Arbeitsfähigkeit (in Abhängigkeit vom Beruf) noch zum Teil erhalten
Stadium IV	Vollbild mit starker Behinderung, Patient kann aber noch ohne Hilfe gehen und stehen
Stadium V	Patient ist an Rollstuhl oder Bett gebunden und auf Hilfe Dritter angewiesen

Der MDR-UPDRS gliedert sich in vier Teilbereiche: Der erste Abschnitt umfasst eine Befragung zu kognitiven Funktionen, zum Verhalten und zur Stimmung des Patienten. Im zweiten Teil werden Veränderungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (Sprache, Schluckvorgang, Hygiene, Ankleiden, Schlaf, Gehen, etc.) erfragt.

Beim dritten Abschnitt handelt es sich um eine spezifische, semiquantitative Untersuchung der Motorik des Patienten: Zunächst wird beidseits die Feinmotorik des Patienten, durch schnelles Zusammenführen (*Tapping*) von Zeigefinger und Daumen bewertet. Außerdem wird die Amplitude von Pronations-Supinationsbewegungen in beiden Handgelenken und das rhythmische Stampfen beider Füße, jeweils getrennt voneinander, beurteilt.

Diese Testung ist insofern relevant, dass die verminderte Fähigkeit, die Frequenz repetitiver Bewegungen zu variieren, ohne dabei nach kurzer Zeit in hochfrequente Bewegungen mit niedrigerer Amplitude zu verfallen, ein zwingendes Merkmal der akinetischen Bewegungsstörung des IPS darstellt.

Zusätzlich werden die Agilität der Beine, die Bradykinese des Körpers und die Haltungsstabilität, durch entsprechende Tests geprüft.

Der letzte Teilabschnitt des MDR-UPDRS beinhaltet die Befragung zu Komplikationen der bisherigen Behandlung, wie beispielsweise das Auftreten von Dyskinesien, Dystonie oder motorischen Fluktuationen [11][27][28][29].

---

<sup>2</sup> Inhalte der Tabelle übernommen aus: Hufschmidt, Andreas; Lücking, Carl Hermann; Rauer, Sebastian: Neurologie compact.; Stuttgart: Thieme Verlag, 2013, 6. Auflage, Kapitel 2, S. 342

### **1.1.3.2 Bildgebende Verfahren**

Die Diagnostik des IPS sollte über die klinische Untersuchung hinaus durch mindestens eine bildgebende Untersuchung abgesichert werden.

Hierfür eignen sich Methoden wie eine MRT (Magnetresonanztomographie) zum Ausschluss von Erkrankungen, wie einer vaskuläre Enzephalopathie, oder eines Normaldruckhydrozephalus, als mögliche Ursache des IPS. Daneben können bildgebende Verfahren wie PET (Positronen-Emissions-Tomographie) oder SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) zur Beurteilung der vorhandenen Menge des Neurotransmitters Dopamin, dessen Rezeptor, oder dessen Transporter an der präsynaptischen nigrostriatalen Endigung, eingesetzt werden [30].

## **1.2 Sturzgefährdung bei Patienten mit IPS**

### **1.2.1 Veränderungen des Gehens/Drehens**

Aufgrund des Schwerpunkts der vorliegenden Arbeit wird nun speziell auf die axialen Symptome, die im Rahmen von IPS auftreten können, eingegangen.

Zu Beginn des Gehens kann bei IPS-Patienten vorübergehend eine Art „Starthemmung“ auftreten, das heißt eine abrupte, unvorhersehbare Blockade des Bewegungsablaufs, die einige Sekunden anhält („Freezing of Gate“) [3]. Diese plötzliche Unbeweglichkeit tritt meist im späteren Krankheitsstadium auf und kann auch während des Gehens, besonders in Zielnähe, in räumlicher Enge, oder auch bei Drehbewegungen vorkommen. Hinzu kommt, dass die bei IPS-Patienten vorliegende Bradykinese nicht nur die distale, sondern auch die proximale und Rumpfmuskulatur betrifft (sogenannte axiale Bradykinese), sodass es den Patienten im Allgemeinen schwerer fällt, sich umzudrehen.

Da überdies die Halte- und Stellreflexe in der Regel beeinträchtigt sind und der Körperschwerpunkt, durch die Vorverlagerung des Oberkörpers, tendenziell hinter dem Patienten liegt, können vor allen bei Drehbewegungen, leicht Stürze verursacht werden.

Zwar verbessert sich das kleinschrittige Gangbild häufig nach einigen Schritten und wird zunehmend etwas flüssiger, jedoch sind Richtungsänderungen oder

das unvermittelte Anhalten aus der Bewegung heraus oft weiterhin erschwert. Die hierbei am meisten beeinträchtigten Richtungsänderungen sind die 90 Grad Drehungen, welche zugleich die am häufigsten durchgeführten Drehbewegungen bei der Verrichtung von Alltagsaktivitäten darstellen [31][32]. Dies bedingt, dass mindestens 50% aller IPS-Patienten durch Beeinträchtigungen bei der Durchführung von Drehbewegungen in ihren Alltagsaktivitäten eingeschränkt sind, sodass ihre Lebensqualität vermindert wird [21][33]. Daher ist es wichtig in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Erkrankung das Drehvermögen der Patienten zu evaluieren.

Mellone *et al.* (2016) untersuchten an 12 IPS-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren und einem mittleren UPDRS-Wert von 24, wie sich das Vorhandensein posturaler Instabilität auf das Drehverhalten der Patienten auswirkt, verbunden mit der Frage, welche Kompensationsmechanismen aufgrund derer wirksam werden. Dabei wurden die Patienten sowie 19 Kontrollpersonen angewiesen, gleichmäßig entlang einer Strecke mit insgesamt 22 vorgegebenen Drehungen zwischen 30 und 180 Grad zu gehen. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit IPS den Abstand zwischen ihren Füße beim Drehen nicht vergrößerten, aber sich kompensatorisch langsamer drehen, um dem bestehenden Gleichgewichtsdefizit entgegenzuwirken.

El-Gohary *et al.* (2014) haben die motorischen Beeinträchtigungen bei Drehbewegungen von 12 IPS-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren und einem mittleren UPDRS-Wert von 25 über einen Zeitraum von sieben Tage in ihrem alltäglichen, häuslichen Umfeld untersucht. Sie verwendeten dazu drei tragbare Sensoren. Dabei fanden die Autoren heraus, dass die IPS-Patienten, verglichen mit 18 Probanden der Kontrollkohorte, über die Woche verteilt eine deutlich höhere Variabilität in der Durchführung von Drehbewegungen aufwiesen, der Drehwinkel etwas kleiner war, und die Patienten mehr Schritte während des Drehens machten.

Defizite bei der Durchführung von Drehbewegungen beeinträchtigen über die Hälfte aller IPS-Patienten, da sie die Sturzgefahr erhöhen, die Patienten an Alltagsaktivitäten hindern und damit die Lebensqualität zum Teil signifikant

reduzieren [33]. Häufig bestehen die Veränderungen, die das Drehvermögens betreffen, schon bevor allgemeine Gangauffälligkeiten auftreten [34]. IPS-Patienten machen, während des Drehens, deutlich mehr Schritte und benötigen mehr Zeit für eine 180 Grad Drehung, als Probanden ohne IPS [33].

Bei gesunden Kontrollprobanden wird stets zuerst die Rotationsbewegung des Kopfes initiiert und die Drehung dann nach kaudal fortgeführt. Im Gegensatz dazu findet bei IPS-Patienten die axiale Rotation von Kopf, Rumpf und Becken während des Drehens zeitgleich statt (sogenannte „en-bloc“ Drehung) [35] und ist in der Summe, aufgrund des erhöhten Muskeltonus (Rigor), reduziert.

Dieses „en-bloc“ Drehen der IPS-Patienten verhindert, dass visuelle Informationen der räumlichen Neuausrichtung des Körpers vorausgehen können, sodass oftmals posturale Defizite sowie die laterale Instabilität der Patienten verstärkt in Erscheinung treten [35][36]. Die fehlende Stabilität während der Rotationsbewegung ist zudem kausal an der kompensatorischen Erhöhung von Schrittzahl und Zeitdauer bei 180 Grad Drehungen von IPS-Patienten beteiligt.

Darüber hinaus legte die Forschungsgruppe von Hong *et al.* (2011) dar, dass bei IPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine reduzierte maximale Winkelgeschwindigkeit bei der Rotation um die vertikale Achse vorliegt [37]. Allerdings ist die Drehgeschwindigkeit bei IPS-Patienten während des gesamten Drehumfangs nahezu konstant, wohingegen bei Drehbewegungen von gesunden Personen die Winkelgeschwindigkeit anfangs ansteigt, am Umkehrpunkt der Drehung ihr Maximum erreicht und zum Ende der Richtungsänderung eine deutliche Reduktion erfährt.

Durch eine Therapie mit L-Dopa kann die Zeitdauer der Drehbewegungen der Betroffenen positiv beeinflusst werden [38][39][38]. Dies ist dadurch bedingt, dass die Verlangsamung der Bewegungen durch das nigrostriatale Dopamindefizit verursacht wird und somit durch medikamentöse Gabe der direkten Dopamin-Vorstufe deutlich verbessert werden kann. Allerdings kommt es, unter einer länger andauernden L-Dopa-Therapie, oftmals zu einer Verschlechterung der Gleichgewichtskontrolle und der Körperstabilität beim aufrechten Stehen (Zunahme des Schwankungsverhalten bei geschlossenen

Augen als Zeichen verstärkter posturaler Defizite), was eine erhöhte Fallneigung verursachen kann [38].

### 1.2.2 Sturzrisiko bei Drehbewegungen

Mit dem Begriff Sturz lässt sich jedes Ereignis beschreiben, in dessen Folge die betroffene Person unvorhersehbar und unbeabsichtigt auf eine tiefere Oberfläche (z.B. Fußboden, Gegenstand, etc.) fällt, ohne dass dies durch externe (z.B. aufgrund eines Stoßes) oder interne Einflüsse (wie beispielsweise Lähmungen, Epilepsie, oder Bewusstseinsverlust) verursacht wurde [40].

Ältere Personen werden als „sturzgefährdet“ klassifiziert, wenn sie berichten, dass sie mehr als zwei Mal im vergangenen Jahr gestürzt sind [41].

Gemäß Wood *et al.* (2002) und Canning *et al.* (2009) stürzen insgesamt bis zu 68% der IPS-Patienten mindestens einmal pro Jahr [42][43], wobei die meisten Stürze sich beim Gehen oder Drehen ereignen [31]. Zur Einschätzung des individuellen Sturzrisikos eines IPS-Patienten ist es dahingehend sinnvoll retrospektiv die Anzahl, die Umstände und den genauen Hergang der Stürze innerhalb der letzten zwei Jahre genauestens zu erfassen, den Schweregrad der IPS-Erkrankung festzustellen und eine stetige Verlaufsbeurteilung durchzuführen.

Als häufige Sturzrisikofaktoren sind bisher, neben allgemeinen Größen wie dem Alter und Geschlecht des Patienten, vor allem der Schweregrad der Erkrankung, die Anzahl vergangener Stürze, das Vorliegen einer kleinschrittigen Gangart, kognitiver Beeinträchtigungen (z.B. Orientierungs-/Aufmerksamkeits- oder *dual-tasking*-Defizite), sowie posturaler Instabilität, beschrieben [44].

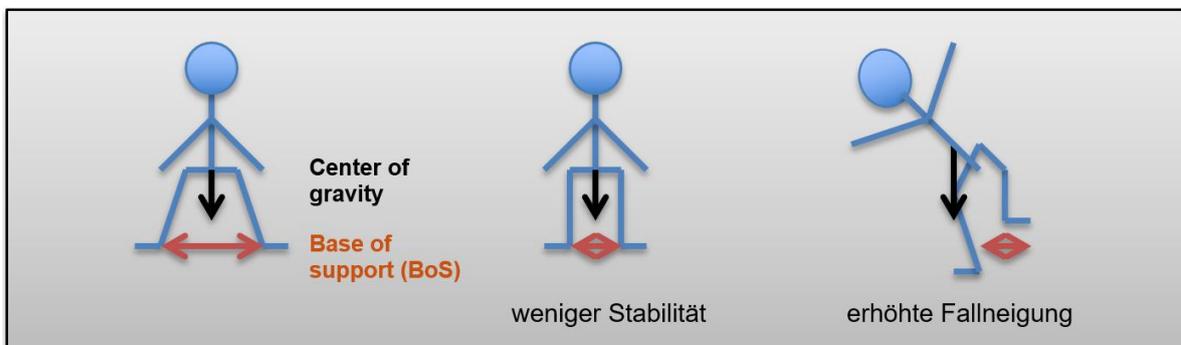
Verglichen mit regulärem Gehen, sind Stürze beim Drehen während des Gehens, häufiger [35] und gefährlicher; so ist beispielsweise das Risiko hierbei eine Hüftfraktur zu erleiden in etwa 8-fach höher [33]. Deshalb ist es sehr bedeutsam den Vorgang der Drehbewegung bei IPS-Patienten bis ins Detail nachzuvollziehen.

Im Allgemeinen lassen sich bei Patienten mit IPS zwei unterschiedliche Drehverhalten aufzeigen, je nachdem, welches Bein die Drehrichtung vorgibt:

Wird beispielsweise eine Linksdrehung mit dem ipsilateralen Bein begonnen, wird die Richtungsänderung durch eine schnelle Drehung des gesamten Körpers um dieses Bein durchgeführt. Führt dagegen das kontralaterale Bein (hier: das rechte Bein) die Drehbewegung an, so kommt es zuerst zu einer Gewichtsverlagerung auf dieses Bein, gefolgt von einer Außenrotation der linken Hüfte, bevor das Gewicht wieder auf das ipsilaterale Bein verlagert und die Drehung durch einen erneuten Schrittwechsel fortgesetzt werden kann [45][46].

Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden drehen IPS-Patienten langsamer, mit mehr Schritten und einer geringeren dynamischen Stabilität während des Drehens [32][31]. Ferner tendieren IPS-Patienten dazu die Wegstrecke der Drehung abzukürzen [32]. Nach den aktuellen Forschungsergebnissen von Mellone *et al.* (2016) erfordert eine Drehbewegung respektive Richtungsänderung, die zentralnervöse Koordination der Neuausrichtung des Körpers im Raum, ohne dabei den Schrittzyklus des Gehens zu unterbrechen [32]. Gleichzeitig muss gewährleistet werden, dass die posturale Stabilität vor allem in der Sagittalebene durchgehend aufrechterhalten wird. Andernfalls würde während der Durchführung der Rotationsbewegung das Risiko nach lateral zu stürzen erheblich steigen [47].

Im Gegensatz zu gesunden Personen haben IPS-Patienten oft einen schmalen Abstand der Füße (*Base of support*, BoS) während der Drehbewegung, wodurch ihre Körperstabilität zusätzlich vermindert wird [33][32]:



**Abbildung 1:** Darstellung des erhöhten Sturzrisikos von IPS-Patienten aufgrund des verringerten Abstandes der Füße während des Gehens und damit abnehmender Körperstabilität

Sobald der Körperschwerpunkt nicht mehr oberhalb des BoS liegt, ist das Risiko zu stürzen erhöht.

Durch Drehbewegungen, kann bei Patienten mit IPS somit leicht ein Sturz verursacht werden, vor allem da meist kompensatorische Mechanismen zur Aufrechterhaltung der posturalen Kontrolle beziehungsweise zur schnellstmöglichen Wiederherstellung des Gleichgewichts beeinträchtigt sind und die Reaktionszeit verlängert ist [32].

### **1.3 Tragbare Sensoren für die "real life"-Erfassung von Drehbewegungen**

#### **1.3.1 Verlaufsbeurteilung mittels tragbarer Sensoren**

Die genaue Beurteilung des Verlaufs der IPS-Erkrankung ist einerseits wichtig für die richtige Therapiewahl, andererseits sollte damit auch eine objektive Überprüfung erfolgen können, wie die einzelnen motorischen Symptome sich im Verlauf der Behandlung verändern und ob die Therapie die gewünschte Wirkung zeigt. Da die Verlaufsbeurteilung der IPS-Erkrankung mittels qualitativ oder semi-quantitativen Ratingskalen (wie dem MDR-UPDRS und der Stadieneinteilung nach *Hoehn* und *Yahr*) äußerst subjektiv ist, wurden inzwischen neue Methoden, wie die Bewegungsmessungen mittels tragbarer Sensoren, entwickelt. Diese sollen es ermöglichen alltagsrelevante Probleme wie Sturzgefährdung, Schlafstörungen und motorische Symptome (wie Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Tremor, „Freezing of Gate“, Bradykinese, Dyskinesien und Beeinträchtigungen des Drehverhaltens) objektiv zu messen um aufzeigen zu können, wie sich der Ausprägungsgrad dieser Symptomatik aufgrund von Therapiemaßnahmen und im allgemeinen Krankheitsverlauf verändert.

Mehrere Studien zeigten, dass die Messmethodik der tragbaren Sensorsysteme quantifizierbare, valide und zuverlässige Daten liefert, die konsistent und sensitiv genug sind, um daraus die motorische Veränderungen, sowohl in der klinischen als auch in der unbeobachteten, häuslichen Testung ableiten zu können [48][49].

Allerdings haben sich die meisten Studien, die bisher mit Hilfe von tragbaren Sensoren durchgeführt wurden, auf die Beurteilung des Gehens [50], der posturalen Instabilität [51], der Bradykinese [52], des Tremors [53] und der Dyskinesien [52][54] der IPS-Patienten beschränkt, ohne dabei Drehbewegungen zu evaluieren. Darüber hinaus wurden die meisten Ganganalysen bisher in der Klinik (*lab assessment* oder *home like assessment*) durchgeführt [55][56], obwohl Bewegungsmessungen mittels tragbarer Sensoren unter nicht-standardisierten Bedingungen im Alltag der Patienten (*home assessment*) die höchste ökologische Validität besitzen [54][57]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der Evaluation des Drehverhaltens von IPS-Patienten, nicht nur unter standardisierten Bedingungen in der Klinik, sondern vor allem auch im häuslichen, alltäglichen Umfeld der Betroffenen.

### **1.3.2 Bedeutung von tragbaren Sensoren in der Parkinson-Forschung**

Bei der Bewegungsanalyse von IPS-Patienten werden tragbare Sensoren, zum Beispiel mit Klettverschlussriemen, an unterschiedlichen Stellen des Körpers angebracht und ermöglichen auf diese Weise die unmittelbare Aufzeichnung der Bewegungen des jeweiligen Körperabschnitts. Am unteren Rücken erfassen die Sensoren unter anderem die posturale Stabilität, an den Schienbeinen und Füßen geben die Messwerte Aufschluss über die Gangart, an den Handgelenken über das Mitschwingen der Arme während des Gehens und über einen Sensor auf dem Brustbein kann zum Beispiel der Übergang vom Sitzen in den Stand und umgekehrt detektiert werden [58].

Die Erfassung erfolgt auf der Basis von Accelerometern und Gyroskopen. Dies ermöglicht eine quantitative Evaluation von Schrittzahl und -länge, der Bewegungsabfolge beim Aufstehen und Hinsetzen, Gehen und Drehen, sowie den Ablauf von Gleichgewichtskorrekturen und das zeitliche Auftreten von motorischen Auffälligkeiten wie Tremor, Dystonie oder Dyskinesien [59]. Besonders hilfreich zur Erkennung von Drehbewegungen ist die Messung der Winkelgeschwindigkeit der Hüftrotation in der vertikalen Achse mittels Gyroskop und der Beschleunigung beziehungsweise der Richtung der Gravitationskraft mit Hilfe von Accelerometern.

Die Technologie der tragbaren Sensoren erwies sich in der Parkinson-Forschung als geeignet um zu verstehen, wie vor allem motorische Symptome auf unterschiedliche Therapieoptionen reagieren und wie sie sich im Verlauf der Erkrankung verändern. Die Analyse der Daten der Bewegungsmessungen ermöglicht eine differenzierte „Echtzeit“-Bewertung des Krankheitsbildes und stellt somit eine diagnostisch relevante Grundvoraussetzung für eine gezielte Diagnosestellung und Therapieindikation dar. Einer der größten Vorteile der tragbaren Sensoren ist darüber hinaus die Möglichkeit, außerhalb der Klinik eine kontinuierliche Bewegungsmessung im unbeobachteten, häuslichen Umfeld (*home assessment*) – also im gewöhnlichen Alltag der Patienten – durchzuführen. Dadurch können Daten mit einer hohen ökologischen Validität generiert werden. In bisherigen Studien zeigte sich, dass das Tragen der Sensoren mit einer hohen Akzeptanz und Compliance der Patienten einherging [57][60][61][62][63].

Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass eine Herausforderung der Methodik der Bewegungsmessungen mittels tragbarer Sensoren darin besteht, die Bewegungen von Interesse auch richtig herauszufiltern. Dies zeigt, dass die Entwicklung und Validierung von dafür geeigneten Algorithmen unbedingt notwendig ist.

### **1.3.3 Algorithmus-Entwicklung für tragbare Sensoren**

Im Allgemeinen liefern die Bewegungssensoren für jede Messung die gleichen Ausgangsdaten. Diese beinhalten unter anderem die räumliche Orientierung, die Beschleunigung und den Drehwinkel der verschiedenen Körperabschnitte des Probanden zu jedem Zeitpunkt. Für die Interpretation der hier vorgestellten Daten bedurfte es zunächst der Entwicklung eines Algorithmus, der speziell für die Auswertung von Drehbewegungen bei IPS-Patienten im häuslichen Umfeld anwendbar ist. Um einen neu entwickelten Algorithmus verwenden zu können, muss dieser validiert und gründlich erprobt werden. Die Validierung lässt sich in die folgenden drei Arbeitsschritte gliedern: Anfangs erfolgt eine technische Validierung um zu überprüfen, ob die Sensoren genau das messen, was gemessen werden soll (Evaluation der Rohdaten). Dem schließt sich eine

klinische Validierung durch die Beurteilung der Übereinstimmung der Algorithmus-Daten im Abgleich mit Videoaufnahmen derselben Bewegungsmessungen im klinischen Umfeld (Gold-Standard) an. Der letzte Schritt stellt dann die Überprüfung der Anwendbarkeit auf die Messungen unter nicht-standardisierten Bedingungen und die Ermittlung des tatsächlichen ökologischen Effekts dar. Diese Aspekte werden hier erwähnt, da die Promovendin in die beiden letzten Arbeitsschritte für die Entwicklung des hier angewendeten Algorithmus substantiell eingebunden war (siehe auch Abschnitt 2.3).

#### **1.3.4 Quantitative Bewegungsmessungen mittels tragbarer Sensoren unter standardisierten versus nicht-standardisierten Bedingungen**

Um die Technologie der tragbaren Sensoren in verschiedenen Bereichen anwendbar zu machen, sollten die Sensoren leicht, kostengünstig und einfach zu bedienen sein und darüber hinaus eine sehr gute Auflösung garantieren, um auch feinste Unterschiede in Bewegungsabläufen mit einer hohen Sensibilität und Reliabilität zu erfassen.

Ein Vorteil der Bewegungsmessungen in der Klinik ist einerseits, dass die Tests standardisiert ablaufen und somit leichter vergleichbar sind, andererseits zeigten Toosizadeh *et al.* (2015), dass sich Probanden bei der Messung unter standardisierten Bedingungen zum Teil um eine bessere motorische Leistung bemühen, im Allgemeinen vorsichtiger agieren oder sich generell besonders motiviert bei der Durchführung der Testungen zeigen, was zu besseren und damit verfälschten Messergebnissen führen kann [49]. Auch wenn sich die Bewegungsmessung der IPS-Patienten in ihrem eigenen häuslichen Umfeld im Vergleich zu den standardisierten Tests in der Klinik als schwieriger und aufwändiger erweisen, so ließ sich dennoch darlegen, dass diese in Bezug auf das Bewegungsausmaß und die Geschwindigkeit von Drehbewegungen exakter waren, als die Bewegungsmessungen unter standardisierten Bedingungen [49]. Dies verdeutlicht zum einen, dass die Sensor-basierte Bewegungsmessungen im alltäglichen Umfeld der Patienten für die Verlaufsbeurteilung von Vorteil sind, zum anderen wird ersichtlich, wie wichtig

insbesondere die Beurteilung des Drehverhaltens als Teil der motorischen Beeinträchtigungen bei IPS-Patienten ist.

#### **1.4 Überblick zum aktuellen Forschungsstand, Fragestellung und Hypothesen**

Bisherige Studien bei IPS-Patienten deuteten darauf hin, dass sich Sensor-basierte Ganganalysen im klinischen Umfeld als sinnvoll und valide erweisen, um den therapeutischen Effekt objektiv zu ermitteln und eine Verlaufsbeurteilung der Erkrankung sowie Messungen zur Beurteilung von Rehabilitationseffekten vornehmen zu können [38][51]. Der Mehrnutzen dieser Messmethoden für therapeutische Entscheidungen und pharmakologische Interventionen muss im Detail noch deutlicher herausgearbeitet werden. Dahingehend ist es von großer Bedeutung, dass die Sensor-basierten Bewegungsmessungen nicht nur unter standardisierten Bedingungen stattfinden, sondern zusätzlich auf das Alltagsleben der Patienten ausgeweitet werden, um z.B. differenzierter über Alltags-relevante Wirkungsfluktuationen und Stürze Aufschluss zu erhalten. Um hierfür die aus den Bewegungsmessungen gewonnenen Daten im häuslichen Umfeld, im Speziellen auch die Erfassung von Drehbewegungen, präzise auswerten zu können, ist die Entwicklung und Validierung eines „Sensordaten-analysierenden“ Algorithmus unerlässlich.

In vorangegangenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sturzgefährdete IPS-Patienten, im Vergleich zu solchen ohne Stürze in der Anamnese, eine weniger rhythmische Gangart aufweisen. Dieses Resultat beruhte auf den Daten eines Bewegungssensors am unteren Rücken, welcher sowohl in anterior-posteriorer als auch in vertikaler Richtung arrhythmische Bewegungsmuster bei IPS-Patienten mit Stürzen detektierte [51].

Der derzeitige Forschungsstand hinsichtlich Sturzgefährdung bei IPS-Patienten lässt zudem annehmen, dass die Angst davor, erneut zu stürzen, die Patienten zu einem vorsichtigeren Gehen anhält. Allerdings zeigte eine Querschnittstudie aus dem Jahr 2007, dass die Gehgeschwindigkeit bei sturzgefährdeten IPS-

Patienten sich nicht signifikant von jener der nicht-Sturzgefährdeten unterscheidet [64].

Hausdorff *et al.* (2007) kamen zu der Einschätzung, dass eine erhöhte Schrittvariabilität (der nachfolgende Schritt unterscheidet sich vom vorherigen), Gangunsicherheit (vor allem posturale Instabilität und Stolpern) sowie Defizite in der dynamischen Gleichgewichtskontrolle bei sturzgefährdeten IPS-Patienten stärker ausgeprägt sind als bei IPS-Patienten, die kein erhöhtes Sturzrisiko aufzeigen [51][64]. Des Weiteren ist bekannt, dass die Gangvariabilität und -instabilität mit dem Schweregrad des IPS positiv korreliert.

Es gibt diverse Gründe, warum es bei IPS-Patienten gehäuft zu Stürzen kommen kann. Nach dem aktuellen Wissensstand kann beispielsweise die Einnahme von Antidepressiva (z.B. Benzodiazepine) oder die Parkinson-Therapie mittels tiefer Hirnstimulation das Sturzrisiko der Patienten signifikant erhöhen.

Außerdem kann das Auftreten von „Freezing of Gate“ oder Dyskinesien (beides bei etwa 50% aller IPS-Patienten vorhanden) ebenfalls Stürze hervorrufen und auch bei *dual-tasking*-Bedingungen während des Gehens ist die Sturzgefahr der Patienten signifikant größer als unter *single-task*-Voraussetzungen [44][64]. Zur Beurteilung von Drehbewegungen mit Bezug auf die Auswirkungen auf das Sturzrisiko der IPS-Patienten im häuslichen Umfeld liegen, unseres Wissens nach, noch keine Forschungsergebnisse vor.

Zudem ergeben sich in der gegenwärtigen Forschung immer mehr Hinweise, dass Sturzangst bei älteren Personen einer der wesentlichen Faktoren für zukünftige Stürze ist. Daher ist es sinnvoll, Bewegungsdaten nicht nur von IPS-Patienten mit beziehungsweise ohne Stürze in der Anamnese zu vergleichen, sondern auch die Sturzangst in die Untersuchung einzubeziehen. Eine aufschlussreiche Arbeit dazu stellt die prospektive Longitudinalstudie von Delbaere *et al.* (2010) dar. Die Autoren untersuchten an 500 Personen zwischen 70 und 90 Jahren, welchen Einfluss Sturzangst und eine positive Sturzangst auf die Wahrscheinlichkeit von zukünftigen Stürzen haben [65]. Ihren Ergebnissen zufolge ist Sturzangst eine wichtige Größe für das zukünftige Risiko erneut zu stürzen und mindestens gleich bedeutsam wie eine positive

Anamnese von Stürzen [65]. Delbaere und Kollegen legten dar, dass ältere Personen mit einem hohen physiologischen, aber einem geringen selbst wahrgenommenen Sturzrisiko (die „Stoischen“) – trotz ihrer Sturzgefährdung – von körperlichen Aktivitäten im Alltag und einer regen Teilnahme am gesellschaftlichen Leben berichteten. Demgegenüber ließen sich bei älteren Personen mit geringem physiologischen Sturzrisiko, aber einem hohen Wert des *The Falls Efficacy Scale International* (FES-I) Fragebogen (die „Ängstlichen“) eine verminderte Leistung bei koordinativen Gleichgewichtstests, eine geringere Lebensqualität und zum Teil depressive Symptome nachweisen [65]. Zusätzlich zeigte sich, dass 39% der „Ängstlichen“, trotz des geringeren physiologischen Sturzrisikos, innerhalb des nachfolgenden Untersuchungszeitraums von einem Jahr mehrfach stürzten und sich dabei zum Teil Verletzungen zuzogen. Das Sturzrisiko stieg demnach bei älteren Probanden mit einem hohen FES-I Wert signifikant an, verglichen mit denen, die geringere FES-I Werte aufzeigten ( $p = 0.001$ ) [65].

Die grundlegende Fragestellung der vorliegenden Arbeit lautet daher, ob signifikante Korrelationen zwischen den Gruppen IPS-Patienten mit Stürzen vs. ohne Stürze in der Anamnese bezüglich der Parameter des Drehverhaltens bestehen. Darüber hinaus gilt zu prüfen, welchen Einfluss Sturzangst auf die Drehbewegungen der IPS-Patienten hat. Die Hypothesen lauten daher wie folgt:

Hypothese 1: Das Drehverhalten von IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese unterscheidet sich signifikant von dem der IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese.

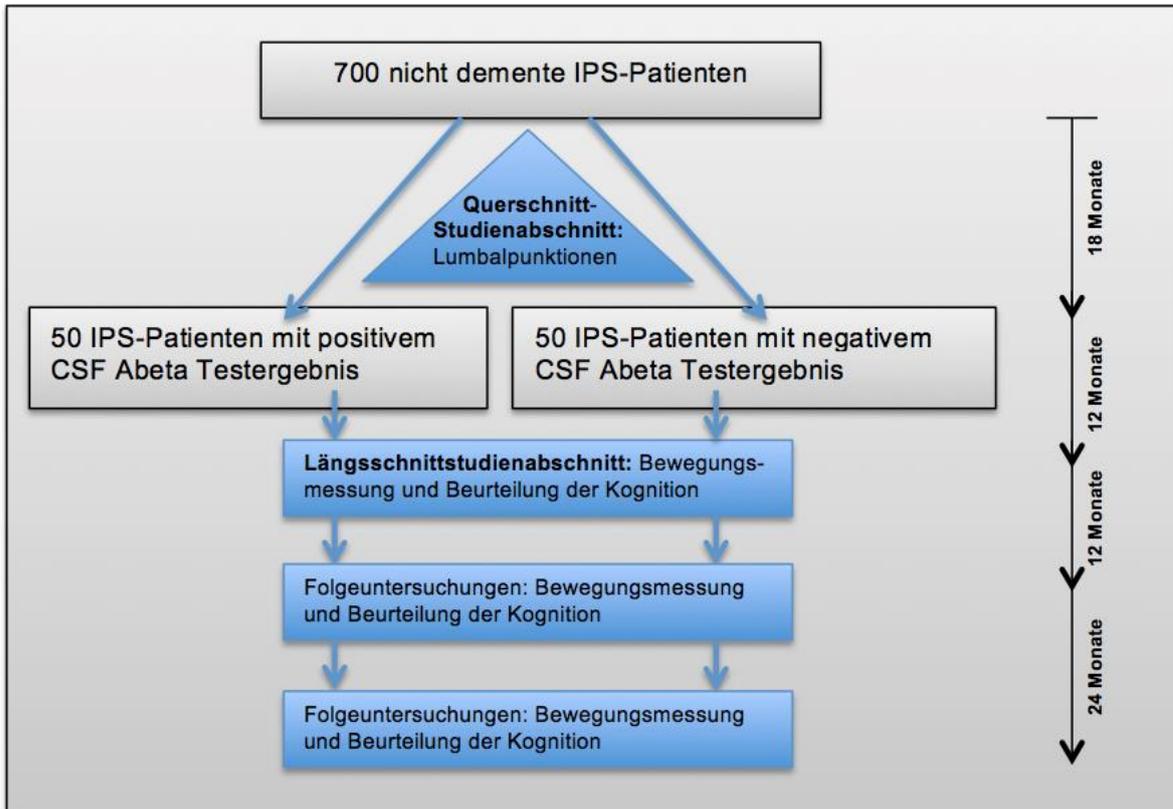
- a) unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*)
- b) unter nicht-standardisierten Bedingungen (*home assessment*).

Hypothese 2: IPS-Patienten mit großer Sturzangst drehen langsamer, als IPS-Patienten ohne Sturzangst, da sie vorsichtiger bei Drehbewegungen agieren um nicht zu stürzen.

- a) unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*)
- b) unter nicht-standardisierten Bedingungen (*home assessment*)

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign, Stichprobe und Gruppeneinteilung der ABC-PD-Studie



**Abbildung 2:** Schematischer, zeitlicher Ablauf und Gruppeneinteilung der ABC-PD-Studie

Die ABC-PD-Studie gliedert sich in einen Querschnittstudienanteil und einen prospektiven Longitudinalstudienanteil. Etwa 10% der 700 IPS-Patienten der Ausgangskohorte zeigten, in der mittels Lumbalpunktion gewonnenen Liquorprobe, Anzeichen auf das Vorliegen einer parenchymalen Abeta-Pathologie auf (positives Testergebnis). Aus dieser Gruppe werden derzeit 50 IPS-Patienten in die longitudinale Beobachtungsstudie aufgenommen, sofern sie die Einschlusskriterien der Studie erfüllen. Zusätzlich werden 50 IPS-Patienten mit negativem Abeta-Liquorbefund um die Teilnahme am Longitudinalstudienabschnitt gebeten. Ein niedriger CSF-Abeta-Wert wurde, anhand der Ergebnisse einer retrospektiven Metaanalyse, als kleiner 600 pg/ml definiert und somit als positives Testergebnis gewertet. Als negativen Befund legte man einen Abeta-Wert größer 600 pg/ml fest [66].

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren ein Alter zwischen 50 und 85 Jahren, eine Parkinson-Diagnose nach den Kriterien der *UK Parkinson's Disease Society (Brain Bank clinical diagnostic criteria)* [16] sowie eine schriftliche Einverständniserklärung.

Als Ausschlusskriterien hingegen galten andere neurodegenerative Erkrankungen, die den Probanden daran hindern könnten, mit den Untersuchenden zu kommunizieren, die Aufgabenstellungen der Testung auszuführen respektive den Probanden dazu verleiten könnten das Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben, ohne die Erfordernisse der Studie vollständig zu verstehen. Weitere Ausschlusskriterien waren die Diagnose einer Demenz (PDD), Hinweise für Abhängigkeitserkrankungen (Alkohol, Drogen, Medikamente, ausgenommen: Nikotin) und bestehende Kontraindikationen, die gegen die Durchführung von MRT-Untersuchungen sprachen.

#### **2.1.1.1 Retrospektive Erfassung von Stürzen**

Für jeden IPS-Patienten der Longitudinalstudie wurde dokumentiert, wie oft die Person in den vergangenen 6 Monaten, im vergangenen Jahr und in den vergangenen zwei Jahren gestürzt ist. Einleitend wurde den Patienten die Definition eines Sturzes vorgelesen. Anschließend erfolgte die Erfassung und Quantifizierung jedes vergangenen Sturzereignisses. Hierzu wurde der Patient befragt, ob er nach vorne, hinten oder seitlich gestürzt war und ob der Sturz aus dem Liegen, aus dem Stehen, aus dem Sitzen, während des Gehens, beim Aufstehen oder beim Hinsetzen, beim Losgehen (vom Stehen ins Gehen), durch Einwirkung von außen oder beim (Um-)Drehen erfolgt war. Zusätzlich wurde der genaue Sturzhergang und Sturzfolgen ausführlich erfragt und entsprechend notiert.

Anhand dieser Angaben war es möglich die 43 IPS-Patienten in die Untergruppen IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese vs. IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese einzuteilen, sodass eine vergleichende Analyse der Ergebnisse der (Dreh-)Bewegungsmessungen erfolgen konnte.

### **2.1.1.2 Erfassung der Sturzangst**

Um die Sturz-assoziierte Selbstwirksamkeit der Probanden zu erfassen, wurden die Probanden zu Beginn des Longitudinalstudienabschnittes gebeten, den Fragebogen *The Falls Efficacy Scale International* (FES-I) entsprechend ihrer Selbsteinschätzung auszufüllen. Dieser besteht aus 16 Abschnitten, welche die Befürchtungen des Patienten zu stürzen beim Ausführen unterschiedlicher Aktivitäten erfragen. Der Fragebogen beinhaltet beispielsweise, ob die Probanden Bedenken haben zu stürzen, wenn man eine Steigung hinauf-/hinuntergeht, ein Hausputz macht, ein Bad nimmt, oder auf unebenem Boden geht. Bei der Auswertung der vierstufigen Skala (keine Bedenken, einige Bedenken, ziemliche Bedenken, sehr großen Bedenken) werden anschließend jeweils pro Frage 1 bis 4 Punkte vergeben, sodass der Gesamtwert zwischen 16 und 64 variieren kann. Eine nachfolgende Kohorten-Einteilung entsprechend des FES-I Wertes jedes Probanden ermöglichte, zu untersuchen, ob Personen die große Angst vor dem Stürzen haben sich bezüglich ihres Drehverhaltens von Personen unterscheiden, die geringere Bedenken haben, zu stürzen.

### **2.1.2 Anamnestische Datenerhebung und klinische Untersuchung**

Die Ausgangsuntersuchung des Querschnittstudienabschnittes beinhaltete die Kontrolle dieser Ein- und Ausschlusskriterien, eine ausführliche neurologische Untersuchung mit abschließender Einschätzung des entsprechenden MDS-UPDRS Wertes, sowie eine Beurteilung des Schweregrades der vorliegenden Parkinson-Erkrankung anhand der Stadieneinteilung nach *Hoehn and Yahr*.

Die Studienteilnehmer wurden systematisch nach ihrem aktuellen Gesundheitszustand, ihrer Lebenssituation, ihrem Beruf, der Medikamenteneinnahme, bestehenden Vorerkrankungen, familiären Erkrankungen und vergangenen Operationen befragt.

Anschließend wurden die Vitalparameter überprüft und eine Blut-, sowie eine Liquorprobe entnommen. Im Zentrallabor des Tübinger Universitätsklinikums wurde die Standardanalyse (Bestimmung von Zellanzahl, Protein- und Glukosewerten) durchgeführt, und auch die Konzentrationen der neurodegenerativen Marker Abeta1-42, Gesamt-Tau und P-Tau erhoben..

Außerdem wurden neuropsychologische Testungen zur Merk- und Erinnerungsfähigkeit (RBANS) und zur Intelligenz (*Boston naming test* als Bestandteil des CERAD) durchgeführt und der *Mini Mental Status Examination* (MMSE) zur Überprüfung der kognitiven Fähigkeiten erhoben.

Der MMSE-Test gliedert sich in neun Aufgabenkomplexe. Es können sowohl Einschränkungen in Bezug auf die zeitliche und räumliche Orientierung als auch Merkfähigkeits- und Aufmerksamkeits-Defizite aufgezeigt werden. Des Weiteren werden Aufgaben zum Sprachverständnis, Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen bewertet. Die Auswertung erfolgt anhand einer Skala, die aufsteigend Werte von 0 bis 30 umfasst, wobei man für jeden bewältigten Aufgabenteil im MMSE-Test letztlich einen Punkt erhält. Das bedeutet, dass Ergebniswerte von insgesamt 20-26 Punkten für eine leichte Demenz sprechen, 10-19 Punkte auf eine mittelschwere Demenz schließen lassen und bei einem Testwert < 9 Punkte von dem Vorliegen einer schweren Demenz auszugehen ist [67][68].

Der Longitudinalstudienabschnitt begann, 18 Monate später, ebenfalls mit einer Ausgangsuntersuchung. Diese beinhaltete eine 45 minütige neuropsychologische Testphase (unter anderem erneute MMSE-Testung), gefolgt von quantitativen Bewegungsmessungen (etwa 20-30 Minuten in Anspruch nehmend) und zuletzt einer 30 minütigen semi-quantitativen Testung des Geruchssinns (UPSIT). Darüber hinaus wurde das Vorhandensein von Schmerzsymptomen, Schlafstörungen, Depressionen oder Beeinträchtigungen des vegetativen Nervensystems mittels Fragebögen erfasst und eine kraniale MRT-Untersuchung durchgeführt.

Ziel des Longitudinalabschnitts der ABC-PD-Studie ist es zu prüfen, ob ein stärkerer Rückgang kognitiver Funktionen bei Abeta positiv getesteten IPS-Patienten, innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 24 Monaten, im Vergleich zur Abeta negativen Kontrollkohorte, nachweisbar ist. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass sich die demographischen und klinischen Parameter der Abeta-positiven und Abeta-negativen IPS-Patienten nicht signifikant unterschieden haben (persönliche Rücksprache mit PD Dr. Liepelt). Es ist daher davon auszugehen, dass dieser Parameter keinen relevanten Einfluss auf die hier vorgestellten Daten hat. Die detaillierte Beziehung von

Abeta und Drehbewegungen bei IPS wird in einer separaten, aber inhaltlich verknüpften Doktorarbeit dargestellt (siehe auch „Erklärung zum Eigenanteil“, Seite 69).

Mit Hilfe der Sensor-basierten Bewegungsmessungen können aber auch potentielle Unterschiede im Hinblick auf klinisch-neurologische Funktionsparameter, wie beispielsweise motorische Veränderungen aufgezeigt werden. Diese Bewegungsmessungen waren, zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit, bereits bei 43 IPS-Patienten aus der Longitudinalstudien-Kohorte der ABC-PD-Studie unter standardisierten Bedingungen durchgeführt worden, was die Auswertung des *instrumented Timed-Up-and-Go-Tests* (iTUG) zur Beurteilung des Drehverhaltens ermöglichte.

Im folgenden Abschnitt soll es daher um den genauen Ablauf dieser Bewegungsmessungen in der Klinik mittels tragbarer Sensoren gehen, bevor die Datenerhebung im häuslichen Umfeld dargestellt wird.

## **2.2 Untersuchungsprotokoll der quantitativen Bewegungsmessung unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*)**

Die Bewegungsmessungen der ABC-PD-Studie wurden zunächst, unter standardisierten Bedingungen in der Klinik, mit acht Sensoren von MobilityLab®, durchgeführt [13]. Es handelt sich um ein einfach verwendbares und verlässliches System für die Quantifizierung von Gehen, Drehen und Gleichgewicht. Vor der Messung wurden die acht Sensoren, wie in 1.3.2 und 2.3 beschrieben, an unterschiedlichen Körperstellen des Probanden angebracht, sodass der Computer die Signale der Extremitäten und des Rumpfes differenziert voneinander empfangen konnte. Dies machte es möglich, gängige klinische Tests zur Erfassung von Drehbewegungen, wie zum Beispiel den *instrumented Timed-Up-and-Go-Test* (iTUG; ähnlich des TUG, Testverfahren nach Podsiadlo und Richardson, 1991), standardisiert durchzuführen und die Daten anschließend auszuwerten [13].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte somit die Evaluation des Drehverhaltens der IPS-Patienten, im Vergleich zu alters- und

geschlechtsnormierten Probanden der Kontrollgruppe vorgenommen werden. Der erste Teil der Bewegungsanalyse begann mit dem *instrumented Timed-Up-and-Go-Test* (iTUG): Der Proband saß, hinten angelehnt, auf einem 44 cm hohen Stuhl; die Füße im Abstand von 40 cm dem Boden aufliegend. Auf ein Startsignal des Untersuchers hin stand der Proband - ohne Zuhilfenahme der Arme - auf, ging in normalem Tempo bis zu einer roten Markierung (im Abstand von 7 Metern zum Stuhl), drehte sich dort um 180 Grad und ging zurück zum Stuhl, um sich erneut zu setzen. Die Zeitmessung von Beginn bis zum Ende des iTUG-Tests erfolgte mit Hilfe einer Stoppuhr. Die Übung wurde insgesamt zwei Mal durchgeführt: Während der erste Durchlauf mit dem linken Bein begonnen wurde und der Proband sich an der Markierung nach links drehte, erfolgte beim zweiten Durchgang der erste Schritt mit dem rechten Fuß und die Übung wurde entsprechend mit einer Rechtsdrehung fortgeführt.

Im Anschluss daran wurde der *instrumented Stand-and-Walk-Test* (iSAW) durchgeführt: Nach 30 Sekunden möglichst bewegungsarmen, aufrechten Stehens, wurde der Proband gebeten in normalem Gehtempo bis zu einer roten Markierung, im Abstand von 7 Metern zur Ausgangsposition, zu gehen, sich um 180 Grad zu drehen und dann zur Startposition zurückzukehren. Ähnlich wie beim iTUG-Test wurde der ersten Durchlauf mit dem linken Bein begonnen und an der Markierung entsprechend eine Linksdrehung vollzogen und die gleiche Übung anschließend mit der rechten Seite wiederholt. Beide Male wurde die Zeitdauer des Tests aufgezeichnet.

Bei der darauffolgenden Gleichgewichtstestung stand der Proband mit geschlossenen Augen für 30 Sekunden aufrecht mit den Füßen im Semitandemstand auf einer Schaumstoffmatte. Die gleiche Übung wurde anschließend mit offenen Augen wiederholt.

Im nächsten Test ging der Proband jeweils eine Minute auf flachem Untergrund über eine 20 Meter lange Distanz, zuerst in möglichst schnellem, danach in normalem Gehtempo. Im dritten und vierten Test-Durchlauf wurde dieselbe Übung unter verschiedenen *dual-tasking*-Bedingungen wiederholt.

Abschließend enthielt die Bewegungsmessung den *Five-Chair-Rise-Test* zur Erfassung des Bewegungsablaufs beim Übergang vom Sitzen zum Stehen und

umgekehrt, sowie einen erneuten iTUG-Test einmalig über Entfernung von drei Metern und einen Test zur Erfassung der funktionellen Reichweite. Bei Letzterem handelt es sich um einen, erstmals 1990 von Duncan *et al.* beschriebenen, klinischen Test zur Beurteilung des funktionsbezogenen Gleichgewichts in der Sagittalebene. Dieser Test wurde von der Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Dr. Maetzler für den instrumentierten Einsatz mit Sensoren weiterentwickelt [69]. Es wurde gemessen, über welche Distanz es einem Probanden möglich war, sich für 15 Sekunden bei ausgestreckten Armen nach vorne zu beugen, ohne dabei das Gleichgewicht zu verlieren. Der Abstand zwischen der Mittelfingerspitze im aufrechten Stand und nach der Vorneigung wurde dann mittels eines, an der Wand befestigten Maßbandes, gemessen. Der physiologische Normwert, für Personen über 70 Jahren, liegt bei einer Reichweite von mindestens 25 cm. Unterschritt die Messung diesen Wert, so konnte dieses Ergebnis Aufschluss über das Vorliegen eines erhöhten Sturzrisikos geben. Abschließend erfolgte noch eine anamnestische Befragung über das Vorliegen von Erkrankungen mit Auswirkungen auf die Beweglichkeit (z.B. Arthrose), über Stürze in den vergangenen zwei Jahren (einschließlich genauem Sturzhergang), sowie dem Auftreten von Gangunsicherheit. Zuletzt wurde noch ein Screening-Fragebogen zum Thema „Gebrechlichkeit“ ausgefüllt.

### **2.3 Ablauf der Sensor-basierten Bewegungsmessung unter nicht-standardisierten Bedingungen (*home assessment*)**

Für die Bewegungsmessungen unter nicht-standardisierten Bedingungen wurden die IPS-Patienten zum selbstständigen Umgang mit drei tragbaren Sensoren von SENSE-PARK™ angeleitet [60]: Die Sensoren wurden am Handgelenk und Schienbein der motorisch schwächeren Seite, sowie an der Hüfte angebracht und für zwei Wochen täglich getragen. Über Nacht wurden die Sensoren abgelegt um den Akku aufzuladen und die Daten auf einem Computer abzuspeichern. Während des Schlafens wurde stattdessen ein spezieller Nacht-Sensor am unteren Rücken getragen. Die Probanden wurden gebeten, täglich Protokoll über den zeitlichen Ablauf ihrer Tätigkeiten während

des Messungszeitraums zu führen und Auffälligkeiten im Hinblick auf motorische Veränderungen und Stürze stets zu notieren. Die Sensorsysteme sind nach dem Medizinproduktegesetz zertifiziert (Reha Watch®, Hasomed, Magdeburg).



**Abbildung 3:** Sensoren von SENSE-PARK™ für die Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld<sup>3</sup>

Zum Zeitpunkt der im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgten Datenerhebung waren bereits 66 Probanden in den Longitudinalstudienabschnitt der ABC-PD-Studie aufgenommen worden. 40 Probanden waren einverstanden gewesen über die Bewegungsmessungen unter standardisierten Bedingungen hinaus (*lab assessment*), für eine Zeitspanne von zwei Wochen die drei Sensoren mit nach Hause zu nehmen, um sie täglich in ihrem gewöhnlichen Umfeld am Körper zu tragen (*home assessment*). Während dieses Zeitraums führten sie fortwährend Tagebuch über ihre alltäglichen Tätigkeiten (Haushalts-/Büro-/Gartenarbeit, Auto/Fahrradfahren, schlafen, etc.), den Zeitpunkt ihrer Medikamenteneinnahme und das Auftreten von motorischen Veränderungen. In der vorliegenden Arbeit konnten diese Patienten-berichteten Daten aus Kapazitätsgründen nicht berücksichtigt werden. Die Auswertung der Daten wird in zukünftigen Arbeiten durchgeführt werden.

Die gewonnenen Messergebnisse wurden anschließend unter Verwendung des neu entwickelten Algorithmus ausgewertet (siehe nachfolgend).

## 2.4 Algorithmus-Entwicklung

Mithilfe der tragbaren Sensoren von SENSE-PARK™ konnten Bewegungsmessungen im Rahmen der ABC-PD-Studie auch unter nicht-

---

<sup>3</sup> Bildquelle: <http://www.sense-park.eu/index.php>

standardisierten Bedingungen in der alltäglichen, unbeobachteten Umgebung der IPS-Patienten durchgeführt werden. Um diese Sensor-Daten auswerten zu können gab es jedoch keinen passenden, validierten Algorithmus. Aus diesem Grund entwickelten Pham *et al.* [70] einen neuen Algorithmus, der auch für die quantitative Auswertung von Drehbewegungen unter nicht-standardisierten Bedingungen angewendet werden konnte. Diesen Algorithmus galt es im nächsten Schritt zu validieren. Der Begriff Validierung ist nach DIN EN ISO 8402 definiert als:

„Bestätigen aufgrund einer Untersuchung und durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die besonderen Forderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt worden sind.“<sup>4</sup>

Bei dem Prozess der Validierung handelt es sich demnach um ein formelles, dokumentiertes Bestätigen, dass die Ergebnisse der Auswertung der Bewegungsmessungen durch den neu entwickelten Algorithmus, eine sehr hohe Übereinstimmung mit den Beobachtungsdaten der Videoanalyse (Gold-Standard) aufweisen.

Die Videoaufnahmen zeigten die Testungen von 39 Probanden bei der Durchführung von alltagsnahen Tätigkeiten im klinischen Umfeld (*home like assessment*), wobei es sich bei 25 der 39 Probanden um IPS-Patienten handelte, während 14 Probanden (gesunde Personen der gleichen Altersgruppe) der Kontrollgruppe angehörten. Die Videoaufzeichnungen umfassten dabei sowohl die zu Beginn und am Ende jeder Testung durchgeführte neurologische Untersuchung des Probanden, als auch die Bewegungsmessungen mittels tragbarer Sensoren während der Durchführung alltagsnaher Aufgaben (*home like assessment*). Die Studie wie auch die generelle Struktur der Video- und Sensordatenaufzeichnungen von SENSE-PARK™ sind publiziert [71]. Die Untersuchung wird der Vollständigkeit halber hier kurz skizziert, auch wenn die praktische Durchführung der Studie bereits vor Beginn der vorliegenden Arbeit abgeschlossen wurde.

Bei den IPS-Patienten wurden die Messungen erst im „OFF-Zustand“, das heißt nach Absetzen der L-Dopa-Medikation über Nacht, durchgeführt. Anschließend

---

<sup>4</sup> ISO 8402, 1994 § 2.1

legten die Patienten sich für einen Zeitraum von 30 bis 40 Minuten auf eine Liege („Schlaf“) und nahmen danach ihre Medikamente ein, sodass die zweite, exakt dem Protokoll der ersten Messung folgende, Testung im „ON-Zustand“ erfolgen konnte. Bei den Kontrollprobanden hingegen wurde die Testung nur einmalig durchgeführt.

Innerhalb der Räumlichkeiten der CRONA Klinik Tübingen wurden die Probanden angeleitet, alltäglichen Aufgaben und Übungen zur Fingerfertigkeit (Brettspiel mit zylinderförmigen Holzklötzen) auszuführen. Die Aufgabenstellungen umfassten unter anderem das Bügeln eines Hemdes, das Anziehen und Zuknöpfen eines Kittels, Zähne putzen, Kaffee kochen, das Trinken aus einer Tasse und das Abzählen eines bestimmten Geldbetrages aus einem Portemonnaie. In jeder Messung wurde die gleiche zeitliche Abfolge der Tätigkeiten eingehalten.

#### **2.4.1 Evaluation der Drehbewegungen anhand der vorliegenden Videoaufzeichnungen**

Zur speziellen Erfassung der Drehbewegungen konnte dann im Anschluss an die Messungen, mit Hilfe der Videoaufzeichnungen jeweils der zeitliche Beginn, die Zeitdauer jeder Drehbewegung, die Anzahl der Schritte beim Drehen, der Drehwinkel und die Richtung der Drehung dokumentiert werden.

Eine Drehung wurde dabei wie folgt definiert: Eine Bewegung um die vertikale Achse des Probanden, die während des Stehens oder Gehens innerhalb von 0,1 bis 10 Sekunden und mit einem Drehwinkel von mindestens 45 Grad erfolgte. Der Zeitpunkt des Beginns sowie die Dauer der Drehung wurden in Sekunden genau angegeben. Die Schrittzahl während des Drehens wurde gezählt und exakt vom Gehen ohne Drehbewegung abgegrenzt. Dies erforderte zum Teil ein mehrfaches Studieren des Videomaterials. Bezüglich der Richtung der Drehbewegung wurde einerseits unterschieden, ob der Proband sich nach rechts oder links drehte und andererseits, ob die Schrittabfolge während des Drehens nach vorne, auf der Stelle oder nach hinten ausgerichtet war. Zusätzlich wurde die Art der Drehbewegung in Bezug auf das weitere Geschehen nach der Drehung beurteilt, zum Beispiel ob der Proband sich

drehte um sich auf einen Stuhl zu setzen, oder ob eine Kurve auf der Wegstecke der Grund für die Drehbewegung darstellte.

Darüber hinaus wurde das zeitliche Auftreten plötzlich auftretender Momente völliger Unbeweglichkeit („Freezing of Gate“), ebenso wie das von attackenweise auftretender, transienter Überbeweglichkeit einzelner Körperregionen (Dyskinesien) beschrieben.

Ergänzend dazu, wurden die Zeitdauer und Anzahl der Schritte beim Gehen und während der Durchführung der „alltäglichen Aufgaben“ (als sogenanntes „Shuffling“) festgehalten. Das Gehen beschränkte sich nicht nur auf flachem Untergrund, sondern auch Treppensteigen war Gegenstand der Untersuchung. Die Videoanalyse umfasste fernerhin die Registrierung des Zeitpunkts jedes Übergangs vom Sitzen zum Stehen, oder zum Gehen und umgekehrt. Im Falle, dass Probanden beim Aufstehen die Arme zur Hilfe nahmen, oder eine Gehhilfe verwendeten, wurden dies registriert.

Insgesamt umfassten die Videoaufnahmen aller Probanden gemeinsam eine Zeitdauer von 55 Stunden und 31 Minuten. Das Videomaterial wurde von zwei Beurteilern ausgewertet und anschließend von einer dritten Person auf deren Übereinstimmung geprüft.

Nach der Akquise aller Daten erfolgte der Vergleich mit den Ergebnissen der Auswertung der Bewegungsmessungen unter Verwendung des neu entwickelten Algorithmus. Mit Hilfe der Computersoftware JMP® 11.2.0 konnten die Resultate dieser Analyse schließlich mit denen der videogestützten Beurteilung derselben Bewegungsmessung hinsichtlich ihrer Übereinstimmung verglichen werden und somit die Sensitivität und Spezifität des neuen Algorithmus ermittelt werden.

#### **2.4.2 Quantitative Messung von Drehbewegungen bei IPS-Patienten**

Zur quantitativen Erfassung des Drehverhaltens eines Probanden sind folgende Parameter von Bedeutung:

- Zeitdauer der Drehbewegung [s]
- Anzahl der Schritte während der gesamten Drehbewegung

- Maximale Winkelgeschwindigkeit [Grad/s] während der Drehung zur Angabe der Drehachse und Schnelligkeit der Drehbewegung
- Mittelwert der Zeitdauer eines Schrittes [s], womit sich zusätzlich die mittlere Schrittlänge berechnen lässt
- Zeitdauer des letzten Schrittes vor Beginn der Drehbewegung [s]
- Maximale Winkelgeschwindigkeit [Grad/s], Zeitdauer [s] und Bewegungsumfang des Rumpfes [Grad] beim Übergang der Drehbewegung zum anschließenden Sitzen am Ende des iTUG-Tests (iTUG Drehung 2: Übergang vom Drehen zum Sitzen)

Es wurden nur Drehungen berücksichtigt, die innerhalb der Zeitdauer von 0,5 bis zehn Sekunden lagen und einen Drehwinkel von 70 Grad überschritten.

Die Zeitdauer einer Drehbewegung wurde als der Zeitabschnitt zwischen dem Anheben des die Drehung einleitenden Fußes bis zum Auftreten der Ferse beim letzten Schritt der Richtungsänderung um 180 Grad definiert.

Die maximale Winkelgeschwindigkeit, welche zu jedem Zeitpunkt auf Basis der Gyroskope detektiert wurde, gibt die schnellstmögliche Änderung des Winkels mit der Zeit um eine bestimmte Drehachse an und entspricht somit der maximalen Drehgeschwindigkeit.

## **2.5 Statistik**

### **2.5.1 Algorithmus Validierung**

Um den Grad der Übereinstimmung zwischen den beiden voneinander unabhängigen Beurteilungen der Videoaufzeichnungen zu berechnen wurde die Inter-Klassen-Korrelation (ICC) angewandt. Dabei konnte eine 100%ige Konkordanz der Goldstandard-Daten, als Grundlage zum Vergleich mit den Algorithmus-Daten, erreicht werden. Anschließend wurden die Sensitivität und Spezifität für alle Drehwinkel zwischen 45 und 110 Grad anhand der Daten von sechs willkürlich aus dem Pool der 39 SENSE-PARK-Probanden bemessen (siehe auch [70]). Die Sensitivität eines Testverfahrens gibt den Quotient aus richtig-positiven Ergebnissen und der Summe aus falsch-negativen und richtig-

positiven Ergebnissen an, wohingegen die Spezifität über den Quotienten aus richtig-negativen Ergebnissen und der Summe aus falsch-positiven und richtig-negativen Ergebnissen beschrieben wird. Dabei wurde ein falsch-negatives Ergebnis als solches bezeichnet, wenn eine Drehbewegung, über den Goldstandard der Videoanalyse beobachtet worden ist, innerhalb der Zeitdauer von einer halben bis zehn Sekunden lag, sowie einen Drehwinkel von 70 Grad überschritt und dennoch nicht korrekt vom Algorithmus aus den Bewegungsmessungs-Daten der tragbaren Sensoren abgeleitet werden konnte. Umgekehrt verhielt es sich bei falsch-positiven Ergebnissen.

Die besten Resultate (d.h. die geringste Anzahl an falsch-positiven und falsch-negativen Messergebnissen in Kombination mit möglichst geringer Rate an insgesamt ausgeschlossenen Drehungen) ergaben sich für einen Drehwinkel von 90 Grad, sodass dieser Winkel anschließend als Grenzwert für die Auswertung der Bewegungsmessungen der restlichen 33 Probanden aus der SENSE-PARK Kohorte verwendet werden konnte. Mit Hilfe von Bland-Altman-Diagrammen wurden im nächsten Schritt die Ergebnisse des Algorithmus mit denen des Goldstandards verglichen (siehe Tabelle 2).

### **2.5.2 ABC-PD-Studie**

Der Algorithmus für die Bestimmung von Drehbewegungen bei IPS-Patienten, wurde nach seiner Validierung dann für die Analyse der Drehungen von 40 ABC-PD Patienten verwendet. Für die Bestimmung der Drehbewegungsparameter im klinischen Umfeld wurden die Daten von MobilityLab® verwendet, welches einen bereits validierten Algorithmus [13][72] dafür verwendet. Die statistische Auswertung der gewonnenen Parameter wurde mit JMP® 11.2.0 durchgeführt. Die Signifikanztestung erfolgte mittels *Student's T-Test*. Ein p-Wert  $<0.05$  wurde als statistisch signifikant anerkannt. Die Bestimmung des Gesamt-p-Wertes erfolgte mittels ANOVA. Die Berechnung zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels post-hoc *Student's T-Test* mit Angaben von Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur ( $P < 0.05/4 = 0.0125$ ). Zusätzlich wurde der *Fishers Exact* Test verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische Validierung: Auswertung der Videoaufzeichnungen zu Bewegungsmessungen bei der Ausführung alltagsnaher Aufgaben im klinischen Umfeld (*home like assessment*)

Die protokollierte Schrittzahl beim Gehen und Drehen aller Probanden belief sich summarisch auf 47146 Schritte und es wurden 4403 Drehungen beobachtet.

Gleichzeitig wurden die Messungen der Bewegungssensoren mit Hilfe des neu entwickelten Algorithmus ausgewertet. Dies ermöglichte den Vergleich der Anzahl der Drehbewegungen der Videoanalyse mit den Ergebnissen des Algorithmus. Der neu entwickelte Algorithmus erreichte dabei im Vergleich zum Gold-Standard der Videoanalyse eine Sensitivität von 0.93, eine Spezifität von 0.89 und eine Genauigkeit von 0.91.

**Tabelle 2:** Validierung des Algorithmus für Drehbewegungen >90 Grad

Kohorte	Genauigkeit	Sensibilität	Spezifität	NPV	PPV	Vom	Von den	richtig- positiv	falsch- positiv	richtig- negativ	falsch- negativ
						Algorithmus detektierte Drehungen	Beurteilern detektierte Drehungen				
Gesamt	0.91	0.93	0.89	0.90	0.92	2393	2304	2150	243	1884	154
IPS ON-med.	0.83	0.92	0.78	0.74	0.93	681	652	602	79	609	50
IPS OFF-med.	0.92	0.94	0.89	0.92	0.93	934	905	843	91	688	62
Kontrollgruppe	0.92	0.94	0.89	0.91	0.93	778	747	705	73	587	42

NPV, *Negative Predictive Value*; PPV, *Positive Predictive Value*. Aus [70] und ins Deutsche übersetzt.

### **3.2 Evaluation von Drehbewegungen bei IPS-Patienten unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*)**

Das Ziel der Auswertung der Bewegungsmessungen von Probanden der ABC-PD-Studie unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*) war die Gegenüberstellung der verschiedenen Parameter des Drehverhaltens zwischen IPS-Patienten mit Stürzen und ohne Stürze in der Vergangenheit. Damit konnte überprüft werden, ob sich Unterschiede und Zusammenhänge zwischen dem Drehverhalten und der Sturzgefährdung im klinischen versus häuslichen Umfeld aufzeigen ließen.

Im nachfolgenden Abschnitt finden sich die demographischen und klinischen Vergleiche der relevanten Gruppen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern (Daten nicht gezeigt).

#### **3.2.1 Demographische und klinische Ausgangsdaten der Drehbewegungsmessungen von IPS-Patienten**

Die Sensor-basierten Bewegungsmessungen konnten bei 43 IPS-Patienten aus der Longitudinalstudien-Kohorte der ABC-PD-Studie unter standardisierten Bedingungen durchgeführt und die Daten des *instrumented Timed-Up-and-Go-Tests* (iTUG) anschließend statistisch ausgewertet werden. Für die vergleichende Analyse der Datensätze der Bewegungsmessungen wurden die Patienten ausgehend von den Angaben der Sturz-Anamnese der vergangenen zwei Jahre, in Untergruppen eingeteilt. Als IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese wurden Probanden klassifiziert, die mehr als zwei Mal im vergangenen Jahr gestürzt sind.

In den demographischen Daten fanden sich keine Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf Alter, Geschlecht und allgemein kognitives Funktionsniveau (MMSE). Auch bezüglich des Schweregrads der IPS-Erkrankung (gemessen mittels UDPRS) wiesen die beiden Untersuchungsgruppen keine signifikanten Differenzen auf.

**Tabelle 3:** Demographische Daten

	<b>IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese</b>	<b>IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese</b>	<b>p-Wert</b>
<b>N (weiblich)</b>	30 (8)	13 (4)	0.78
<b>Alter [Jahre]</b>	66 ± 9	67 ± 8	0.75
<b>UPDRS III (0-132)</b>	26 ± 12	27 ± 7	0.72
<b>H&amp;Y (1-5)</b>	2 ± 0.5	2 ± 0.7	0.71
<b>MMSE (0-30)</b>	28 ± 2	28 ± 2	0.51

Darstellung der Angaben mit Mittelwert ± Standardabweichung; N=43, M: Anzahl männlicher Probanden, F: Anzahl weiblicher Probanden. H&Y, Hoehn und Yahr Stadium; MMSE, Mini-Mental-State-Examination, UPDRS III, motorischer Teil der Unified Parkinson's Disease rating Scale.

### **3.2.2 Vergleichende Darstellung der Datensätze des Drehverhaltens von IPS-Patienten mit Stürzen und ohne Stürze in der Anamnese**

Bezüglich der Parameter des Drehverhaltens (Zeitdauer, Anzahl der Schritte während der Drehung, maximale Winkelgeschwindigkeit und Schrittdauer) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 4).

Dies trifft ebenfalls auf die Bewegungs-Parameter beim Übergang vom Drehen zum Sitzen (für die Parameter: maximale Winkelgeschwindigkeit, Zeitdauer und Bewegungsumfang des Rumpfes) zu.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der Drehbewegungsmessungen unter standardisierten Bedingungen

	<b>IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese</b>	<b>IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese</b>	<b>p-Wert</b>
<b>N (weiblich)</b>	30 (8)	13 (4)	0.78
<b>iTUG Drehung 1</b>			
<b>Zeitdauer der Drehbewegung [s]</b>	2.54 (0.64)	2.70 (0.97)	0.58
<b>Anzahl der Schritte während der Drehung</b>	5.53 (1.22)	5.92 (1.55)	0.43
<b>Maximale Winkelgeschwindigkeit [°/s]</b>	147 (33)	145 (36)	0.84
<b>Schrittdauer [s]</b>	0.59 (0.08)	0.57 (0.07)	0.38
<b>Schrittdauer des letzten Schrittes vor der Drehung [s]</b>	0.53 (0.05)	0.53 (0.08)	0.82
<b>iTUG Drehung 2:</b>			
<b>Maximale Winkelgeschwindigkeit [°/s]</b>	137 (40)	127 (31)	0.39
<b>Zeitdauer [s]</b>	4.47 (0.73)	5.05 (1.47)	0.19

Darstellung der Daten mit Mittelwert (Standardabweichung); Signifikanzniveau  $p < 0.05$ ; iTUG Drehung 2: Übergang vom Drehen zum Sitzen.

### 3.2.3 Zusammenhang zwischen Sturzangst, Stürzen und Drehverhalten

Entsprechend ihres FES-I Wertes und angelehnt an [65] wurden die 43 IPS-Patienten der bisherigen Kohorten (IPS-Patienten mit Stürzen vs. IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese) in vier Gruppen eingeteilt: IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese und ohne Sturzangst (die „Fitten“), IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese, aber mit Sturzangst (die „Ängstlichen“), IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese, aber ohne Sturzangst (die „Stoischen“) und IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese und mit Sturzangst (die „Realistischen“).

Bezüglich der Parameter des Drehverhaltens konnten in unserer Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den „ängstlichen“ und „stoischen“ IPS-Patienten nachgewiesen werden.

Jedoch ließen sich zwischen den „Fitten“ (IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese und ohne Sturzangst) und den „Realistischen“ (IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese und mit Sturzangst) signifikante Unterschiede

bezüglich der Zeitdauer der 2. Drehung des iTUG-Tests nachweisen ( $p < 0.002$ ), sowie in Bezug auf die mittlere Winkelgeschwindigkeit und die Winkelgeschwindigkeit in der Hälfte der 2. Drehung. Der MDS-UPDRS III war in der Gesamtgruppe signifikant unterschiedlich. Die signifikanten Unterschiede zeigten sich post-hoc zwischen den „Ängstlichen“ und den „Fitten“. Detaillierte Informationen finden sich In Tabelle 5.

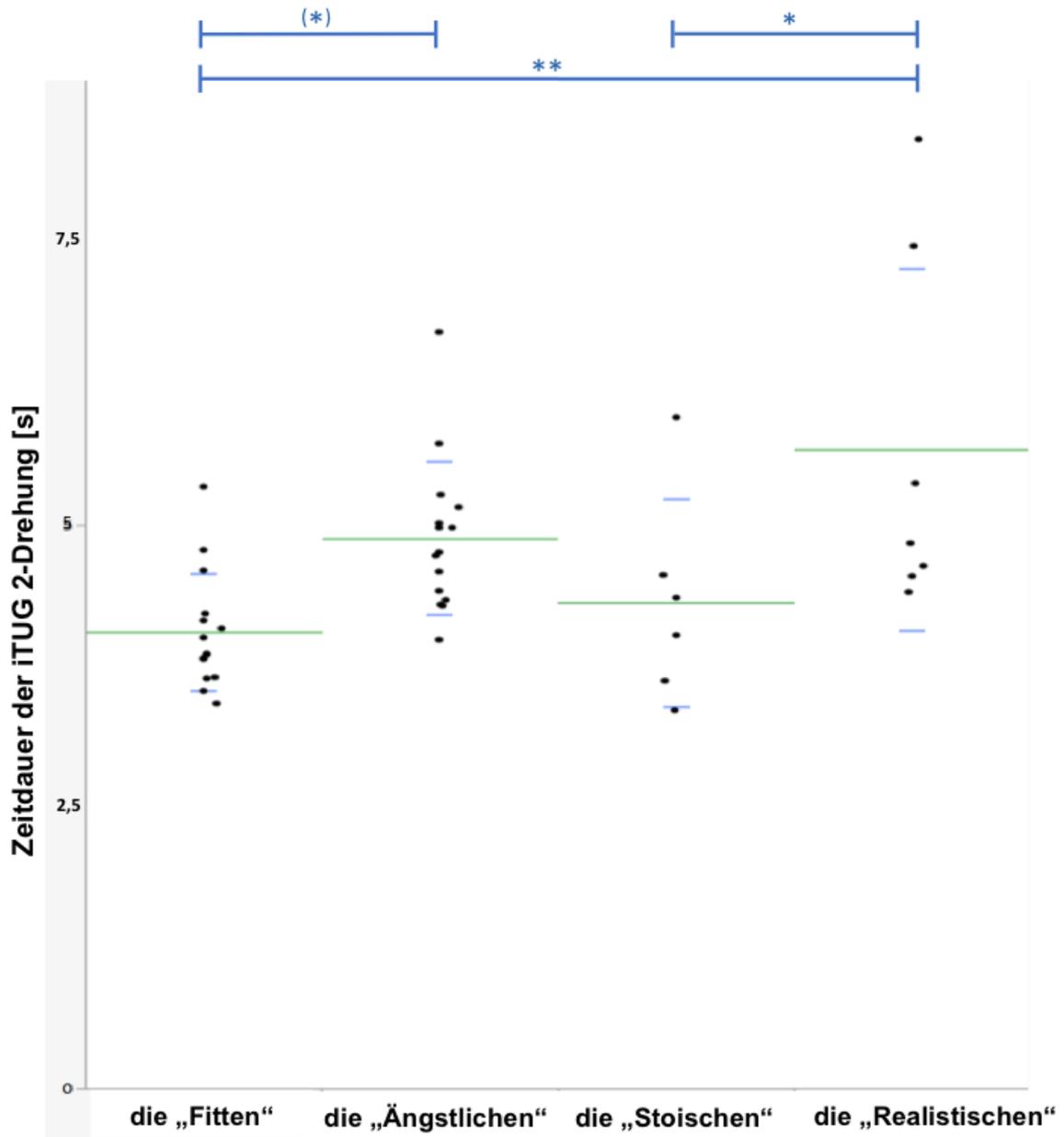
**Tabelle 5:** Demographische und klinische Daten der untersuchten 43 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) und quantitative *instrumented Timed-up-and-Go* (iTUG) Daten

	IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese ohne Sturzangst: die „Fitten“	IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese mit Sturzangst: die „Ängstlichen“	IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese ohne Sturzangst: die „Stoischen“	IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese mit Sturzangst: die „Realisten“	p-Wert	Gesamtkohorte
<b>N (weiblich)</b>	15 (4)	15 (4)	6 (2)	7 (2)	0.86	43 (12)
<b>Alter [Jahre]</b>	65±10	68±8	68±10	68±8	0.74	67±9
<b>UPDRS III (0-132)</b>	21±7	32±13*	25±8	30±7(*)	<b>0.02</b>	27±10
<b>H&amp;Y (1-5)</b>	1.9±0.5	2.0±0.4	1.8±0.4	1.9±0.9	0.87	1.9±0.5
<b>MMSE (0-30)</b>	28.0±1.8	27.8±1.5	28.7±1.8	28.0±2.2	0.79	28.0±1.7
<b>FES-I (0-64)</b>	16.4±0.5	23.3±5.7*	16.3±0.5‡	23.9±4.4(*)#	<b>0.0001</b>	20.0±5.2
<b>TUG Drehung 1</b>						
<b>Zeitdauer [s]</b>	2.37±0.58	2.71±0.66	2.29±0.64	3.06±1.11*	0.13	2.59±0.74
<b>Anzahl Schritte [N]</b>	5.33±1.23	5.73±1.22	5.67±1.37	6.14±1.77	0.61	5.65±1.33
<b>Schrittdauer [s]</b>	0.59±0.07	0.59±0.09	0.54±0.05	0.59±0.08	0.58	0.58±0.08
<b>Winkel der Drehung [°]</b>	184±7	178±9	181±3	175±11(*)	0.10	180±8
<b>mittlere Winkelgeschwindigkeit [°/s]</b>	82±19	71±14	77±18	66±18(*)	0.17	75±18
<b>max. Winkelgeschwindigkeit [°/s]</b>	156±34	139±30	164±26	129±37	0.14	147±33
<b>Winkelgeschwindigkeit zu Beginn der Drehung [°/s]</b>	31±21	22±13	20±13	28±12	0.43	26±16
<b>Winkelgeschwindigkeit in der Mitte der Drehung [°/s]</b>	124±34	121±35	144±30	101±41(#)	0.23	121±36
<b>Winkelgeschwindigkeit am Ende der Drehung [°/s]</b>	25±11	17±7(*)	20±8	24±10	0.17	22±10

	IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese ohne Sturzangst: die „Fitten“	IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese mit Sturzangst: die „Ängstlichen“	IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese ohne Sturzangst: die „Stoischen“	IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese mit Sturzangst: die „Realisten“	p-Wert	Gesamtkohorte
<b>TUG Drehung 2</b>						
Zeitdauer [s]	4.05±0.52	4.89±0.68 <sup>(*)</sup>	4.31±0.92	5.68±1.61 <sup>*#</sup>	<b>0.002</b>	4.64±1.03
Winkel der Drehung [°]	180±7	174±11 <sup>(*)</sup>	175±7	178±4	0.21	177±8
mittlere Winkelgeschwindigkeit [°/s]	73±17	61±14 <sup>(*)</sup>	75±19	52±12 <sup>*#</sup>	<b>0.01</b>	66±17
max. Winkelgeschwindigkeit [°/s]	147±33	128±45	149±20	109±27 <sup>(*)</sup>	0.09	134±37
Winkelgeschwindigkeit zu Beginn der Drehung [°/s]	27±18	21±12	22±9	21±12	0.69	24±14
Winkelgeschwindigkeit in der Mitte der Drehung [°/s]	117±34	93±30	101±48	70±25 <sup>*</sup>	<b>0.02</b>	99±36
Winkelgeschwindigkeit am Ende der Drehung [°/s]	8±3	9±4	13±5 <sup>(*)</sup>	7±4 <sup>(#)</sup>	0.14	9±4

Die Bezeichnung der Gruppen in Anführungszeichen in der ersten Zeile ist angelehnt an [61]. Die Bestimmung des Gesamt-P-Wertes erfolgte mittels ANOVA. Die Berechnung zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels post-hoc Student`s T Test mit Angaben von Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur ( $P < 0.05/4 = 0.0125$ ). Unkorrigiert signifikante Werte ( $P < 0.05$ ) sind in Klammern angegeben. \* gegen „Fitte“; ‡ gegen „Ängstliche“; # gegen „Stoische“. FES-I, The Falls Efficacy Scale International; H&Y, Hoehn & Yahr Stadium; MMSE, Mini-Mental-State-Examination; UPDRS III, motorischer Teil der Unified Parkinson`s Disease rating Scale.

Die Dauer der 2. Drehung ist in Abbildung 4 detailliert dargestellt, mit Berücksichtigung der post-hoc signifikanten Werte zwischen den Gruppen.



**Abbildung 4:** Unterschiedliche Zeitdauer der zweiten Drehbewegung beim *instrumented Timed-up-and-Go* Test der IPS-Patienten; post-hoc Student`s T Test: \* p=0.0005; \*\* p=0.009; (\*) p=0.032

Es wird ersichtlich, dass beim Vergleich von IPS-Patienten mit vs. ohne Sturzangst geringere p-Werte resultieren ( $p = 0.0005$ ) als bei der

Gegenüberstellung von IPS-Patienten mit Stürzen vs. ohne Stürze in der Anamnese ( $p = 0.56$ ).

### **3.3 Evaluation von Drehbewegungen bei IPS-Patienten unter nicht-standardisierten Bedingungen (*home assessment*): Ökologischer Effekt**

#### **3.3.1 Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld (*home assessment*)**

40 Probanden des Longitudinalstudienabschnitts der ABC-PD-Studie hatten sich bereit erklärt, für eine Zeitspanne von zwei Wochen drei Bewegungssensoren täglich in ihrem gewöhnlichen Umfeld am Körper zu tragen. Die gewonnenen Messergebnisse wurden anschließend, unter Verwendung des neu entwickelten und validierten Algorithmus, ausgewertet.

##### **3.3.1.1 Vergleichende Darstellung der Datensätze des Drehverhaltens von IPS-Patienten mit Stürzen und ohne Stürze in der Anamnese**

Anhand von Tabelle 6 wird ersichtlich, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen bezüglich der Parameter des Drehverhaltens (Anzahl der Drehungen pro Tag, Winkel der Drehbewegungen, mittlere Zeitdauer der Drehungen, mittlere und maximale Winkelgeschwindigkeit der Drehungen) unter nicht-standardisierten Bedingungen ergaben.

Der MDS-UPDRS III war in der Gesamtgruppe signifikant unterschiedlich. Post-hoc zeigte er sich signifikant unterschiedlich zwischen den „Ängstlichen“ und den „Fitten“.

**Tabelle 6:** Demographische Daten von 40 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) und Ergebnisse der Drehbewegungsmessungen unter nicht-standardisierten Bedingungen

	IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese ohne Sturzangst: die „Fitten“	IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese mit Sturzangst: die „Ängstlichen“	IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese ohne Sturzangst: die „Stoischen“	IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese mit Sturzangst: die „Realisten“	p-Wert	Gesamtkohorte
<b>N (weiblich)</b>	15 (2)	15 (5)	4 (1)	6 (3)	0.42	40 (11)
<b>Alter [Jahre]</b>	65±8	66±7	67±9	67±8	0.95	66±8
<b>UPDRS III (0-132)</b>	20±7	30±12*	22±5	27±4	<b>0.02</b>	25±10
<b>H&amp;Y (1-5)</b>	1.9±0.5	2.1±0.4	1.8±0.5	1.8±0.9	0.48	2.0±0.5
<b>MMSE (0-30)</b>	28.0±1.7	27.8±1.5	29.8±0.5‡	27.7±2.4	0.21	28.1±1.7
<b>FES-I (0-64)</b>	16.3±0.5	22.6±4.9*	16.3±0.5‡	26.8±8.3*‡#	<b>0.0001</b>	20.3±5.8
<b>Dauer der Bewegungsmessung [Tage]</b>	13±2	11±2	13±2	13±1	0.15	12±2
<b>mittlere Anzahl der Drehungen pro Tag</b>	988±395	1060±698	853±302	949±410	0.92	1012±499
<b>Winkel der Drehung [°]</b>	130±3	131±4	128±1	126±4	0.17	130±4
<b>Zeitdauer der Drehung [s]</b>	2.72±0.42	2.67±0.30	3.10±0.27	2.72±0.63	0.33	2.74±0.41
<b>mittlere Winkelgeschwindigkeit [°/s]</b>	79±13	82±8	70±10	84±17	0.28	80±12
<b>max. Winkelgeschwindigkeit [°/s]</b>	412±72	421±52	373±74	437±94	0.54	415±68
<b>Winkelgeschwindigkeit zu Beginn der Drehung [°/s]</b>	43±12	44±7	41±14	48±13	0.82	44±10
<b>Winkelgeschwindigkeit in der Mitte der Drehung [°/s]</b>	101±16	106±9	90±11	108±22	0.19	103±15
<b>Winkelgeschwindigkeit am Ende der Drehung [°/s]</b>	46±12	48±9	42±10	54±14	0.43	48±11

\* gegen „Fitte“; ‡ gegen „Ängstliche“; # gegen „Stoische“

## 4 Diskussion

Das idiopathische Parkinson-Syndrom, die häufigste neurodegenerativ bedingte Bewegungsstörung [1][2], ist charakterisiert durch das Vorliegen von Bradykinese und mindestens einem der weiteren Kardinalsymptome: Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität. Aktuelle Studien machen deutlich, dass Defizite bei der Durchführung von Drehbewegungen mehr als 50% aller IPS-Patienten beeinträchtigen, zum Beispiel indem sie die Sturzgefahr erhöhen, die Patienten an Alltagsaktivitäten hindern und damit die Lebensqualität reduzieren [33]. Die Tatsache, dass die Sturzrate pro Jahr bei IPS-Patienten mit bis zu 68% außerordentlich hoch ist [42], macht deutlich, wie wichtig verlässliche und etablierte Methoden wie die Bewegungsmessungen mittels tragbarer Sensoren sind, um den Krankheitsverlauf der Betroffenen beurteilen, Veränderungen beobachten, und gegebenenfalls präventive oder therapeutische Schritte einleiten zu können. Zudem gewährleisten die Sensoren eine hochpräzise Echtzeit-Positionserfassung, wodurch sich Wirkungsfluktuationen sowie Zeitpunkte erhöhter Sturzgefährdung aufzeigen lassen. In Zukunft könnte die Methodik überdies eingesetzt werden um eine objektive Erfassung therapeutischer Effekte zu erlauben.

Bisherige Studien haben gezeigt, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Drehbewegungen bei IPS-Patienten durch eine größere Zeitdauer und Schrittzahl, eine erhöhte Winkelgeschwindigkeit, sowie eine geringere dynamische Gleichgewichtskontrolle während des Drehens gekennzeichnet sind [31][32]. Außerdem besitzen Patienten mit IPS, im Gegensatz zu gesunden Personen, einen schmaleren Abstand der Füße (*Base of support*) während der Drehbewegung, wodurch ihre Körperstabilität zusätzlich vermindert wird [33][32]. Yang *et al.* (2016) zeigten darüber hinaus, dass die axiale Rotation von Kopf, Rumpf und Becken während des Drehens bei IPS-Patienten zeitgleich stattfindet und aufgrund des Rigors in der Summe reduziert ist [35]. Außerdem machten Yang und Kollegen deutlich, dass es bei IPS-Patienten, durch die verstärkte Ganginstabilität und aufgrund der hohen Schrittvariabilität zu einer Zunahme der Zeitdauer und Schrittzahl bei

Drehbewegungen kommt [35]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in einer Studie von El-Gohary *et al.* (2013), in welcher abgebildet wurde, dass IPS-Patienten im Gegensatz zu gesunden Personen kürzere Drehungen ausführen, die zudem durch geringere Drehwinkel und eine höhere Schrittzahl charakterisiert sind [31]. Elshehabi *et al.* (2016) zeigten darüber hinaus, dass IPS-Patienten nach Einnahme ihrer Parkinson-Medikation (das heißt im „ON-Zustand“) eine geringe Schrittdauer und eine größere Winkelgeschwindigkeit bei Drehbewegungen (im Gegensatz zum OFF-Zustand) aufweisen [39].

Die vorliegende Arbeit stellt die Validierung eines Algorithmus zur Auswertung von Drehbewegungsmessungen bei IPS-Patienten mittels tragbarer Sensoren im klinischen (*lab assessment*) und häuslichen Umfeld (*home assessment*) anhand eines bereits bestehenden Datensatzes vor, aus welchem die Promovendin wesentliche Teile der Auswertung des Goldstandards beisteuerte. Die Bearbeitung der Arbeitshypothesen erfolgte dann an einem Datensatz von einer aktuell laufenden Längsschnittstudie mit klinischen und zuhause erhobenen Sensordaten. Die Unterteilung der Kohorten erfolgte ausgehend von den retrospektiven Angaben der Sturz-Anamnese der IPS-Patienten mit Stürzen vs. ohne Stürze in der Anamnese. Ziel war es, das Drehverhalten dieser beiden Gruppen anhand des *instrumented Timed-Up-and-Go-Tests* vergleichend zu untersuchen und mögliche Zusammenhänge bezüglich eines erhöhten Sturzrisikos der Patienten zu evaluieren.

Die Hypothese 1 beinhaltete, dass sich das Drehverhalten von IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese signifikant von dem der IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese unterscheidet. Dies kann den Messergebnissen

- a) unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*) und
- b) unter nicht-standardisierten Bedingungen (*home assessment*).

zufolge widerlegt werden (siehe Tabellen 3-5).

Die Hypothese 2 besagte, dass IPS-Patienten mit großer Sturzangst (hoher FES-I Wert) sich langsamer drehen, als IPS-Patienten ohne Sturzangst, da sie vorsichtiger bei Drehbewegungen agieren. Diese Annahme ließ sich aufgrund der Messergebnisse

- a) unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*)

bestätigen (siehe Tabelle 4).

Allerdings konnten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten bei der Messung

b) unter nicht-standardisierten Bedingungen (*home assessment*) aufgezeigt werden (siehe Tabelle 5).

Diese Aspekte werden nun im Detail beleuchtet und diskutiert.

#### **4.1 Klinische Validierung: Auswertung der Videoaufzeichnungen zu Bewegungsmessungen bei der Ausführung alltagsnaher Aufgaben im klinischen Umfeld (*home like assessment*)**

Um einen Algorithmus für die Drehbewegungsmessungen zu validieren, ist eine symptombezogene Tagebuchführung der Patienten unerlässlich. Die Einschränkungen dabei liegen unter anderem in den Unterschieden wie verlässlich und sorgfältig diese Protokolle geführt wurden (kognitiv eingeschränkte Patienten können dabei beispielsweise Schwierigkeiten haben), in der Diskrepanz der „Datenfrequenz“ (Accelerometermessung mit etwa 100 Messimpulsen/s vs. Patiententagebuch mit stündlichem Eintrag) und in der Subjektivität der Notizen der Patienten.

Im Allgemeinen liefern tragbare Sensoren mittels multivarianter Zeitreihenanalyse Daten, welche die physische Aktivität und das motorische Verhalten der verschiedenen Körperregionen des Probanden wiedergeben, sodass eine akkurate Echtzeit-Evaluation der Symptomatik auch im unbeobachteten, häuslichen Umfeld möglich ist. Zudem zeigte sich, dass das Tragen der Sensoren mit einer überraschend hohen Compliance der Probanden einhergeht [60][61][62][63]. Eine Herausforderung an die beschriebene Methodik der Bewegungsmessungen mittels tragbarer Sensoren besteht allenfalls darin, dass die große Datenmenge jeder Messung ein spezifisches Herausfiltern des relevanten Informationsgehaltes erfordert. Für diese Interpretation der Daten ist ein valider Algorithmus unerlässlich. Mit einer, im Vergleich mit dem Goldstandard der Videoanalyse bemessenen, Sensitivität von 0.93, Spezifität von 0.89 und einer Genauigkeit von 0.91 stellt der neu entwickelte Algorithmus die Grundlage für eine sehr zuverlässige Detektion von Drehbewegungen bei

IPS-Patienten, sowohl unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*), als auch im häuslichen Umfeld (*home assessment*) dar. Ein wesentlicher Teil der praktischen Arbeit dieser Doktorarbeit beschäftigte sich mit der Erhebung des Goldstandards durch die „Off-line“-Beurteilung von Patientenvideos. Die Vorteile der Methode bestehen dabei aus Sicht der Verfasserin in folgenden Punkten: Einerseits gewährleistet die verblindete Auswertung der Videoaufnahmen durch zwei voneinander unabhängigen Beurteiler einen hohen Grad an Reliabilität. Durch mehrfaches Ansehen bestimmter Videosequenzen können diese darüber hinaus präzise und detailliert beurteilt werden. Ferner können motorische Auffälligkeiten (wie z.B. Dyskinesien) in die Evaluation einbezogen werden.

Die Methode hat allerdings auch Nachteile, wie beispielsweise dass letztendlich eine gewisse Subjektivität nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem könnte die Anwendung der Methode durch die Qualität des Filmmaterials beeinträchtigt, oder durch eine hohe Geschwindigkeit der Bewegungen im Video erschwert werden. Dementsprechend kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die nicht 100%ige Übereinstimmung des Goldstandards mit den Sensorergebnissen zumindest teilweise dadurch bedingt ist, dass die Sensor-basierte Auswertung Bewegungen erkennt, die der menschlichen Beurteilung entgehen. Eine ähnliche Argumentationskette verfolgte auch eine kürzlich erschienene Arbeit, welche einen ähnlichen wie hier bestehenden Validierungsansatz für die pathologische Bewegung „Freezing of Gate“ vorstellt [73]. Wie aber bereits oben erwähnt, stellt das Ergebnis der hier vorgestellten Validierungsarbeit ein ausgesprochen vielversprechendes Resultat vor. Dies wird auch bei der Betrachtung der bereits vorliegenden Algorithmen für Drehbewegungen bei IPS klar. Bisherige Algorithmen, die zur Auswertung von Drehbewegungen unter nicht-standardisierten Bedingungen über einen tragbaren Sensor am unteren Rücken der Patienten entwickelt wurden, gewährleisteten eine nur für den wissenschaftlichen Gebrauch nutzvollen Sensitivität von 0.76, sowie eine Spezifität von 0.65 [31].

Im folgenden Abschnitt soll auf die Beeinträchtigungen des Drehverhaltens von IPS-Patienten näher eingegangen und deren Auswirkungen auf die Sturzgefährdung der Patienten diskutiert werden.

## **4.2 Evaluation von Drehbewegungen bei IPS-Patienten unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*)**

Dreiundvierzig IPS-Patienten aus der Longitudinalstudien-Kohorte der ABC-PD-Studie wurden, ausgehend von den Angaben der Sturz-Anamnese der vergangenen zwei Jahre, den Untergruppen (nicht-gestürzt vs. gestürzt) zugeteilt.

### **Hypothese 1: Stürze spiegeln unterschiedliche Drehparameter bei IPS wieder**

Bei der vergleichenden Analyse der Ergebnisse der Sensor-basierten Messungen der 180 Grad Drehungen im iTUG-Test zur Beurteilung des Drehverhaltens der IPS-Patienten im klinischen Umfeld ging hervor, dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Zeitdauer der Drehbewegungen bei IPS-Patienten ohne Stürze im Vergleich zu IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese ergibt. Dieser Befund geht überdies mit einer ähnlichen Drehbeziehungsweise Winkelgeschwindigkeit beider Kohorten einher.

Im Gegensatz dazu zeigten mehrere Studien, dass in der Vergangenheit gestürzte IPS-Patienten im Vergleich zu IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese mehr Zeit benötigen, um eine 180 Grad Drehung beim iTUG-Test [74] oder beim *Step/Quick-Turn-Test* (SQT) [33] auszuführen.

Auch bei der Gegenüberstellung des Drehverhaltens von IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese vs. mit Stürzen bezüglich der Anzahl der Schritte und der Schrittdauer während der Drehung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Dieses Resultat legt die Annahme nahe, dass solche Drehbewegungen, wie sie in der vorliegenden Arbeit unter standardisierten Bedingungen erfasst wurden, keinen häufigen Grund darstellen warum IPS-Patienten stürzen. Dies widerspricht der Arbeitshypothese und wirft die Frage auf, durch welche Ursachen die Stürze stattdessen hervorgerufen werden. Bei der körperlichen Untersuchung zu Beginn der ABC-PD Studie wurden die 43 IPS-Patienten bezüglich des Schweregrades ihrer Parkinson-Erkrankung im Mittel einem geringen Stadium nach *Hoehn* und *Yahr* zugeordnet und sie erlangten zudem

einen durchschnittlich geringen Wert beim MDS-UPDRS III, was ebenfalls auf einen geringen Ausprägungsgrad ihrer IPS-Erkrankung hindeutet. Einige motorische Beeinträchtigungen, wie zum Beispiel „Freezing of Gate“, treten allerdings erst im fortgeschrittenem Krankheitsstadium des IPS auf [75]. Möglicherweise könnte daher die Kombination aus Drehbewegungsdefiziten und „Freezing of Gate“ im Verlauf der IPS-Erkrankung Anhaltspunkte für das Auftreten von Stürzen liefern. Dieser Erklärungsansatz wird durch die Tatsache bestärkt, dass nur vier der 43 IPS-Patienten über das tägliche Auftreten einer „Freezing of Gate“-Symptomatik berichteten. Außerdem wird diese Hypothese durch eine Studie von Duncan *et al.* (2015) gestützt, in der eine deutliche Korrelation von Sturzgefährdung und Schweregrad des IPS beschrieben wurde [76]. Mactier *et al.* (2014) deuteten zudem auf einen Zusammenhang zwischen der Sturzhäufigkeit, beziehungsweise der zeitlichen Frequenz der bisher aufgetretenen Stürze und der Krankheitsschwere des IPS hin [77].

### **Hypothese 2: Sturzangst beeinflusst das Drehverhalten von IPS-Patienten**

Ferner wurden die Beeinträchtigungen der IPS-Patienten bei Drehbewegungen im Hinblick auf deren Sturzgefährdung untersucht, um der Frage nachzugehen, inwiefern sich die Angst zu stürzen auf das Drehverhalten der IPS-Patienten auswirkt. Hierfür fand zunächst eine Gruppeneinteilung entsprechend des FES-I Wertes der 43 IPS-Patienten statt. Delbaere *et al.* untersuchten 2010 in einer prospektiven Longitudinalstudie an älteren Personen den Einfluss von Sturzangst und positiver Sturzanamnese auf die Wahrscheinlichkeit von zukünftigen Stürzen [65]. Ihren Ergebnissen zufolge ist Sturzangst eine wichtige Größe für das zukünftige Risiko erneut zu stürzen, denn es konnte gezeigt werden, dass bei älteren Personen ein hoher FES-I Wert mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergeht, da 39% der „Ängstlichen“ (ältere Personen mit geringem physiologischen Sturzrisiko, aber großer Sturzangst) innerhalb des Untersuchungszeitraums von einem Jahr mehr als einmal stürzten [65].

In unserer Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter des Drehverhaltens zwischen den „ängstlichen“ und „stoischen“ IPS-Patienten nachgewiesen werden. Jedoch ließen sich zwischen den „fitten“ und

den „realistischen“ IPS-Patienten signifikante Unterschiede bezüglich der Zeitdauer der 180 Grad Drehung am Ende des iTUG-Tests nachweisen. Dieser Zusammenhang weist darauf hin, dass Patienten die in der Vergangenheit mehrfach gestürzt sind, vor allem Drehbewegungen, die mit dem anschließenden Übergang zum Sitzen assoziiert sind, langsamer ausführen, als Patienten, die bislang nicht gestürzt sind und auch weniger Angst haben zu stürzen. Dies könnte hinweisend darauf sein, dass die „Realistischen“ sich ihrer Sturzgefährdung deutlicher bewusst sind und daher vorsichtiger agieren als jene, die ein geringeres Risiko zu stürzen aufweisen.

Des Weiteren zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den „Fitten“ und den „Realistischen“ in Bezug auf die mittlere Winkelgeschwindigkeit und die Winkelgeschwindigkeit zur Hälfte der 180 Grad Drehung am Ende des iTUG-Tests. Dies könnte zum einen darin begründet sein, dass die Sturzangst die Betroffenen darin hindert, eine entsprechend hohe Drehgeschwindigkeit auszuführen, um die Bewegung besser kontrollieren zu können. Darüber hinaus gilt es zu prüfen, ob es bei den „realistischen“ IPS-Patienten aufgrund der geringen mittleren Winkelgeschwindigkeit bei der Durchführung von Drehbewegungen zu einer erhöhten Sturzgefährdung kommt. Bislang ist nicht nachgewiesen, dass eine geringe Winkelgeschwindigkeit bei Drehbewegungen von IPS-Patienten zu einem erhöhten Sturzrisiko führt. Tmaura *et al.* (2013) haben gezeigt, dass der *Timed-Up-and-Go*-Test geeignet ist, um das Sturzrisiko älterer Personen zu evaluieren, wobei sich die Winkelgeschwindigkeit für beide Drehungen mit Hilfe der tragbaren Sensoren zuverlässig bestimmen lässt [78]. Im Zuge weiterer Forschungen könnte daher mittels tragbaren Sensorsystemen und mit Hilfe des iTUG erhoben werden, welchen Einfluss die Winkelgeschwindigkeit auf die Sturzgefährdung der IPS-Patienten hat. Zudem wäre es wichtig der Frage nachzugehen, ob IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese (und mit Sturzangst) in ihrem häuslichen Umfeld die körperliche Leistungsfähigkeit besitzen um sich, falls die Situation es erfordert, mit einer höheren Winkelgeschwindigkeit zu drehen, um auf diese Weise weitere Stürze zu vermeiden.

Darüber hinaus fällt auf, dass die Zeitdauer der Drehbewegungen bei der

Gruppe der „Ängstlichen“ höher ist als die der „Stoischen“. Ein Grund dafür könnte sein, dass die „Ängstlichen“ aufgrund ihrer Sturzangst Schwierigkeiten bei der Durchführung von koordinativ anspruchsvollen, motorischen Aufgabenstellungen, wie dem Drehen, haben. Dafür spricht, dass in der Longitudinalstudie von Delbaere *et al.* (2010) die Gruppe der „Ängstlichen“ schlechtere Leistungen bei koordinativen Gleichgewichtstestungen erbrachten, als Probanden mit geringeren FES-I Werten [65]. Die Relevanz dieses Befundes ist als hoch einzuschätzen: Die Gruppe der Ängstlichen hatte, trotz des geringeren physiologischen Sturzrisikos, im Vergleich zu den Stoischen ein auffallen hohes Risiko, in Zukunft zu stürzen (39% der „Ängstlichen“ stürzten im Folgejahr). Von den ältere Personen ohne Sturzangst, aber mit hohem physiologischen Sturzrisiko (die „Stoischen“), stürzten dagegen nur 34% in derselben Zeitspanne. Es erscheint demzufolge offensichtlich, dass Sturzangst per se ein ausgeprägter Risikofaktor für zukünftige Stürze ist, was allerdings in der Gruppe der IPS-Patienten noch im Detail untersucht werden sollte. Unsere Daten weisen darauf hin, dass die Beobachtung von Delbaere *et al.* in Nicht-IPS-Älteren auch für IPS-Patienten relevant sind, das heißt die Sturzangst könnte folglich als ein unabhängiger Risikofaktor für zukünftige Stürze angesehen werden (vergleiche Abbildung 4).

Gegen diese Annahme spricht folgende Erhebung: Maki *et al.* (1991) untersuchten in einer Querschnittsstudie die Auswirkung von Sturzangst auf die posturale Kontrolle und das Gleichgewicht von älteren Personen. Dabei konnte nicht festgestellt werden, dass Sturzangst eine ausschlaggebende Ursache für die Beeinträchtigung des Gleichgewichts ist [79]. Die Arbeiten unterscheiden sich darin, dass in der Studie von Maki *et al.* alle Probanden zum gleichen Zeitpunkt untersucht worden waren und die Gruppe strikt nach Sturzanamnese und Sturzangst getrennt, sodass im Gegensatz zur Studie von Delbaere *et al.* die Untergruppe „Ängstliche“ (ältere Personen mit geringem physiologischen Sturzrisiko, aber großer Sturzangst) nicht gesondert betrachtet werden konnte.

Eine weitere Ursache dafür, dass IPS-Patienten mit Sturzangst sich langsamer drehen als IPS-Patienten ohne Sturzangst könnte der Einfluss des Angstgefühls (eine Art psycho-emotionale Hemmung) auf die Motorik sein. Silva de Souza *et*

*al.* (2015) veranschaulichten, dass die Aktivierbarkeit von Reflexen in Muskelspindeln (erhöhte  $\gamma$ -Aktivität) durch Angst moduliert werden kann [80]. Diese Modulation in den Muskelspindeln verändert demnach die Qualität einer Bewegung aufgrund von myostatischen Reflexen der Muskulatur. Diese Tatsache unterstützt die Hypothese, dass IPS-Patienten aufgrund ihrer Sturzangst in ihren Bewegungsabläufen beeinträchtigt sein können. Den Ergebnissen von Delbaere *et al.* zufolge, ist die Angst davor zu stürzen, zudem eine wichtige psychologische Größe, die einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität älterer Personen zwischen 70 und 90 Jahren hat [65]. Daher liegt nahe, dass besonders für die Gruppe der „Ängstlichen“ die Erfassung der aktuellen Lebensqualität von großer Bedeutung wäre, um gegebenenfalls die Sturzangst der Betroffenen mittels gezieltem körperlichen Training reduzieren und damit der Einschränkung der Lebensqualität entgegenwirken zu können [65]. Ferner wiesen Delbaere *et al.* (2010) darauf hin, dass zur Reduktion der Sturzangst körperliche Aktivität und eine Verminderung der Dosis von Psychopharmaka eine große Rolle bei der Sturzprävention spielen können [65]. Van Lummel *et al.* legten dar, dass es bei der Verlaufsbeurteilung älterer Personen zu beachten gilt, dass motorische Fortschritte (z.B. bei Drehbewegungen), die unter standardisierten Bedingungen („physical performance“) gemessen werden, nicht zugleich aussagen, dass sich auch das Drehverhalten unter nicht-standardisierten Bedingungen („physical activity“) verbessert hat [81]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der Bewegungsmessungen im unbeobachteten Umfeld der IPS-Patienten, um nicht nur die Kapazität, sondern auch die Funktionalität der Drehbewegungen zu prüfen.

#### **4.3 Evaluation von Drehbewegungen bei IPS-Patienten unter nicht-standardisierten Bedingungen (*home assessment*): Ökologischer Effekt**

Vierzig IPS-Patienten aus der Longitudinalstudien-Kohorte der ABC-PD-Studie wurden in die Untergruppen (nicht-gestürzt vs. gestürzt und mit vs. ohne Sturzangst) in 4 Kohorten unterteilt. Unter nicht-standardisierten Bedingungen

wurden ihre Drehbewegungen innerhalb einer Zeitspanne von zwei Wochen mittels tragbarer Sensoren gemessen. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Drehverhaltens der Kohorten aufgezeigt werden.

### **Hypothese 1: Stürze spiegeln unterschiedliche Drehparameter bei IPS wieder**

Es lässt sich vermuten, dass IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese unter nicht-standardisierten Bedingungen („physical activity“) nigrostriatale Dysfunktionen durch Rekrutierung zusätzlicher motorischer Kortexareale stärker kompensieren als unter standardisierten Bedingungen („physical performance“). Dafür sprechen zum einen die Ergebnisse von van Nuenen *et al.* (2012) in denen deutlich wird, dass IPS-Patienten, im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden, eine kompensatorisch erhöhte Aktivität der rostralen Anteile des supplementär-motorischen Kortex und der dorsalen prämotorischen Rindfelder aufweisen [82]. Aufgrund der dopaminerg-bedingten Defizite der Basalganglienschleife ist eine höhere Cortex-Aktivierung bei IPS-Patienten erforderlich, um dieselbe Leistungsfähigkeit bei (Dreh-)Bewegungen zu erbringen, wie gesunde Probanden. Dies kann erklären, warum die Ergebnisse unter Alltagsbedingungen nicht signifikant unterschiedlich, aber unter mehr fordernden Bedingungen wie in der Klinik signifikant sind. Bei der Testung unter standardisierten Bedingungen stehen die IPS-Patienten vermutlich stärker unter Druck, als bei den unbeobachteten Bewegungsmessungen in ihrem alltäglichen, häuslichen Umfeld. Dies könnte ausschlaggebend dafür sein, dass sie die oben beschriebenen Basalganglien-Defizite nicht mehr ausreichend kompensieren können, sodass die motorischen Beeinträchtigungen bei der Ausführung von Drehbewegungen sichtbar werden.

Bezard *et al.* (2003) beschrieb bereits für die Prodromalphase des IPS drei jener Kompensationsstrategien: Zunächst kommt es zur vermehrten Dopaminsynthese bei gleichzeitiger Verminderung der Anzahl der Dopamintransporter, dann zu einer Aktivitätssteigerung des medialen Globus pallidus und schließlich zu Veränderungen in der cerebello-thalamo-corticalen Neuronenschleife [83]. Maetzler *et al.* (2012) wiesen überdies darauf hin, dass IPS-Patienten, die sich dem Auftreten von Gleichgewichtsdefiziten bewusst sind,

möglicherweise über ein sensibilisiertes „Gleichgewichts-Kontrollsystem“ verfügen, welches stetig Kompensationsmechanismen entwickelt, um der posturalen Instabilität entgegenzuwirken [14]. Auch diese Tatsache könnte im direktem Zusammenhang mit der reduzierten Drehgeschwindigkeit und der erhöhten Drehdauer bei den „Realistischen“ (im Vergleich zu den „Fitten“) stehen, die nur unter standardisierten Bedingungen, nicht aber im häuslichen Umfeld nachgewiesen werden können.

Dagegen spricht, dass Mancini *et al.* (2016) in einer Longitudinalstudie zeigten, dass ältere Personen, die mehr als einmal in den vergangenen 12 Monaten gestürzt sind, eine signifikant längere mittlere Drehdauer unter nicht-standardisierten Bedingungen aufweisen, als ältere Personen ohne Stürze in der Anamnese [84]. Zudem vermerkten Mancini *et al.* signifikante Unterschiede bezüglich der maximalen Winkelgeschwindigkeit bei Drehungen zwischen älteren Personen mit Stürzen in der Anamnese (geringe Messwerte) und älteren Personen ohne Stürze in der Anamnese [84]. Die Studie unterscheidet sich allerdings von den Messungen der vorliegenden Arbeit darin, dass ältere Personen ohne IPS-Erkrankung untersucht wurden.

Die Daten der vorliegenden Arbeit können die nun folgende Hypothese zwar nicht konkret belegen, aber aufgrund der oben genannten Erkenntnisse aus bildgebenden Studien erscheint es durchaus möglich, dass IPS-Patienten mit Stürzen in der Vergangenheit auf ähnliche Weise Schwierigkeiten bei Drehbewegungen im Alltag (das heißt unter nicht-standardisierten Bedingungen) kompensatorisch entgegenwirken, sodass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mehr aufgezeigt werden können.

Zusätzlich könnte die Tatsache, dass unter nicht-standardisierten Bedingungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten abgebildet werden konnten, darin begründet sein, dass sich die Anzahl der Drehbewegungen des gesamten Messungszeitraums von zwei Wochen auf eine so große Zahl beläuft, dass motorische Veränderungen während einzelner Drehbewegungen aufgrund der Überlagerung der Vielzahl von verschiedensten Drehungen, die im Alltag durchgeführt werden und über die verschiedenen Tage möglicherweise –auch aufgrund von verschiedenen Aktivitäten– stark variieren, nicht mehr evident sind.

## **Hypothese 2: Sturzangst beeinflusst das Drehverhalten von IPS-Patienten**

An dieser Stelle lässt sich nochmals vermerken, dass sich – anders als unter den verschärften Bedingungen des „physical performance testing“ (*lab assessment*) – keine Unterschiede bezüglich des Drehverhaltens zwischen den vier Kohorten unter nicht-standardisierten Bedingungen, das heißt im Alltag der IPS-Patienten nachweisen lassen. Zum Thema Sturzangst und deren Auswirkung auf Drehbewegungen und das Sturzrisiko von IPS-Patienten im häuslichen Umfeld liegen, unseres Wissens nach, noch keine Forschungsergebnisse vor.

### **4.4 Grenzen, Einschränkungen und Potential der Arbeit**

Als Grenzen des Vorgehens in der vorliegenden Arbeit könnte man einerseits die relativ geringe Probandenzahl (besonders der Teilnehmerinnen) benennen. Es zeigten sich aber keine relevanten Unterschiede in den Parametern der Drehbewegungen zwischen Probanden unterschiedlichen Geschlechts. Es ist allerdings hervorzuheben, dass dies die unseres Wissens erste Studie ist, die auf einen Datensatz von durchschnittlich deutlich über 10.000 Drehungen pro Studienteilnehmer zurückgreifen kann, um die erwähnten Analysen durchzuführen. Es ist klar, dass diese Doktorarbeit das Potential dieser Datenmengen nur für einen kleinen Ausschnitt ausschöpfen kann, und weitere Analysen (wie. z.B. detaillierte Analyse von Verteilung von Drehungen, Varianz der Drehungen im Tagesverlauf und über die Tage, etc.) noch sehr viel Potential haben, bis dato nicht beobachtete Phänomene bei den Kohorten herauszufiltern. Aufgrund der noch nicht erfolgten detaillierten Auswertung der Patientenberichteten Daten konnte ein Abgleich mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit noch nicht erfolgen. Die Daten könnten daher zum Beispiel durch Drehungen während des Auto-/Fahrrad-Fahrens, oder durch ähnliche Bewegungen mitbeeinflusst sein.

Auch konzentrierte sich die Studie eher auf die Beurteilung des Drehverhaltens von IPS-Patienten mit mildem bis moderatem Schweregrad. Um Ergebnisse noch stärker auf die Grundgesamtheit aller IPS-Patienten generalisieren zu

können, sollten zukünftige Studien auch schwerer erkrankte IPS-Patienten in ihre Analysen einschließen. Dies könnte auch dahingehend wichtig sein, da besonders in späten Stadien der Erkrankung motorische Fluktuationen, das heißt zeitliche Schwankungen der Bewegungsstörungen, auftreten können [85]. Außerdem wäre es möglicherweise sinnvoll, Parameter wie das Schwingungs-/Ausgleichsverhalten („Sway“) mit in die Testungen aufzunehmen, um die Sturzgefährdung der Patienten während des Drehens noch umfänglicher beurteilen zu können. Als „Sway“ werden ungerichtete und unterbewusste Auslenkungsbewegungen des Körperschwerpunktes bezeichnet, die die posturale Kontrolle des Patienten unwillkürlich aufrechterhalten soll. In einer Studie von Cheng *et al.* (2014) wurde beschrieben, dass der „Turning Sway“ (durchschnittliche Beschleunigung des Körperschwerpunkts bei einer 180 Grad Drehung) bei IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese signifikant größer war, als bei IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnesen [33]. Dieser Befund deutete darauf hin, dass IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese im Mittel eine geringere Stabilität während des Drehens aufweisen als die Gruppe der IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese.

#### **4.5 Ausblick**

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Ganganalyse mittels tragbarer Sensorsysteme eine effektive Untersuchungsmethode unter anderem für die Beurteilung der Effekte von therapeutischen Interventionen und des Sturzrisikos der IPS-Patienten darstellen kann. Dies ist insofern bedeutsam, da die Zahl der IPS-Patienten sich in den bevölkerungsreichsten Nationen von 2005 bis 2030 vermutlich verdoppeln wird [86] und die Prozentzahl stürzender IPS-Patienten zwischen 38% und 68% liegt [87]. Nach Hely *et al.* (2008) betrug die Sturzrate von IPS-Patienten 20 Jahre nach der jeweiligen Diagnosestellung 87%, wovon etwa 35% der Patienten aufgrund der Stürze Frakturen erlitten [88]. Stürze führen folglich zu einer Zunahme der Morbidität, was oftmals mit stationären Krankenhausaufenthalten, Pflegebedürftigkeit und einer Reduktion der Lebensqualität einhergeht [89].

Auch die Angst zu stürzen, kann IPS-Patienten in ihrem Drehverhalten einschränken, das Sturzrisiko erhöhen und die Lebensqualität der Betroffenen verringern. Besonders für die Gruppe der „Ängstlichen“ (IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese mit Sturzangst) sollte die Sturzangst mittels gezieltem körperlichen Training reduziert werden um den Einschränkungen der Lebensqualität aktiv entgegenzuwirken. Für die Gruppe der „Realistischen“ (IPS-Patienten mit Stürzen in der Anamnese und mit Sturzangst) sollten Sturzpräventions-Maßnahmen angeboten werden um die Sturzgefährdung zu verringern.

Alles in allem ist es äußerst bedeutsam, die Beeinträchtigungen des Geh- und Drehverhaltens, die Gangunsicherheit und die posturale Instabilität der IPS-Patienten frühzeitig objektiv zu erfassen, präzise zu beurteilen und entsprechende Sturzpräventionsmaßnahmen zu initiieren.

## **5 Zusammenfassung**

Bis zu 68% der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) stürzen beim Gehen oder Drehen und mehr als die Hälfte aller IPS-Patienten werden aufgrund bestehender motorischer Defizite bei der Durchführung von Drehbewegungen und des damit verbundenen erhöhten Sturzrisikos in ihrer Lebensqualität erheblich eingeschränkt.

Eine etablierte Methodik um den Krankheitsverlauf der Betroffenen zuverlässig beurteilen und motorische Veränderungen insbesondere des Drehverhaltens aufzeigen zu können, stellen Bewegungsmessung mittels tragbarer Sensoren dar. Um herauszufinden, ob sich Drehbewegungen von IPS-Patienten, die bereits mehr als zweimal im vergangenen Jahr gestürzt sind – im Vergleich zu IPS-Patienten ohne Stürze in der Anamnese – signifikant unterscheiden, wurden entsprechende Bewegungsmessungen sowohl unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*) mittels *instrumented Timed-Up-and-Go-Test*, als auch unter nicht-standardisierten Bedingungen (zweiwöchiges *home assessment*) durchgeführt. Anschließend wurden die Messergebnisse der beiden Kohorten mit Hilfe eines neu entwickelten, validierten Algorithmus

analysiert, statistisch ausgewertet und verglichen. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Drehbewegungsparameter (Zeitdauer, Anzahl der Schritte beim Drehen und maximale Winkelgeschwindigkeit).

Ergänzend wurde eine Kohorten-Einteilung entsprechend des FES-I Wertes (*The Falls Efficacy Scale International* Fragebogen) der 43 IPS-Patienten vorgenommen, um den Einfluss der Sturzangst (bei zugleich positiver Sturzanamnese) auf die Wahrscheinlichkeit von zukünftigen Stürzen evaluieren zu können. Die Hypothese, dass sich IPS-Patienten mit großer Sturzangst langsamer drehen als IPS-Patienten ohne Sturzangst, ließ sich für die Messungen unter standardisierten Bedingungen (*lab assessment*) bestätigen.

Dies kann darin begründet sein, dass zum einen aufgrund der Sturzangst Schwierigkeiten bei der Durchführung von koordinativ anspruchsvollen Aufgabenstellungen, wie dem Drehen, verstärkt auftreten, und zum anderen der Einfluss des Angstgefühls eine Art psycho-emotionale Hemmung auf die Motorik der IPS-Patienten ausübt. Eine mögliche Reduktion der Sturzangst, etwa durch gezieltes körperliches Training, das mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen einhergeht, könnte sich demnach für die Betroffenen als förderlich erweisen.

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Stadieneinteilung nach *Hoehn* und *Yahr* (1967)

Tabelle 2:

Validierung des Algorithmus für Drehbewegungen >90 Grad

Tabelle 3:

Demographische Daten

Tabelle 4:

Ergebnisse der Drehbewegungsmessungen unter standardisierten Bedingungen

Tabelle 5:

Demographische und klinische Daten der untersuchten 43 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) und quantitative *instrumented Timed-up-and-Go* (iTUG) Daten

Tabelle 6:

Demographische Daten von 40 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) und Ergebnisse der Drehbewegungsmessungen unter nicht-standardisierten Bedingungen

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Darstellung des erhöhten Sturzrisikos von IPS-Patienten aufgrund des verringerten Abstand der Füße während des Gehens und damit abnehmender Körperstabilität

Abbildung 2:

Schematischer, zeitlicher Ablauf und Gruppeneinteilung der ABC-PD Studie

Abbildung 3:

Sensoren von SENSE-PARK™ für die Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld

Abbildung 4:

Unterschiedliche Zeitdauer der zweiten Drehbewegung beim *instrumented Timed-up-and-Go* Test der IPS-Patienten

## 8 Literaturverzeichnis

1. de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., ... Hofman, A. (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), 21–3.
2. Von Reichmann, H., Deuschl, G., Riedel, O., Spottke, A., Forstl, H., Henn, F., ... Wittchen, H. U. (2010). [The German Study on the Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD): more than Parkinson]. *MMW Fortschr Med*, 152 Suppl , 1–6.
3. Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *The Lancet*, 373(9680), 2055–2066.
4. Berg, D., Lang, A. E., Postuma, R. B., Maetzler, W., Deuschl, G., Gasser, T., ... Stern, M. (2013). Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: Obstacles and opportunities. *The Lancet Neurology*, 12(5), 514–524.
5. W., M., I., L., D., B., Maetzler, W., Liepelt, I., & Berg, D. (2009). Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1158–1171.
6. Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368–376.
7. Sethi, K. D. (2002). Clinical aspects of Parkinson disease. *Current opinion in neurology*, 15(4), 457–60.
8. Baumann, C. R. (2012). Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18, 90–92.
9. Błaszczyk, J. W., Orawiec, R., Duda-Kłodowska, D., & Opala, G. (2007). Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 183(1), 107–14.
10. Visser, M., Marinus, J., Bloem, B. R., Kisjes, H., van den Berg, B. M., & van Hilten, J. J. (2003). Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84(11), 1669–1674.
11. Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ... Zweig, R. M. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170.
12. Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 57(2), 318 and 16 pages following.

13. Mancini, M., King, L., Salarian, A., Holmstrom, L., McNames, J., & Horak, F. B. (2011). Mobility Lab to Assess Balance and Gait with Synchronized Body-worn Sensors. *Journal of bioengineering & biomedical science, Suppl 1*, 007.
14. Maetzler, W., Mancini, M., Liepelt-Scarfone, I., Müller, K., Becker, C., van Lummel, R. C., ... Chiari, L. (2012). Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PLoS ONE, 7*(3).
15. Ling, H., Massey, L. A., Lees, A. J., Brown, P., & Day, B. L. (2012). Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain, 135*(4), 1141–1153.
16. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 55*(3), 181–4.
17. Berendse, H. W., & Ponsen, M. M. (2006). Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract. *Journal of neural transmission. Supplementum, 70*, 321–325.
18. Liepelt-Scarfone, I., Jamour, M., & Maetzler, W. (2012). Co-occurrence of parkinsonism and dementia in clinical practice: Relevant differential diagnoses Based. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*.
19. Boller, F., Mizutani, T., Roessmann, U., & Gambetti, P. (1980). Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Annals of neurology, 7*(4), 329–35.
20. Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology, 75*(12), 1062–1069.
21. van Uem, J. M. T., Walgaard, S., Ainsworth, E., Hasmann, S. E., Heger, T., Nussbaum, S., ... Maetzler, W. (2016). Quantitative Timed-Up-and-Go parameters in relation to Cognitive Parameters and Health-Related Quality of Life in mild-to-moderate Parkinson's disease. *PloS One, 11*(4), under revision.
22. Mullin, S., & Schapira, A. H. V. (2015). Pathogenic Mechanisms of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Neurologic Clinics, 33*(1), 1–17.
23. Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Macias, R., Alvarez, L., Guridi, J., ... DeLong, M. R. (2000). Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology, 55*(12 Suppl 6), 7–12.
24. Alves, G., Brønnick, K., Aarsland, D., Blennow, K., Zetterberg, H., Ballard, C., ... Mulugeta, E. (2010). CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 81*(10), 1080–1086.

25. Nalls, M. A., Plagnol, V., Hernandez, D. G., Sharma, M., Sheerin, U. M., Saad, M., ... Consortium, I. P. D. G. (2011). Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet*, *377*(9766), 641–649.
26. Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). *Parkinsonism: onset, progression, and mortality. Neurology*.
27. Goetz, C. C. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders*.
28. Tilley, B. C., LaPelle, N. R., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2014). Using cognitive pretesting in scale development for Parkinson's disease: the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) example. *Journal of Parkinson's disease*, *4*(3), 395–404.
29. Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Alvarez-Sanchez, M., Arakaki, T., Bergareche-Yarza, A., Chade, A., ... Goetz, C. G. (2013). Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *Journal of Neurology*, *260*(1), 228–236.
30. Jaukovic, L., Ilic, T. V, Dopudja, M., & Ajdinovic, B. (2012). 123I-FP-CIT brain SPECT (DaTSCAN) imaging in the diagnosis of patients with movement disorders--first results. *Vojnosanitetski Pregled*, *69*(2), 157–162.
31. El-Gohary, M., Pearson, S., McNames, J., Mancini, M., Horak, F., Mellone, S., & Chiari, L. (2013). Continuous monitoring of turning in patients with movement disability. *Sensors (Basel, Switzerland)*, *14*(1), 356–369.
32. Mellone, S., Mancini, M., King, L. A., Horak, F. B., & Chiari, L. (2016). The quality of turning in Parkinson's disease: a compensatory strategy to prevent postural instability? *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *13*(1), 39.
33. Cheng, F. Y., Yang, Y. R., Wang, C. J., Wu, Y. R., Cheng, S. J., Wang, H. C., & Wang, R. Y. (2014). Factors influencing turning and its relationship with falls in individuals with Parkinson's disease. *PLoS ONE*, *9*(4), 1–6.
34. Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., Cramer, M., Willemsen, M., & Zwinderman, A. H. (2001). Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *248*(11), 950–958.
35. Yang, W.-C., Hsu, W.-L., Wu, R.-M., Lu, T.-W., & Lin, K.-H. (2016). Motion analysis of axial rotation and gait stability during turning in people with Parkinson's disease. *Gait & Posture*, *44*, 83–88.
36. Akram, S., Frank, J. S., & Jog, M. (2013). Parkinson's Disease and Segmental Coordination during Turning: II. Walking Turns. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, *40*(04), 520–526.
37. Hong M, E. G. (2011). Effects of Medication on Turning Deficits in Individuals with Parkinson's Disease, *34*(1), 11–16.

38. Curtze, C., Nutt, J. G., Carlson-Kuhta, P., Mancini, M., & Horak, F. B. (2015). Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *30*(10), 1361–1370.
39. Elshehabi, M., Maier, K. S., Hasmann, S. E., Nussbaum, S., Herbst, H., Heger, T., ... Maetzler, W. (2016). Limited Effect of Dopaminergic Medication on Straight Walking and Turning in Early-to-Moderate Parkinson's Disease during Single and Dual Tasking. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*.
40. Kataoka, H., Tanaka, N., Saeki, K., Kiriya, T., & Ueno, S. (2014). Low frontal assessment battery score as a risk factor for falling in patients with Hoehn-Yahr stage III Parkinson's disease: A 2-year prospective study. *European Neurology*, *71*(3-4), 187–192.
41. Maidan, I., Freedman, T., Tzemah, R., Giladi, N., Mirelman, A., & Hausdorff, J. M. (2014). Introducing a new definition of a near fall: Intra-rater and inter-rater reliability. *Gait and Posture*, *39*(1), 645–647.
42. Wood, B. H., Bilclough, J. a, Bowron, a, & Walker, R. W. (2002). Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *72*(6), 721–725.
43. Canning, C. G., Sherrington, C., Lord, S. R., Fung, V. S. C., Close, J. C. T., Latt, M. D., ... Murray, S. M. (2009). Exercise therapy for prevention of falls in people with Parkinson's disease: a protocol for a randomised controlled trial and economic evaluation. *BMC neurology*, *9*(1), 4.
44. Henrich, L., McClure, J., & Crozier, M. (2016). Motor dual-tasking deficits predict falls in Parkinson's disease: A prospective study. *International Journal of Disaster Risk Reduction*.
45. Stack, E., & Ashburn, a. (2008). Dysfunctional turning in Parkinson's disease. *Disability and rehabilitation*, *30*(16), 1222–1229.
46. Hase, K., & Stein, R. B. (1999). Turning strategies during human walking. *Journal of neurophysiology*, *81*(6), 2914–2922.
47. Błaszczyk, J. W., & Orawiec, R. (2011). Assessment of postural control in patients with Parkinson's disease: Sway ratio analysis. *Human Movement Science*, *30*(2), 396–404.
48. Hobert, M. A., Maetzler, W., Aminian, K., & Chiari, L. (2014). Technical and clinical view on ambulatory assessment in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*.

49. Toosizadeh, N., Mohler, J., Lei, H., Parvaneh, S., Sherman, S., & Najafi, B. (2015). Motor performance assessment in Parkinson's disease: Association between objective in-clinic, objective in-home, and subjective/semi-objective measures. *PLoS ONE*, *10*(4), 1–15.
50. Rochester, L., Baker, K., Nieuwboer, A., & Burn, D. (2011). Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: Selective responses to internal and external cues. *Movement Disorders*, *26*(3), 430–435.
51. Hubble, R. P., Naughton, G. A., Silburn, P. A., & Cole, M. H. (2015). Wearable sensor use for assessing standing balance and walking stability in people with Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS ONE*, *10*(4).
52. Griffiths, R. I., Kotschet, K., Arfon, S., Xu, Z. M., Johnson, W., Drago, J., ... Horne, M. K. (2012). Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *2*(1), 47–55.
53. Salarian, A., Russmann, H., Wider, C., Burkhard, P. R., Vingerhoets, F. J. G., & Aminian, K. (2007). Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease using a novel ambulatory monitoring system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *54*(2), 313–322.
54. Lopane, G., Mellone, S., Chiari, L., Cortelli, P., Calandra-Buonaura, G., & Contin, M. (2015). Dyskinesia detection and monitoring by a single sensor in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, *30*(9), 1267–1271.
55. Goetz, C. G., Laska, E., Hicking, C., Damier, P., Müller, T., Nutt, J., ... Russ, H. (2008). Placebo influences on dyskinesia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(5), 700–707.
56. Mera, T. O., Filipkowski, D. E., Riley, D. E., Whitney, C. M., Walter, B. L., Gunzler, S. A., & Giuffrida, J. P. (2012). Quantitative analysis of gait and balance response to deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Submitted to Gait and Posture*, *38*(1), 109–114.
57. Fisher, J. M., Hammerla, N. Y., Rochester, L., Andras, P., & Walker, R. W. (2015). Body-Worn Sensors in Parkinson's Disease: Evaluating Their Acceptability to Patients. *Telemedicine and e-Health*, *22*(1)
58. Shany, T., Redmond, S. J., Narayanan, M. R., & Lovell, N. H. (2012). Sensors-based wearable systems for monitoring of human movement and falls. *IEEE Sensors Journal*, *12*(3), 658–670.
59. Son, D., Lee, J., Qiao, S., Ghaffari, R., Kim, J., Lee, J. E., ... Kim, D.-H. (2014). Multifunctional wearable devices for diagnosis and therapy of movement disorders. *Nature nanotechnology*, *9*(5), 397–404.

60. Ferreira, J. J., Godinho, C., Santos, A. T., Domingos, J., Abreu, D., Lobo, R., Maetzler, W. (2015). Quantitative home-based assessment of Parkinson's symptoms: The SENSE-PARK feasibility and usability study. *BMC Neurology*, 15(1), 89.
61. Bergmann, J. H. M., & McGregor, a. H. (2011). Body-worn sensor design: What do patients and clinicians want? *Annals of Biomedical Engineering*, 39(9), 2299–2312.
62. Fisher, J. M., Hammerla, N. Y., Rochester, L., Andras, P., & Walker, R. W. (2015). Body-Worn Sensors in Parkinson's Disease: Evaluating Their Acceptability to Patients. *Telemedicine journal and e-health : the official journal of the American Telemedicine Association*, 22(1), 1–7.
63. Maetzler, W., & Rochester, L. (2015). Body-worn sensors-the brave new world of clinical measurement? *Movement Disorders*, 30(9), 1203–1205.
64. Hausdorff, J. M. (2007). Gait dynamics, fractals and falls: Finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking. *Human Movement Science*, 26(4), 555–589.
65. Delbaere, K., Close, J. C. T., Brodaty, H., Sachdev, P., & Lord, S. R. (2010). Determinants of disparities between perceived and physiological risk of falling among elderly people: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*, 341(october), 4165.
66. Palmqvist, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Vestberg, S., Andreasson, U., Brooks, D. J., Hansson, O. (2014). Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA neurology*, 71(10), 1282–9.
67. Haubois, G., Annweiler, C., Launay, C., Fantino, B., de, L., Allali, G., & Beauchet, O. (2011). Development of a short form of Mini-Mental State Examination for the screening of dementia in older adults with a memory complaint: a case control study. *BMC geriatrics*, 11.
68. Heinzl, S., Liepelt-Scarfone, I., Roeben, B., Nasi-Kordhishti, I., Suenkel, U., Wurster, I., Berg, D. (2014). A neurodegenerative vascular burden index and the impact on cognition. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6.
69. Hasmann, S. E., Berg, D., Hobert, M. A., Weiss, D., Lindemann, U., Streffer, J., Maetzler, W. (2014). Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson's disease from controls. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6.
70. Pham M, Elshehabi M, Haertner L, Heger T, Hobert M, Faber G, Salkovic D, Ferreira J, Berg D, Sanchez-Ferro A, Dieen J, Maetzler W. (2017). Algorithm for turning detection and analysis validated under home-like conditions in patients with Parkinson's disease and older adults using a 6 degree-of-freedom inertial measurement unit at the lower back. *Frontiers in Aging Neuroscience*.

71. Ramsperger, R., Meckler, S., Heger, T., van Uem, J., Hucker, S., Braatz, U., ... Maetzler, W. (2016). Continuous leg dyskinesia assessment in Parkinson's disease -clinical validity and ecological effect. *Parkinsonism and Related Disorders*, 26.
72. Salarian, A., Russmann, H., Vingerhoets, F. J. G., Dehollain, C., Blanc, Y., Burkhard, P. R., & Aminian, K. (2004). Gait assessment in Parkinson's disease: Toward an ambulatory system for long-term monitoring. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(8), 1434–1443.
73. Zach, H., Janssen, A. M., Snijders, A. H., Delval, A., Ferraye, M. U., Auff, E., ... Nonnekes, J. (2015). Identifying freezing of gait in Parkinson's disease during freezing provoking tasks using waist-mounted accelerometry. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(11), 1362–1366.
74. Mak, M. K. Y., & Pang, M. Y. C. (2009). Balance confidence and functional mobility are independently associated with falls in people with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 256(5), 742–749.
75. Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E., & Giladi, N. (2004). Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders*.
76. Duncan, R. P., Cavanaugh, J. T., Earhart, G. M., Ellis, T. D., Ford, M. P., Foreman, K. B., ... Dibble, L. E. (2015). External validation of a simple clinical tool used to predict falls in people with Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 21(8), 960–3.
77. Mactier, K., Lord, S., Godfrey, A., Burn, D., & Rochester, L. (2015). The relationship between real world ambulatory activity and falls in incident Parkinson's disease: Influence of classification scheme. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(3), 236–242.
78. Tmaura, T., Zakaria, N. A. ini, Kuwae, Y., Sekine, M., Minato, K., & Yoshida, M. (2013). Quantitative analysis of the fall-risk assessment test with wearable inertia sensors. *Conference proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2013(July 2013)*, 7217–7220.
79. Maki, B. E., Holliday, P. J., & Topper, a K. (1991). Fear of falling and postural performance in the elderly. *Journal of gerontology*, 46(4), 123–131.
80. de Souza, N. S., Martins, A. C. G., Alexandre, D. J. A., Orsini, M., Bastos, V. H. do V., Leite, M. A. A., ... Filho, P. M. (2015). The influence of fear of falling on orthostatic postural control: A systematic review. *Neurology International*, 7(3), 62–65.

81. Van Lummel, R. C., Walgaard, S., Pijnappels, M., Elders, P. J. M., Garcia-Aymerich, J., Van Dieën, J. H., & Beek, P. J. (2015). Physical performance and physical activity in older adults: Associated but separate domains of physical function in old age. *PLoS ONE*, *10*(12).
82. van Nuinen, B. F. L., Helmich, R. C., Buenen, N., van de Warrenburg, B. P. C., Bloem, B. R., & Toni, I. (2012). Compensatory Activity in the Extrastriate Body Area of Parkinson's Disease Patients. *Journal of Neuroscience*, *32*(28), 9546–9553.
83. Bezard, E., Gross, C. E., & Brotchie, J. M. (2003). Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends in Neurosciences*.
84. Mancini, M., Schlueter, H., El-Gohary, M., Mattek, N., Duncan, C., Kaye, J., & Horak, F. B. (2016). Continuous Monitoring of Turning Mobility and Its Association to Falls and Cognitive Function: A Pilot Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *19*.
85. Patel, S., Chen, B. R., Buckley, T., Rednic, R., McClure, D., Tarsy, D., ... Bonato, P. (2010). Home monitoring of patients with Parkinson's disease via wearable technology and a web-based application. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*, (July), 4411–4414.
86. Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., ... Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*.
87. Balash, Y., Peretz, C., Leibovich, G., Herman, T., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2005). Falls in outpatients with Parkinson's disease: Frequency, impact and identifying factors. *Journal of Neurology*, *252*(11), 1310–1315.
88. Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, *23*(6), 837–844.
89. Henderson, E. J., Lord, S. R., Brodie, M. A., Gaunt, D. M., Lawrence, A. D., Close, J. C. T., ... Ben-Shlomo, Y. (2016). Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, *15*(3), 249–258.

## 9 Erklärung zum Eigenanteil

Für die Validierung des neu entwickelten Algorithmus analysierte die Promovendin Videoaufnahmen mit einem Umfang von 55 Stunden und 31 Minuten von 39 IPS-Patienten und Kontrollprobanden bei der Durchführung von alltagsnahen Tätigkeiten im klinischen Umfeld (*home like assessment*). In der wöchentlichen Besprechung der Arbeitsgruppe (unter der Leitung von Prof. Dr. Maetzler) wurden die Ergebnisse dieser Validierungsarbeit regelmäßig über mehrere Monate diskutiert und evaluiert. Darüber hinaus führte die Promovendin die quantitative Bewegungsanalyse im Rahmen der TREND-Studie bei mehr als 50 Patienten durch. Das Protokoll der Bewegungsmessungen der TREND-Studie entspricht dem der ABC-PD-Studie, welches vorrangig von der Doktorandin Svenja Hucker durchgeführt wurde und deren Daten in die hier vorgelegte Arbeit mit einfließen. Die Auswertung der Bewegungsmessungen mittels tragbarer Sensoren mit Hilfe der Algorithmen erfolgte durch Hoang Minh Pham und die Daten wurden anschließend von der Promovendin eigenständig in Tabellen zusammengefasst und statistisch berechnet. Die Ergebnisse wurden vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung eigenständig analysiert und interpretiert. Die Erarbeitung der Arbeitshypothesen wie auch das Literaturstudium mit Sichtung der relevanten Datenbanken erfolgte selbständig unter Supervision von Prof. Dr. Maetzler, wobei auch eine enge Interaktion und Unterstützung von Svenja Hucker, insbesondere hinsichtlich Verwendung und Interpretation der von der Promovendin erhobenen Validierungsdaten, erfolgte. Die Promovendin versichert hiermit, das gesamte Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die angegebenen Quellen verwendet zu haben. Bestandteile dieses Manuskripts wurden nach der Disputation der Dissertationsarbeit (am 15.09.2017) unter dem Titel "Effect of Fear of Falling on Turning Performance in Parkinson's Disease in the Lab and at Home." (2018) im Journal *Frontiers in Aging Neuroscience* veröffentlicht.

unterzeichnet von

Linda Maja Härtner (Promovendin)

---

## 10 Veröffentlichungen in Peer-Reviewed Journals

**Haertner, L.**, M. Elshehabi, L. Zaunbrecher, M. H. Pham, C. Maetzler, J. M. T. van Uem, M. A. Hobert, S. Hucker, S. Nussbaum, D. Berg, I. Liepelt-Scarfone and W. Maetzler (2018). "Effect of Fear of Falling on Turning Performance in Parkinson's Disease in the Lab and at Home." *Front Aging Neurosci* 10: 78.

Pham, M. H., E. Warmerdam, M. Elshehabi, C. Schlenstedt, L. M. Bergeest, M. Heller, **L. Haertner**, J. J. Ferreira, D. Berg, G. Schmidt, C. Hansen and W. Maetzler (2018). "Validation of a Lower Back "Wearable"-Based Sit-to-Stand and Stand-to-Sit Algorithm for Patients With Parkinson's Disease and Older Adults in a Home-Like Environment." *Front Neurol* 9: 652.

Pham, M. H., M. Elshehabi, **L. Haertner**, S. Del Din, K. Srulijes, T. Heger, M. Synofzik, M. A. Hobert, G. S. Faber, C. Hansen, D. Salkovic, J. J. Ferreira, D. Berg, A. Sanchez-Ferro, J. H. van Dieen, C. Becker, L. Rochester, G. Schmidt and W. Maetzler (2017). "Validation of a Step Detection Algorithm during Straight Walking and Turning in Patients with Parkinson's Disease and Older Adults Using an Inertial Measurement Unit at the Lower Back." *Front Neurol* 8: 457.

Pham, M. H., M. Elshehabi, **L. Haertner**, T. Heger, M. A. Hobert, G. S. Faber, D. Salkovic, J. J. Ferreira, D. Berg, A. Sanchez-Ferro, J. H. van Dieen and W. Maetzler (2017). "Algorithm for Turning Detection and Analysis Validated under Home-Like Conditions in Patients with Parkinson's Disease and Older Adults using a 6 Degree-of-Freedom Inertial Measurement Unit at the Lower Back." *Front Neurol* 8: 135.

Salkovic, D., M. A. Hobert, C. Bellut, F. Funer, S. Renno, **L. Haertner**, S. E. Hasmann, J. Staebler, J. Geritz, U. Suenkel, A. J. Fallgatter, G. W. Eschweiler, D. Berg and W. Maetzler (2017). "Evidence for a Selectively Regulated Prioritization Shift Depending on Walking Situations in Older Adults." *Front Aging Neurosci* 9: 75.

## **11 Danksagung**

Zum Gelingen dieser Dissertation haben viele Menschen beigetragen, denen ich zu großem Dank verpflichtet bin. Nicht alle können hier namentlich erwähnt werden.

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Walter Maetzler für die freundliche und engagierte Betreuung bedanken. Er stand mir stets unterstützend mit gutem Rat und Tat zur Seite und war immer bereit, bei aufkommenden Fragen oder Problemen schnell eine Lösung zu finden. Er hat mich wissenschaftlich und persönlich sehr gefördert.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Morad Elshehabi, der in vorbildlicher Weise bemüht war, mir geduldig in allen Belangen dieser Arbeit weiterzuhelfen und mit seiner freundlichen Art stets Motivation und Begeisterung für die Forschung ausstrahlte.

Außerdem möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Maetzler, insbesondere auch bei Hoang Minh Pham, Markus Hobert, Svenja Hucker, Janet van Uem, Dina Salkovic, Tanja Heger und Susanne Nussbaum für die vielerlei tatkräftige Unterstützung bedanken.

Selbstverständlich soll noch erwähnt sein, dass diese Arbeit ohne die Teilnahme und das engagierte Mitwirken forschungsoffener Patienten und Probanden an der ABC-PD-Studie in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich möchte ich noch meiner Familie und Sebastian Hörber danken, die mich stets in allen Bereichen meines Lebens unterstützen und für mich da sind.