

**Sensorbasierte Ganganalyse bei Parkinsonpatienten
mit Mutation im Glukozerebrosidase Gen**

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

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

vorgelegt von

Ogbamicael, Senait

2016

Für meine Familie

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Gharabaghi

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	PATHOGENESE	2
1.2	KLASSIFIKATION	3
1.2.1	Mutation im Glukozerebrosidase (GBA) Genabschnitt	4
1.3	DIAGNOSEKRITERIEN	7
1.3.1	Brady-, Hypo- und Akinese	7
1.3.2	Rigor	8
1.3.3	Tremor	8
1.3.4	Posturale Instabilität	9
1.4	GANGSTÖRUNG BEI IDIOPATHISCHEN PARKINSON-PATIENTEN	9
1.4.1	Exekutivfunktionen	10
1.4.2	Dual Task-Situationen	11
1.4.3	Ganguntersuchung in verschiedenen Populationen	14
1.5	ZIELE DER STUDIE	17
2	MATERIAL UND METHODEN	18
2.1	DIE STUDIE IM ÜBERBLICK	18
2.1.1	Klinische Untersuchung und neuropsychologische Testverfahren	19
2.2	GANGANALYSE	22
2.3	MESSSENSOR	29
2.4	STATISTIK	31
3	ERGEBNISSE	33
3.1	DEMOGRAPHISCHE, KLINISCHE DATEN UND AUSGANGSDATEN DER GANGANALYSE	33
3.2	SINGLE TASKING	35
3.3	DUAL TASKING: KREUZE SETZEN UND GEHEN	36
3.4	DUAL TASKING: SUBTRAHIEREN UND GEHEN	38
3.5	DUAL TASK KOSTEN DER PARAMETER BEIM KREUZE SETZEN UND GEHEN	40
3.6	DUAL TASK KOSTEN DER PARAMETER BEIM SUBTRAHIEREN UND GEHEN	41
3.7	KORRELATIONEN ZWISCHEN GANG- UND DEMOGRAPHISCHEN / KLINISCHEN PARAMETERN	43

4	DISKUSSION.....	45
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	63
6	TABELLENVERZEICHNIS.....	65
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	67
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	69
9	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT....	77
10	LEBENS LAUF.....	78

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
BDI	Beck Depressions-Inventar
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
DemTect	Demenz-Detection-Test
d.h.	das heißt
DT	Dual Task
DTC	Dual Task Cost
GBA	Glukozerebrosidase
Hz	Hertz
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
LRRK2	Leucinreicher-Repeat-Serin/Threoninkinase 2
m	Meter
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PCI	Phase Coordination Index
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
Q-Motor	Quantitative Motor
s	Sekunde
ST	Single Task
SPS	Sporadisches Parkinson Syndrom

TMT-A	Trail Making Test-A
TMT-B	Trail Making Test-B
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Erstmals beschrieben wurde das Parkinson-Syndrom 1817 durch den englischen Mediziner James Parkinson. In seinem Werk „*An Essay on the Shaking Palsy*“ (eine Abhandlung über die Schüttellähmung) beschrieb er die „klassischen“ Kardinalsymptome Brady-, Hypo- und Akinese, Tremor und Rigor (Parkinson 1817). Weiterhin gehört zu diesen Kardinalsymptomen die posturale Instabilität. Neben diesen motorischen Defiziten wird das Parkinson-Syndrom durch eine Vielzahl nichtmotorischer Störungen gekennzeichnet. Sie spielen insofern eine Rolle, da sie im fortgeschrittenen Stadium häufig das klinische Bild prägen und einen wesentlichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und das Lebensalter haben können (Grover, Somaiya et al. 2015). Diese nichtmotorischen Störungen können kognitiver Art, wie beispielsweise die Demenz, sein (Aarsland, Perry et al. 2005). Weiterhin können sie autonomer Art sein. Dazu gehören beispielsweise die Obstipation, Störungen der Orthostase-, der Blasen-, der Mastdarm- und der Sexualfunktion (Singer, Weiner et al. 1992). Sie können auch neuropsychiatrischer Art sein, wie z.B. Depression, Angststörungen, Psychosen, sowie ein Impulskontrollverlust (Mindham 1970) (Reijnders, Ehrt et al. 2008). Eine besondere und wichtige Rolle hinsichtlich der nichtmotorischen Störungen spielt die olfaktorische Dysfunktion bzw. die Hyposmie, da sie schon in frühen Krankheitsstadien auftreten und somit als Frühsymptom gewertet werden kann und darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung des Parkinson-Syndroms einhergehen kann (Xiao, Chen et al. 2014).

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Inzidenz liegt bei etwa 20/100 000 Einwohner pro Jahr, wobei die Inzidenzrate hinsichtlich der geographischen Lage Unterschiede aufweist (Wright Willis, Evanoff et al. 2010). Die Prävalenz unterscheidet sich in den unterschiedlichen Altersgruppen. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz zu, sodass das Alter einen entscheidenden Risikofaktor darstellt. In

Zukunft ist aufgrund der höheren Lebenserwartung mit einer höheren Prävalenz zu rechnen (Lees, Hardy et al. 2009).

1.1 Pathogenese

Die zentrale Rolle in der Pathogenese spielt die Degeneration neuromelaninhaltiger dopaminerger Neurone in der Substantia nigra (Fearnley and Lees 1991). In frühen Krankheitsstadien ist hierbei vor allem das posteriore Putamen betroffen (Kish, Shannak et al. 1988). Im weiteren Krankheitsverlauf betrifft die Degeneration auch die weiteren Bestandteile der Basalganglien und auch Strukturen außerhalb der Basalganglien.

Dies führt zu einem Dopaminmangel in den Basalganglien und nigrostrialen Bahnen, was hauptverantwortlich zumindest für relevante Anteile der Kardinalsymptome -Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität- zeichnet.

Der Mangel kann zu Beginn noch kompensiert werden durch beispielsweise eine gesteigerte Dopaminproduktion der restlichen Zellen. Bei einem Zellverlust von etwa 60-80 % zeigen sich jedoch motorische Symptome (Langston 1990).

Histopathologisch zeigt sich durch den Zelluntergang der melaninhaltigen Neurone eine Depigmentierung der Substantia nigra, sowie das Auftreten sogenannter Lewy-Körper. Hierbei handelt es sich um charakteristische intrazelluläre eosinophile Einschlusskörper, die aus abgelagerten Proteinen, wie Ubiquitin, Alpha-Synuclein und phosphoryliertem Neurofilament bestehen (Lewy 1923).

Das Auftreten der Lewy-Körper sowie der Zelluntergang beschränken sich hierbei nicht nur auf das nigrostriale System. Vielmehr zeigen sich diese Prozesse auch in weiteren Systemen, wie beispielsweise Kerngebieten der Medulla oblongata, dem Nucleus olfactorius, den Raphe-Kernen, mesencephalen Kernen und kortikalen Strukturen, wodurch sich die

nichtmotorischen Symptome erklären lassen können (Braak, Del Tredici et al. 2003, Braak, Ghebremedhin et al. 2004).

Die kortikalen Lewy-Körper sind am stärksten mit den kognitiven Defiziten assoziiert (Aarsland, Perry et al. 2005). Diese Defizite erstrecken sich von diskreten Störungen der Exekutivfunktionen in den frühen Krankheitsstadien, bis hin zu leichten kognitiven Einschränkungen und schließlich Demenz in späteren Krankheitsstadien (Dirnberger and Jahanshahi 2013).

1.2 Klassifikation

Parkinson-Syndrome können allgemein gefasst in vier Gruppen unterteilt werden.

Neben dem idiopathischen Parkinson-Syndrom gibt es weitere neurologische Erkrankungen, die mit Parkinsonismus einhergehen können. Hierzu zählen unter anderem die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese und das kortikobasale Syndrom. Diese Erkrankungen sind vor allem durch weitere Symptome wie ausgeprägte vegetative Dysfunktion, ausgeprägte Gleichgewichtseinschränkung und Augenmotilitätsstörungen sowie das schlechte Ansprechen auf L-Dopa gekennzeichnet (Suchowersky, Reich et al. 2006).

Ebenso gibt es symptomatische Parkinson-Syndrome, die durch Tumore, Schlaganfälle, postinfektiös, metabolisch oder pharmakologisch bedingt sein können (Nguyen, Pradel et al. 2004). Viele Patienten mit Parkinsonsyndromen weisen aber auch eine genetische Komponente auf. In den letzten Jahren konnten umschriebene Mutationen, die zu familiären monogenen Parkinson-Syndromen führen, identifiziert werden. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind es 18 Gene, die glaubhaft kausal mit Parkinsonsyndromen assoziiert sind bzw. diese sehr wahrscheinlich bzw. sicher induzieren. Diese werden als Park 1-18 bezeichnet und können zu autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbten Parkinson-Syndromen führen (Brockmann and Berg 2014).

Des Weiteren gibt es auch Mutationen, die nicht per se zu einem Parkinsonsyndrom führen, jedoch das Auftreten eines Parkinsonsyndroms mehr oder weniger relevant wahrscheinlicher machen. Das mit Abstand wichtigste Gen in diesem Zusammenhang ist das Glukozerebrosidase (GBA) Gen. Eine Vielzahl von Mutationen in diesem Gen können die Wahrscheinlichkeit des Auftretens (Lwin, Orvisky et al. 2004, Sato, Morgan et al. 2005, Beavan and Schapira 2013, Swan and Saunders-Pullman 2013) als auch die Ausprägung der (weiterhin als sporadisch bezeichneten) Parkinsonerkrankung (Neumann, Bras et al. 2009, Brockmann, Srulijes et al. 2011, McNeill, Duran et al. 2012, Chahine, Qiang et al. 2013, Winder-Rhodes, Evans et al. 2013) beeinflussen.

Da die untersuchten Patienten in dieser Studie allesamt eine der beiden häufigsten GBA-Mutationen (N370S, L444P) aufweisen, soll darauf nun näher eingegangen werden.

1.2.1 Mutation im Glukozerebrosidase (GBA) Genabschnitt

Das Glukozerebrosidase-Gen befindet sich auf dem Chromosom 1q21. Es kodiert für das lysosomale Enzym Glukozerebrosidase, welches benötigt wird, um Glukozerebrosid, ein Fettbestandteil der Zellmembran, welches beim Zellverbrauch anfällt, in Glukose und Zerebrosid zu spalten (Hruska, LaMarca et al. 2008). Fehlt die Glukozerebrosidase oder ist die Aktivität vermindert, kann die Glukozerebroside nicht mehr gespalten werden und die nicht verarbeiteten Metabolite akkumulieren in den Lysosomen der Makrophagen. Dies ist der Fall beim Morbus Gaucher, der häufigsten lysosomalen Speicherkrankheit, die erstmalig 1882 durch den Franzosen Philippe Gaucher beschrieben wurde (Mehta 2006). Durch Akkumulation der Glukozerebroside schwellen die Makrophagen zu sogenannten „Gaucher-Zellen“ an, die sich überall im Körper ablagern können. Der Morbus Gaucher ist eine Systemkrankheit mit mannigfaltiger Klinik und Krankheitschwere (Cox and Schofield 1997).

Die klinischen Hauptsymptome betreffen die Leber, die Milz (Hepatosplenomegalie), das Knochenmark (Anämie, Thrombozytopenie), das Skelett (Knochenschmerzen, pathologische Frakturen) und das Nervensystem (Mehta 2006).

Anhand der Verlaufsform beziehungsweise der Beteiligung des Nervensystems können 3 Typen unterschieden werden:

- Nicht-neuronopathische Verlaufsform (Typ 1)
- Akut neuronopathische Verlaufsform (Typ 2)
- Chronisch neuronopathische Verlaufsform (Typ 3) (Brockmann and Berg 2014).

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind über 300 Mutationen im GBA-Gen bekannt, die mit dem Morbus Gaucher in Verbindung gebracht werden können (Hruska, LaMarca et al. 2008).

Eine Verbindung zwischen Mutationen im GBA-Gen und dem Parkinson-Syndrom wurde erstmalig gezogen, nachdem Morbus Gaucher Patienten vermehrt Parkinson-typische Symptome aufwiesen. Die ersten Fälle wurden im Jahre 1996 beschrieben und weitere Fallbeschreibungen sollten folgen (Neudorfer, Giladi et al. 1996, Tayebi, Callahan et al. 2001). In der Studie von Tayebi et al. (Tayebi, Walker et al. 2003) wurden 17 Gaucher Patienten, die zusätzlich noch Parkinson-typische Symptome aufwiesen, klinisch untersucht. Neuropathologisch zeigte sich bei 4 dieser Patienten in der Autopsie ein Untergang der dopaminergen Zellen der Substantia nigra. Darüber hinaus konnten Lewy-Körper im Hirnstamm und im Hippocampus nachgewiesen werden.

Zwei Studien aus den USA und Israel waren jedoch für die Verknüpfung zwischen heterozygoten Mutationen im GBA-Gen und dem Parkinson-Syndrom ausschlaggebend. In diesen beiden Studien konnte gezeigt werden, dass etwa 25 % der Morbus Gaucher Patienten erst- oder zweitgradige Verwandte mit Parkinson-typischen Symptomen hatten (Goker-Alpan, Schiffmann et al. 2004, Halperin, Elstein et al. 2006). In einer groß angelegten Studie wurden im Jahre

2009 in vier verschiedenen Kontinenten 5691 Parkinson-Patienten auf Mutationen im GBA-Gen, bzw. zumindest auf die zwei häufigsten Mutationen (p.L444P, p.N370S) hin untersucht, um die Häufigkeit von GBA - Mutationen in Parkinson-Patienten festzustellen und darüber hinaus die klinischen Unterschiede in Mutationsträgern zu ermitteln.

Diese Studie zeigte eine Odds Ratio von 5.43 zwischen jeglichen Mutationsträger im GBA-Gen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom versus Personen ohne idiopathisches Parkinsonsyndrom. Damit sind Mutationen im GBA-Gen der größte genetische Risikofaktor zur Entstehung eines sporadischen Parkinson-Syndrom (Sidransky, Nalls et al. 2009, Beavan and Schapira 2013). (Brockmann and Berg 2014)

Patienten mit GBA-Mutationen scheinen in einem früheren Alter an Parkinson zu erkranken (Sidransky and Lopez 2012), und es gibt eine starke Evidenz dafür dass sie häufiger und stärker an nicht-motorischen Symptomen, wie kognitiven, neuropsychiatrischen und autonomen Störungen leiden (Neumann, Bras et al. 2009, Brockmann, Srulijes et al. 2011, McNeill, Duran et al. 2012). Daher kann der GBA-Status ein wesentlicher prognostischer Vorhersagewert für den Krankheitsverlauf darstellen (Winder-Rhodes, Evans et al. 2013).

Bisher ist die Assoziation von Fehlfunktion des heterozygot mutierten GBA-Gens und Auftreten schwerer ausgeprägten Symptomen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom nicht gänzlich verstanden.

Es wurde gezeigt, dass membrangebundenes alpha-Synuclein mit der Glukozerebrosidase agiert und diese in ihrer Funktion hemmt (Yap, Velayati et al. 2013). Diese Interaktion scheint eine wichtige Rolle bei der Pathogenese zu spielen: Bei der Parkinson-Erkrankung kommt es zu einer Akkumulation von alpha-Synuclein, welches dann durch oben genannte Interaktion vermehrt zu einer Funktionseinschränkung der Glukozerebrosidase führen könnte und zum anderen selbst eine neurotoxische Wirkung hat. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Parkinson-Patienten mit heterozygoten Mutationen im GBA-Gen eine um circa 30% reduzierte Funktion

der Glukozerebrosidase aufweisen, was wiederum den lysosomalen Abbau von Proteinen wie z.B. alpha-Synuclein stört. Somit ist möglicherweise von einem bidirektionalen Loop bei der Pathogenese von GBA-assoziierten Parkinson-Syndromen auszugehen.

Eine vermehrte Lewy-Körper-Anreicherung könnte das Resultat sein, und zum Teil die schnellere Entwicklung von motorischen und nichtmotorischen Symptomen bei Parkinson-Patienten mit GBA-Mutation erklären.

1.3 Diagnosekriterien

Die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms wird nach den aktuellen Leitlinien der British Brain Bank durch die Anamnese und die neurologische Untersuchung gestellt (Hughes, A. J., Y. Ben-Shlomo, et al. (1992). Hierfür ausschlaggebend ist das Auftreten der Kardinalsymptome: Brady-, Hypo- und Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität.

Im Folgenden werden diese näher beschrieben.

1.3.1 Brady-, Hypo- und Akinese

Unter Bradykinese versteht man eine Verlangsamung der willkürlichen Bewegungsabläufe. Dies zeigt sich beispielsweise bei schnellen Wechselbewegungen der Hände als Bradydiadochokinese. Hypokinese beschreibt die Verkleinerung der Bewegungsamplitude, wie sie zum Beispiel der Fall ist beim Schriftbild. Parkinson-Patienten weisen im Vergleich zu Gesunden ein verkleinertes, zum Teil unleserliches Schriftbild auf (Mikrographie) (Smits, Tolonen et al. 2014).

Akinese bezeichnet die Bewegungsarmut bei maximaler Ausprägung auch bis zur Bewegungslosigkeit. Dies zeigt sich im Gesicht durch einen verminderten

mimischen Gesichtsausdruck (Hypomimie) oder durch ein vornübergebeugtes Gangbild mit vermindertem Armschwung.

1.3.2 Rigor

Rigor ist der Ausdruck für eine Erhöhung des Muskeltonus. Hervorgerufen wird er durch eine Anspannung der quergestreiften Muskulatur. Im Gegensatz zur Spastik ist der Rigor fast immer gleich ausgeprägt und nicht von der Geschwindigkeit der passiven Bewegung abhängig. Der gesteigerte Muskeltonus wird von den Patienten als Steifheitsgefühl vor allem in den Extremitäten wahrgenommen und führt dazu, dass diese sich schwerer gegen Widerstand bewegen lassen. Besonders gut untersuchbar ist der Rigor bei abwechselnder passiver Extension und Flexion der Handgelenke durch den Untersucher. Beim sogenannten Zahnradphänomen kommt es zu einem ruckartigen Nachlassen des Muskeltonus, woraufhin die Extremität sich nur schrittweise gegen Widerstand bewegen lässt. Der Rigor kann provoziert, beziehungsweise gesteigert werden, wenn die kontralaterale Extremität aktiv bewegt wird (Hong, Perlmutter et al. 2007).

1.3.3 Tremor

Unter Tremor versteht man eine unwillkürliche rhythmische Bewegung einer Körpergruppe, die bedingt ist durch abwechselnde Kontraktionen antagonistischer Muskelgruppen. Hinsichtlich der Amplitude und der Frequenz lässt sich der Tremor unterscheiden. Der typische Parkinson-Tremor, der sich bei 70 % der idiopathischen Parkinson Patienten feststellen lässt (Sethi 2002), ist ein vor allem einseitiger Ruhetremor mittlerer Amplitude und mittlerer Frequenz (4-7 Hertz). Typischerweise tritt er in den Extremitäten distal betont auf. Weiterhin kann auch der Kopf oder das Kinn betroffen sein. Der Tremor kann durch Ablenkung, beispielsweise Rechnen oder durch Stress, verstärkt

werden. Weiterhin kann beim Parkinson-Syndrom auch ein Aktions- oder Haltetremor auftreten.

1.3.4 Posturale Instabilität

Unter posturaler Instabilität versteht man eine Haltungsinstabilität. Für eine aufrechte Haltung werden neben den posturalen Reflexen (Stellreflexen), visuelle, sensorische und vestibuläre Informationen, verschiedene Ausgleichsbewegungen (Ausgleichsschritte), sowie kognitive Fähigkeiten (Woollacott and Shumway-Cook 2002) benötigt. Die Haltungsinstabilität resultiert aus einer Störung der Stellreflexe beziehungsweise einer der anderen Komponenten und hat eine vermehrte Sturzneigung zur Folge. Abhängig von der Sturzrichtung kann unterschieden werden zwischen Propulsion (nach vorne), Retropulsion (nach hinten) und Lateropulsion (zur Seite).

1.4 Gangstörung bei idiopathischen Parkinson-Patienten

Neben den oben aufgeführten Kardinalsymptomen ist gehäuft ein veränderter, unsicherer Gang bei idiopathischen Parkinson-Patienten zu beobachten. Etwa 3 Jahre nach Diagnosestellung weisen circa 85 % der Patienten Gangstörungen auf (Kang, Bronstein et al. 2005). Da sich die Veränderungen des Ganges oder der Haltung schneller entwickeln als die restlichen motorischen Symptome, scheinen diese Veränderungen ein sehr guter Parameter für den Krankheitsprozess zu sein (Evans, Mason et al. 2011). Diese Gangstörungen führen vermehrt zu Stürzen, die mit Verletzungen, Immobilisation und einer erhöhten Mortalität einhergehen (Bloem, Hausdorff et al. 2004). Der menschliche Gang wird bei Gesunden als symmetrische Abfolge der linken und der rechten unteren Extremität betrachtet. Bei idiopathischen Parkinson Patienten wird dieser aus noch nicht hinreichend erklärten Gründen asymmetrischer. Dies ist selbst in frühen Krankheitsstadien schon sichtbar (Baltadjieva, Giladi et al. 2006). Zudem zeigen sich weitere Veränderungen, wie

eine verkürzte Schrittlänge, eine erhöhte Gangvariabilität oder die eingeschränkte Fähigkeit, einen stetigen Gangrhythmus zu generieren (Hausdorff 2009). Diese Veränderungen gehen über die altersbedingten Veränderungen (z.B. reduzierte Ganggeschwindigkeit) hinaus (Bohannon 1997).

Nach Plotnik et al. wird ein Gangzyklus von 360° durch einen Schritt, das heißt, wenn die Ferse eines Beines den Boden verlässt und diesen zum zweiten Mal berührt, definiert. Die Phase Phi wird definiert durch den Beginn eines Gangzyklus bis zu dem Zeitpunkt, in dem die Ferse des kontralateralen Beines den Boden berührt. Optimaler Weise beträgt die Phase 180° für einen rhythmischen, physiologischen Gang. Der Phase Coordination Index (PCI) beschreibt die bilaterale Koordination des Ganges und beurteilt die Ungenauigkeit und Inkonsistenz der Generierung der Phi-Phase. Geringe PCI-Werte spiegeln hierbei einen beständigen, rhythmischen Gang wieder (Plotnik, Giladi et al. 2007, Plotnik, Giladi et al. 2009). Parkinson-Patienten weisen als Zeichen eines unrhythmischen Ganges höhere PCI-Werte und eine höhere Abweichung von der optimalen Phi-Phase auf (Plotnik, Giladi et al. 2007).

Entgegen früherer Meinungen, wonach es sich bei dem Gang um einen größtenteils automatischen motorischen Prozess handelt, welcher nur auf ein Minimum an kognitiven Informationen zurückgreift, ist man heutzutage vielmehr der Meinung, dass für einen sicheren Gang Aufmerksamkeitsleistungen und Exekutivfunktionen benötigt werden (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). Auf diese Exekutivfunktionen soll nun näher eingegangen werden.

1.4.1 Exekutivfunktionen

Unter Exekutivfunktionen wird eine Vielzahl kognitiver Prozesse verstanden, mit denen Menschen in der Lage sind, ihr Verhalten zu generieren und zu steuern. Sie sind essentiell für zielgerichtete sowie nichtroutinierte Handlungen und somit für die Bewältigung des Lebensalltags. Nach der amerikanischen

Neuropsychologin Muriel Lezak können diese in 4 Hauptkomponenten aufgeteilt werden: Volition, Planung, zielorientiertes Handeln und effektive Leistung (Lezak 1982). Durch verschiedene Autoren wurden sie um weitere Bestandteile erweitert. Godefroy et al. erweiterten sie beispielsweise um allgemeine Verhaltensmuster bzw. Muster der Verhaltenskontrolle, wie die Kontrolle über Emotionen, Risikobereitschaft und das Fällen von Entscheidungen (Godefroy, Azouvi et al. 2010). Weitere Komponenten, wie die Fähigkeit das Verhalten neuen Anforderungen entsprechend zu ändern, die Überwachung des Prozesses einer Aufgabe und die Strategiewahl, wurden durch Burgess und Alderman hinzugefügt (Burgess 2004). Laut Anderson und Kollegen, sowie Lafleche & Albert ist zu den Exekutivfunktionen die kognitive Flexibilität, die Konzeptbildung, sowie die Sequenzierung von komplizierten Abläufen, hinzuzufügen (Anderson 2001) (Lafleche and Albert 1995). Die Exekutivfunktionen sollten laut Anderson et al. um die Fähigkeit Aufmerksamkeit zu teilen, ergänzt werden (Anderson 2002).

Anatomisch assoziiert sind die Exekutivfunktionen vor allem mit dem präfrontalen Kortex, jedoch sind weitere Gehirnareale wie der supplementäre motorische Cortex oder der Gyrus cinguli sowie funktionelle Systeme wie das limbische System oder die Basalganglien mit dem präfrontalen Kortex und den Exekutivfunktionen verbunden (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008).

Weiterhin spielen sie eine zentrale Rolle in Dual Task Situationen, sodass auf diese Situationen und der Zusammenhang im Folgenden näher eingegangen werden soll.

1.4.2 Dual Task-Situationen

Die Exekutivfunktionen spielen eine zentrale Rolle in sogenannten Dual Task-Situationen: wenn 2 Aufgaben gleichzeitig durchgeführt werden sollen, werden Exekutivfunktionen benötigt, um eine der beiden Aufgaben zu priorisieren. Die Priorisierung erfolgt hierbei in der Regel nach dem ‚*minimize danger and maximize reward*‘-Prinzip, d.h. es wird so priorisiert, dass zunächst die Gefahr

der Selbstverletzung, durch beispielsweise einen Sturz, minimiert wird, um anschließend die zweite Aufgabe, die mit einer höheren Freude bzw. Lohn einhergeht, durchzuführen (Williams 2006). Von zentraler Bedeutung ist dies, wenn während des Gehens eine weitere kognitive Aufgabe bewältigt werden soll. Gesunde priorisieren hierbei einen sicheren Gang auf Kosten der kognitiven Aufgabe (*„posture first strategy“*) (Bloem, Valkenburg et al. 2001), um das Gleichgewicht zu halten und so das Sturzrisiko zu minimieren. Parkinson Patienten scheinen dagegen dazu zu neigen, eine *„posture second strategy“* zu wählen, das heißt, sie priorisieren die kognitive Aufgabe auf Kosten des Ganges, da sie nicht ausreichend in der Lage sind, die Risiken ihrer Handlungen abzuschätzen (Bloem, Grimbergen et al. 2006). Dieses Verhalten wird umso deutlicher, je komplexer die zweite Aufgabe ist und somit vermehrt Aufmerksamkeitsleistungen nötig sind, um einen sicheren Gang zu gewährleisten (Bloem, Grimbergen et al. 2006).

Das bedeutet konkret: Wenn 2 Aufgaben gleichzeitig durchgeführt werden, kann es infolge der Dual Task-Situation zu Veränderungen bzw. Einbußen (wie vermehrte Fehler in einer der beiden Aufgaben) im Vergleich zu der Single Task-Situation kommen. Diese Einbußen werden als Dual Task Kosten bezeichnet und entstehen, wenn 2 Aufgaben zur selben Zeit durchgeführt werden sollen und somit um dieselben kognitiven Ressourcen konkurrieren (Schubert 2008). Bisher ist noch nicht vollständig geklärt, wie es zu diesen Einbußen kommt.

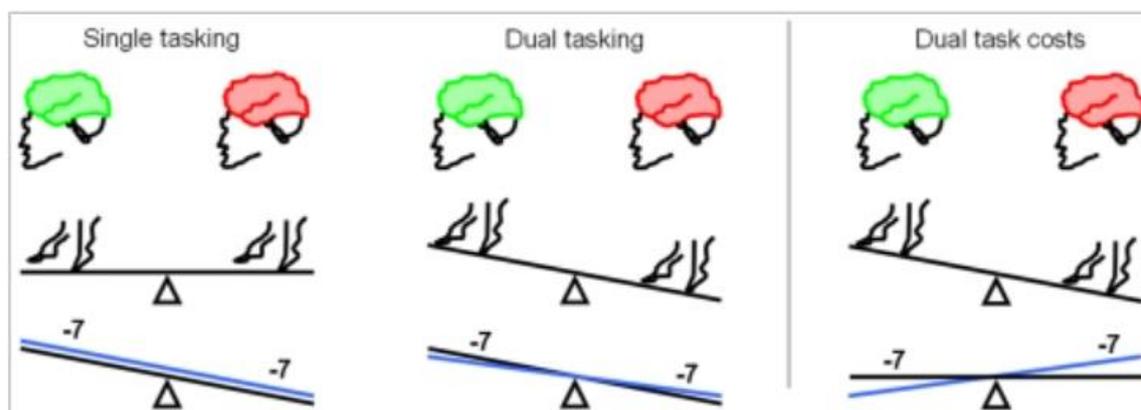


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Verhaltens in Single Task- und Dual Task-Situationen, sowie der Dual Task Kosten. Erklärung siehe Text. Gruppe 2 (rot) zeigt im Vergleich zu Gruppe 1 (grün) geringere Veränderungen der Dual Task Kosten der Fehleranzahl der Subtraktionen und untermauert somit die Feststellung, dass diese Gruppe die zweite Aufgabe (Subtrahieren) auf Kosten des Ganges priorisiert.

Aus Hobert et al PLOS ONE 2011 (Hobert, Niebler et al. 2011)

In Abbildung 1 ist schematisch eine Dual Task-Situation, nämlich Gehen und Subtrahieren, dargestellt. Hierbei sind links (grünes Gehirn, Gruppe 1) jeweils Personen mit gut funktionierendem Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen (getestet durch den *Trail Making Test*), und rechts (rotes Gehirn, Gruppe 2) jeweils Personen mit schlechter funktionierendem Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen (getestet durch den *Trail Making Test*) wie es der Fall sein kann beim Parkinson-Syndrom, dargestellt. Die schwarze obere Linie repräsentiert hierbei die Gehgeschwindigkeit, die schwarze untere Linie die Subtraktionsgeschwindigkeit und die blaue untere Linie die Anzahl der Fehler beim Subtrahieren. Unter der Single Task-Situation (nur Gehen oder nur Subtrahieren) zeigen sich keine wesentlichen Auffälligkeiten zwischen den beiden Gruppen. Die Gehgeschwindigkeit unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen den beiden Gruppen; bezüglich der Subtraktionsgeschwindigkeit sowie der Anzahl der gemachten Fehler zeigt die Gruppe 1 bessere Ergebnisse. Unter der Dual Task-Situation (Gehen und Subtrahieren) zeigen sich jedoch priorisierungsbedingt Veränderungen der Variablen. Sowohl die Gehgeschwindigkeit als auch die Subtraktionsgeschwindigkeit ist in der Gruppe 2 weiterhin etwas geringer als in der Gruppe 1, jedoch zeigt sich ein geringerer

Abstand zwischen den gemachten Fehlern bei den Subtraktionen, als Zeichen dafür, dass die Gruppe 2 das Subtrahieren auf Kosten des Gehens priorisiert.

Fast die Hälfte aller Stürze von Parkinson Patienten resultieren aus Situationen, in denen sie versuchen, mehrere Aufgaben gleichzeitig zu bewältigen (M.D. Willemsen 2000). Dass idiopathische Parkinson-Patienten unter einem unsicheren Gang leiden und offensichtlich über eine verminderte Fähigkeit verfügen in Dual Task-Situationen nach dem ‚*minimize danger and maximize reward*‘ zu priorisieren, könnte erklärbar sein durch die Verbindung zwischen den Basalganglien und dem Frontallappen (Dubois, Malapani et al. 1994). Durch diese Verbindung könnte der Funktionsverlust der Basalganglien beim Parkinson-Syndrom sich negativ auf die Funktionen des Frontallappens auswirken. Da der Frontallappen als anatomisches Korrelat der Exekutivfunktionen gesehen werden kann, könnte dieser negative Einfluss zu Defiziten in den Exekutivfunktionen und in den Aufmerksamkeitsleistungen führen, die wiederum essentiell für einen sicheren Gang sind und dadurch den unsicheren Gang bei Parkinson-Patienten erklären.

1.4.3 Ganguntersuchung in verschiedenen Populationen

Der Gang ist seit Jahren Bestandteil intensiver Forschung. In zahlreichen Studien wurde der Gang unter verschiedenen Bedingungen untersucht und analysiert. Hierfür werden zunehmend tragbare Sensoren (unter anderem mit Accelerometern als integrierte Messgeräte) verwendet. Bisher ist der Effekt bzw. die Auswirkungen, die Dual Task-Situationen auf den Gang haben, noch nicht hinreichend verstanden. Selbst bei jungen, gesunden Patienten kommt es in solchen Situationen zu einem veränderten Gangmuster (z.B. reduzierte Ganggeschwindigkeit), sodass davon auszugehen ist, dass neben einem funktionierenden motorischen System auch Aufmerksamkeitsleistungen und Exekutivfunktion nötig sind. Die Auswirkungen nehmen sowohl im Alter als auch bei Menschen mit kognitiven oder motorischen Defiziten oder neurologischen

Erkrankungen (Alzheimer, Schlaganfall, Parkinson Syndrom) zu (Yogev-Seligmann, Giladi et al. 2013). Die Gangveränderungen im Alter können zum Teil durch den altersbedingten Abbau der kognitiven Fähigkeiten sowie durch eine zunehmende Muskelschwäche und abnehmende sensorische Fähigkeiten erklärt werden (Bock 2008).

Es ist noch nicht hinreichend verstanden, was der Gangstörung beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zugrunde liegt. Die Untersuchung des Ganges ist von zentraler Bedeutung, um mögliche Ansatzpunkte für einen sicheren Gang zu finden und das erhöhte Sturzrisiko, welches mit der Gangstörung einhergeht, zu minimieren. In der Studie von Yogev-Seligmann al. (Yogev-Seligmann, Giladi et al. 2013) konnte gezeigt werden, dass idiopathische Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden, jungen und gesunden, alten Kontrollpersonen ein verändertes Gangmuster, wie z.B. eine signifikant erhöhte Schrittvariabilität, in Dual Task-Situationen aufwiesen. Darüber hinaus wiesen sie tendenziell die höchsten Dual Task Kosten für die verschiedenen Aufgaben auf. Die Studie von Panyakaew und Bhidayasiri (Panyakaew and Bhidayasiri 2013) zeigte, dass selbst idiopathische Parkinson-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium ohne offenkundige Gangstörung ein verändertes Gangmuster in Dual Task-Situationen aufweisen. Dies könnte bedeuten, dass die Gangveränderungen eventuell schon präklinisch in der Prodromalphase sichtbar sind und somit einen frühzeitigen Therapieansatz bieten.

Die Studie von Mirelman al. (Mirelman, Gurevich et al. 2011) verglich Nicht-Mutationsträger und gesunde asymptotische Mutationsträger mit LRRK2 Mutation (diese Mutation führt mit sehr hoher Penetranz zu einem Parkinson-Syndrom) hinsichtlich ihres Ganges in Single- und Dual Task-Situationen. Die Mutationsträger wiesen beim schnellen Gehen und vor allem in der Dual Task-Situation eine erhöhte Gangvariabilität auf. Diese Gangveränderung könnte entweder als frühe präklinische motorische Veränderungen gewertet werden oder zurückzuführen sein auf eine allgemein veränderte Ganggenerierung bei Mutationsträgern. Idiopathische Parkinson-Patienten und ältere Probanden, die gehäuft stürzen, zeigten in der Studie von Yogev al. (Yogev, Plotnik et al. 2007)

sowohl in der Single als auch in der Dual Task-Situation eine signifikant erhöhte Gangasymmetrie. Die Studie von Plotnik al. (Plotnik, Giladi et al. 2009), die idiopathische Parkinson-Patienten mit gesunden Kontrollen hinsichtlich ihres Gangverhaltens verglich, bestätigte durch signifikant höhere PCI - Werte in der Dual Task-Situation, dass idiopathische Parkinson-Patienten hierunter eine eingeschränkte bilaterale Koordination und einen arhythmischeren Gang im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufwiesen.

GBA-Mutationsträger scheinen in einem früheren Alter erste Krankheitssymptome zu zeigen (Wu, Chen et al. 2007, Nichols, Pankratz et al. 2009, Huang, Wu-Chou et al. 2011, Moraitou, Hadjigeorgiou et al. 2011). In einer früheren Studie (Gan-Or, Bar-Shira et al. 2010) konnte gezeigt werden, dass der Anteil der *Early-Onset* Parkinson-Patienten (d.h. das Erkrankungsalter lag bei unter 50 Jahren) bei GBA-Mutationsträger höher ist als bei Nicht-Mutationsträger. Weiterhin weisen GBA-Mutationsträger vermehrt kognitive Defizite bis hin zur Demenz auf (Sidransky, Nalls et al. 2009). Sie zeigen einen schnelleren Krankheitsverlauf, sodass der GBA-Status ein wesentlicher prognostischer Vorhersagewert sein könnte (Winder-Rhodes, Evans et al. 2013). GBA Parkinson-Patienten leiden darüber hinaus vermehrt unter nicht-motorischen Symptomen, vor allem neuropsychiatrischer Art, wie Depressionen, Angststörungen und Schlafstörungen (Brockmann, Srulijes et al. 2011). Bisher zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Mutationsträgern und Nicht-Mutationsträgern hinsichtlich der Schwere der motorischen Symptome (Sidransky, Nalls et al. 2009), jedoch konnte in einer früheren Studie (Gan-Or, Giladi et al. 2009) gezeigt werden, dass GBA-Patienten vermehrt unter Bradykinese leiden, sodass weitere Studien nötig sind, um GBA Parkinson-Patienten hinsichtlich der motorischen Symptome zu untersuchen. Weiterhin wurde bisher in keiner anderen Studie das Gangverhalten - insbesondere mittels Sensortechnik - dieser Patientengruppe untersucht. Da dieses Patientenkollektiv vermehrt nichtmotorische Symptome (Neumann, Bras et al. 2009, Brockmann, Srulijes et al. 2011, McNeill, Duran et al. 2012), wie beispielsweise kognitive Defizite aufweisen, die wiederum interessant für die Dual Tasking-Aspekte der Gangprüfung sind (Yogev-

Seligmann, Hausdorff et al. 2008) und eine schnellere Progression der motorischen Symptome (Winder-Rhodes, Evans et al. 2013) zeigen, handelt es sich hierbei um ein prädestiniertes Patientenkollektiv zur differenzierten Untersuchung des Ganges.

1.5 Ziele der Studie

Aufgrund der bis dato vorliegenden Studienlage besteht kein Zweifel daran, dass es bei idiopathischen Parkinson-Patienten zu einer Verschlechterung des Ganges mit zunehmender Gangasymmetrie und Gangvariabilität kommt. Dies wird vor allem deutlich bzw. nimmt zu in Dual Task-Situationen. Dieser Zusammenhang könnte begründet sein durch eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten, insbesondere den Exekutivfunktionen, die eine essentielle Rolle in Dual Task-Situationen spielen.

Bisher wurde unseres Wissens das Gangverhalten von Parkinson-Patienten mit GBA-Mutation noch nicht im Rahmen einer Studie untersucht. In dieser Arbeit sollen Parkinson-Patienten mit GBA-Mutation hinsichtlich ihres Gangverhaltens unter Single Task- und Dual Task-Bedingungen mit sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen verglichen werden.

Wir wissen, dass Parkinson-Patienten mit GBA-Mutation häufiger unter kognitiven Defiziten und anderen nichtmotorischen Symptomen leiden, sodass aus diesem Grund in dieser Arbeit der Fokus vor allem auf die Ganganalyse während Dual Task-Situationen gerichtet wird.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen zwei Hypothesen getestet werden:

- Hypothese (H1): GBA Parkinson-Patienten zeigen signifikante Unterschiede im Gangverhalten in der Single Task-Situation im Vergleich zu sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

- Hypothese 2 (H2): GBA Parkinson-Patienten zeigen signifikante Unterschiede im Gangverhalten in der Dual Task-Situation im Vergleich zu sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

2 Material und Methoden

2.1 Die Studie im Überblick

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Querschnittsstudie zur Beurteilung des Gangverhaltens von Parkinson-Patienten mit Mutation im GBA - Gen.

An der Studie beteiligt ist das „Hertie Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen“. Genehmigt wurde die Studie nach schriftlicher Anfrage durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät am Universitätsklinikum Tübingen.

Zunächst wurde als Vorbereitung auf diese Studie die DNA von 1000 idiopathischen Parkinson-Patienten in Deutschland auf die 2 häufigsten Mutationen im GBA-Genabschnitt (N370S, L444P) hin untersucht. Deutschlandweit wiesen 38 Patienten eine der beiden Mutationen auf, 20 dieser Patienten waren schriftlich damit einverstanden, an dieser Studie teilzunehmen.

Diese Arbeit basiert auf der *Follow Up*-Untersuchung dieses Patientenkollektivs.

Die Patienten wurden 2 Jahre nach der oben erwähnten Baseline-Untersuchung zur erneuten Untersuchung nach Tübingen einbestellt und anschließend erneut klinisch untersucht und unterschiedlichen Testungen unterzogen. Die *Follow Up*-Untersuchung enthielt die Ganganalyse, die zentraler Bestandteil dieser Arbeit ist.

Aus folgenden Gründen: zwei natürliche Todesfälle und die Verschlechterung des gesundheitlichen Zustandes zweier Probanden, die eine erneute repräsentative Teilnahme an der Studie nicht möglich machte; Ablehnung einer erneuten Teilnahme zweier Probanden ohne Angabe von Gründen, wurden in

der *Follow Up*-Untersuchung letztlich insgesamt 14 Personen, davon 10 männlich und 4 weiblich, untersucht. Von den 14 GBA-Parkinsonpatienten konnten schlussendlich Datensätze der Ganganalyse von 11 Probanden (9 männlich, 2 weiblich) berücksichtigt werden. Bei den anderen drei Probanden wurde im Einvernehmen mit den Probanden aufgrund einer zu schlechten körperlichen Verfassung auf die Ganganalyse verzichtet. Verglichen wurden die Ergebnisse der GBA Parkinson-Patienten mit Patienten, die unter einem sporadischen Parkinson-Syndrom leiden sowie von gesunden Kontrollpersonen. Die Untersuchung erfolgte in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen.

2.1.1 Klinische Untersuchung und neuropsychologische Testverfahren

Die Probanden wurden einzeln für die Untersuchung nach Tübingen einbestellt. Nacheinander wurden die einzelnen Stationen mit den jeweiligen Tests durchlaufen. Die Untersuchungen wurden im ‚ON‘ – Zustand, also unter bestmöglicher Medikamenteneinstellung und -wirkung, durchgeführt.

Bei der Untersuchung wurde folgendes erhoben:

- Erfassung der aktuellen Medikation und eventuelle Nebenwirkungen
- Neurologische Untersuchung inklusive der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) *Part III* und *Part IV* zur Erfassung der motorischen Fähigkeiten sowie Komplikationen der Behandlung.
- Digitomotographie (Q-Motor) zur Erfassung von Feinmotorikstörungen (Reilmann 2013, Maetzler 2015)
- *Timed motor test battery* zur Erfassung von motorischen Dysfunktionen (Haaxma 2008)
- Neuropsychologische Testverfahren:
 - *The revised form of the Beck Depression Inventory* (BDI-II) zur Erfassung depressiver Symptomatik (Leentjens, Verhey et al.

2000). Dieser Fragebogen besteht aus 21 Fragen mit jeweils 4 Ankreuzmöglichkeiten. Der Proband soll hierbei die Fragen durchlesen und die Aussage, die am zutreffendsten beschreibt wie er sich in den letzten 2 Wochen gefühlt hat, markieren. Den 4 Aussagen ist jeweils ein Zahlenwert (0-3) zugeordnet. Anschließend werden die Summenwerte, die zu den markierten Aussagen gehören, addiert und somit ein Gesamtwert für den BDI ermittelt.

- *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS) zur Erfassung von Schlafstörungen (Chaudhuri, Pal et al. 2002)
- *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) zur Erfassung von 10 Verhaltensauffälligkeiten, die gehäuft bei Patienten mit Demenz festgestellt werden konnten (Cummings 1997)

- Erfassung von kognitiven Defiziten:

- *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) (Dalrymple-Alford, MacAskill et al. 2010). Der MOCA testet mit Hilfe kleiner Aufgaben verschiedene Bereiche der Kognition: Aufmerksamkeit und Konzentration (Zahlenreihen sowohl in der selben als auch in umgekehrter Reihenfolge wiederholen; während eine Buchstabenliste vorgelesen wird, bei einem bestimmten Buchstaben immer mit der Hand auf den Tisch klopfen; fortlaufendes Subtrahieren) , Exekutivfunktionen (Zahlen und Buchstaben abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge verbinden; einen Würfel und eine Uhr, die auf zehn nach elf steht, nachzeichnen), Benennen (3 Tiere benennen), Gedächtnis (sich 5 Begriffe merken und diese nach 5 Minuten wiederholen), Sprache (2 Sätze wiederholen; möglichst viele Wörter aufzählen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen), Abstraktion (Gemeinsamkeit von 2 Wörtern feststellen) und Orientierung

(Datum, Monat, Jahr, Wochentag, Ort, Stadt). Jede richtig bewältigte Aufgabe wird mit 1 Punkt bewertet. Maximal können 30 Punkte erreicht werden. Bei einer kürzeren Ausbildungsdauer als 12 Jahre wird 1 Punkt zusätzlich verteilt. Ein Wert von mindestens 26 wird als normal betrachtet.

- *Trail Making Test A* und *B* (TMT-A und TMT-B) und *Delta TMT* (Differenz zwischen TMT-B und TMT-A) zur Bestimmung der kognitiven Flexibilität und des Arbeitsgedächtnisses als Bestandteil der Exekutivfunktionen (Ble, Volpato et al. 2005) (Drane, Yuspeh et al. 2002). Bei dem TMT-A soll der Proband die Zahlen 1 bis 25, die auf einem Blatt Papier verteilt sind, in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Bei dem TMT-B sind nicht nur Zahlen (1 bis 13), sondern auch Buchstaben (A bis L) auf einem Blatt Papier verteilt. Der Proband soll hierbei nun abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C-4-D-...) miteinander verbinden. Wiederläuft ihm beim Verbinden ein Fehler, wird der Proband auf diesen hingewiesen, sodass der Proband die Aufgabe schlussendlich ohne Fehler zu bewältigen hat. Bei beiden Tests wird die benötigte Zeit mit einer Stoppuhr gemessen. Dabei standen den Probanden maximal 300 s zur Verfügung. Nach Überschreitung dieser maximalen Zeit wurde der Test abgebrochen und beendet, diese Probanden erhalten dann automatisch 300 Sekunden als Wert. Anschließend wurde das *Delta TMT* (Differenz zwischen TMT-B und TMT-A) berechnet. *Delta TMT*, von den manuellen Fertigkeiten relativ unabhängig, ist der entscheidende Parameter zur Bestimmung der kognitiven Flexibilität (Vazzana, Bandinelli et al. 2010)
- Autonome Testung zur Erfassung der vegetativen Funktionen nach dem Protokoll nach Friedrich und Kollegen (Friedrich, Rudiger et al. 2010, Maetzler, Karam et al. 2015)

- Schellong Test zur Erfassung der Kreislauffunktion
- *Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) Part III* zur Erfassung von autonomen Dysfunktionen (Wenning, Tison et al. 2004)
- *Pelli-Robson Contrast Sensitivity Test* zur Bestimmung der Kontrastwahrnehmung, die bei Parkinson-Patienten verringert sein kann (Pieri, Diederich et al. 2000)
- Test zur Farbunterscheidung: *Farnsworth Munsell 100 Hue*
- *Sniffin' Sticks* zur Erfassung des Riechvermögens, welches bei Parkinson-Patienten sehr oft verringert ist (Haehner, Boesveldt et al. 2009)
- Ganganalyse, die zentraler Bestandteil dieser Arbeit ist und auf die deshalb im Folgenden detaillierter eingegangen werden soll.

2.2 Ganganalyse

Die Ganganalyse bestand aus 5 verschiedenen Teilaufgaben. Diese wurden den Probanden erklärt, ohne sie aber vorzumachen. Die Probanden trugen in einem Gürtel auf Höhe des 5. Lendenwirbelkörpers einen Sensor (MoveMonitor®, McRoberts, Den Haag, Niederlande). Technische Details des Sensors finden sich unter www.mcroberts.nl.

Zu Beginn der Untersuchung mussten die Probanden so schnell wie möglich 10 Mal in 7er Schritten subtrahieren. Begonnen wurde bei der Zahl 172. Hierbei wurde neben der benötigten Zeit, die mit einer Stoppuhr gemessen wurde, die Fehlerzahl notiert. Danach mussten die Probanden im Stehen so schnell wie möglich je ein Kreuz in 32 weiße Boxen auf einem Blatt Papier setzen. Es wurde ebenfalls die benötigte Zeit mit einer Stoppuhr gemessen und notiert.

Die erste Teilaufgabe der Ganganalyse war der *Timed up and Go-Test*. Dieser Test besteht aus 4 Übungen. Hierbei sitzt der Proband angelehnt auf einem Stuhl ohne Armlehne und platziert die Füße auf 3 vormarkierten Streifen. Zuerst mussten die Probanden auf das Kommando des Untersuchers hin in normalem Tempo aufstehen, mit dem linken Bein starten und in normalem und sicherem Gangtempo bis zu einem 3 Meter entfernten Zielobjekt gehen, bei diesem links herum umdrehen, wieder zurück zum Stuhl gehen und die Ausgangsposition einnehmen. Anschließend wurde dasselbe wiederholt, jedoch mussten die Probanden nun mit dem rechten Bein starten und rechts herum umdrehen. Diese beiden Übungen wurden dann wiederholt, jedoch mit der Vorgabe, die Aufgaben nun so schnell wie möglich zu bewältigen. Bei allen Übungen wurde die benötigte Zeit mit einer Stoppuhr gemessen und notiert.

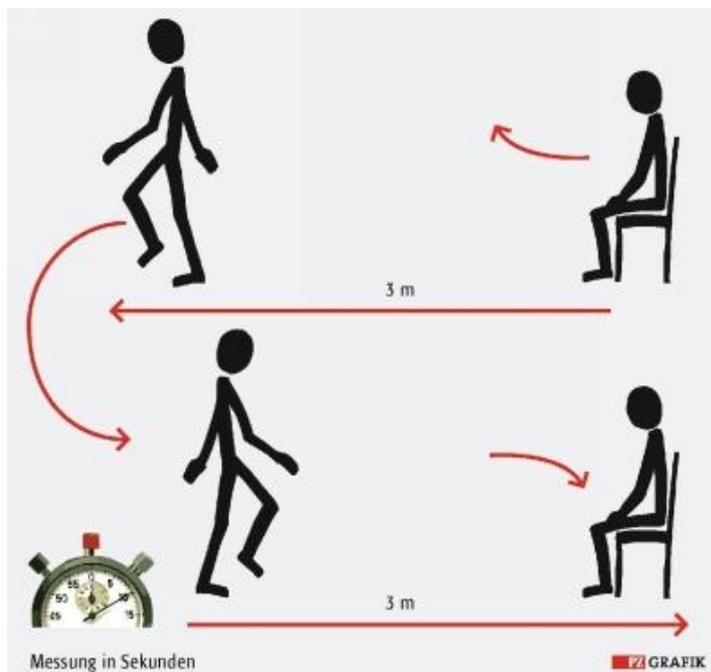


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Timed Up and Go-Tests. Hierbei steht der Proband auf, geht 3 m, umrundet ein Zielobjekt, geht 3 m zurück und nimmt anschließend die sitzende Ausgangsposition wieder ein. Es wird die dafür benötigte Zeit mit der Stoppuhr gemessen.

Aus: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/uploads/pics/tit-upgo_test_ID2727_88160.jpg

Die zweite Teilaufgabe diente zur Messung der Funktionellen Reichweite. Hierbei mussten sich die Probanden sicher mit schulterbreiter Fußstellung neben einer Wand positionieren. Anschließend mussten sie einen Arm mit gestreckten Fingern nach vorne strecken. Die Ausgangsposition der Fingerspitzen wurde auf dem Papier markiert. Daraufhin mussten sich die Probanden mit dem Arm so weit wie möglich nach vorne beugen, ohne jedoch die Beine vom Boden anzuheben, einen Schritt zu machen oder das Gleichgewicht zu verlieren. Wenn die Probanden diese Stellung eingenommen hatten, mussten sie „jetzt“ sagen und diese Position 15 Sekunden lang halten. Die neue Position der Fingerspitzen wurde ebenfalls auf dem Papier markiert. Nach Ablauf der 15 Sekunden durften die Probanden sich wieder aufrichten, den Arm herunternehmen und diese Position nochmals 15 Sekunden lang halten. Es wurde mittels Maßband der Abstand zwischen den 2 Markierungen ermittelt um die Funktionelle Reichweite in cm angeben zu können.

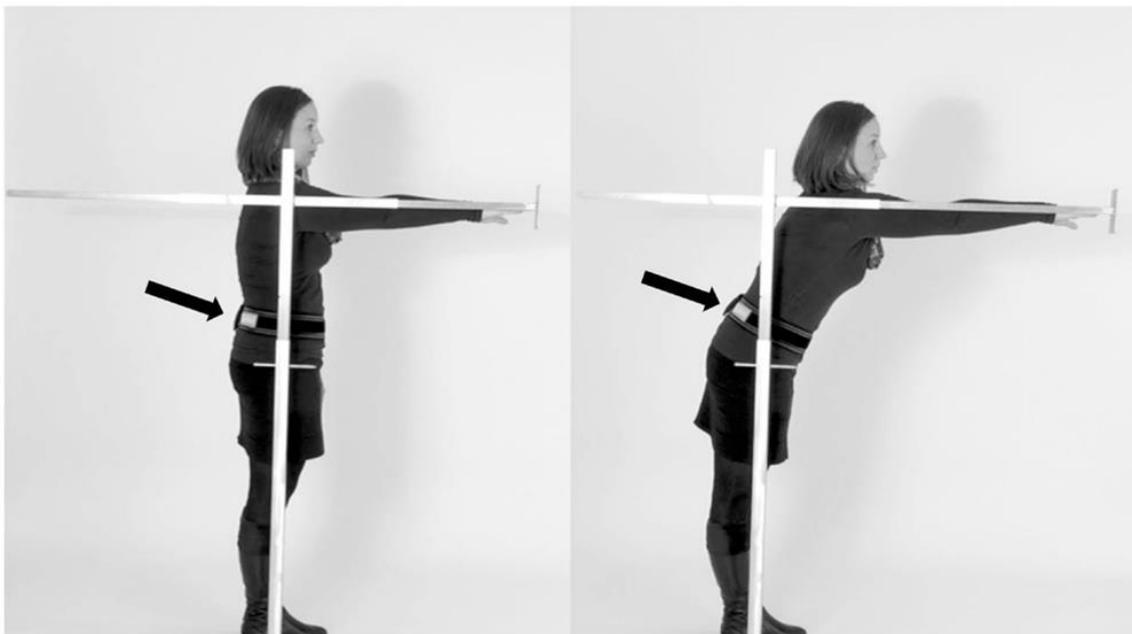


Abbildung 3: Darstellung der Testung der funktionellen Reichweite. Hierbei versucht der Proband nach Einnahme der stehenden Ausgangsposition mit ausgestrecktem Arm, den Arm soweit wie möglich nach vorne zu strecken und diese neue Position zu halten. Es wurde die Ausgangsposition des Armes sowie die neue Position markiert und mit einem Maßband der Abstand zwischen den beiden Markierungen gemessen. Aus: (Hasmann, Berg et al. 2014)

Die dritte Teilaufgabe diente zur Messung des statischen Gleichgewichts. Hierfür mussten sich die Probanden auf eine Schaumstoffunterlage stellen. Diese Übung wurde wenn möglich im Semitandemstand durchgeführt, das heißt, die linke Großzehenseite berührte die rechte Ferse, somit war der rechte Fuß vorne und der linke hinten. Falls dies nicht möglich war, wurde der geschlossene Stand gewählt und falls dieser ebenfalls nicht möglich war, der offene Stand. Begonnen wurde die Aufgabe damit, dass die Probanden 30 Sekunden lang mit geschlossenen Augen sicher auf der Schaumstoffunterlage zu stehen hatten. Anschließend wurde dasselbe wiederholt, nur dass die Probanden dieses Mal die Augen 30 Sekunden lang geöffnet hatten. Die letzte Aufgabe dauerte insgesamt 80 Sekunden lang und bestand darin, die Augen abwechselnd für 10 Sekunden lang geöffnet und geschlossen zu haben. Begonnen wurde die Aufgabe mit geöffneten Augen. Das Kommando für die Wechsel wurde von dem Untersucher gegeben, der die Zeit mit einer Stoppuhr maß.

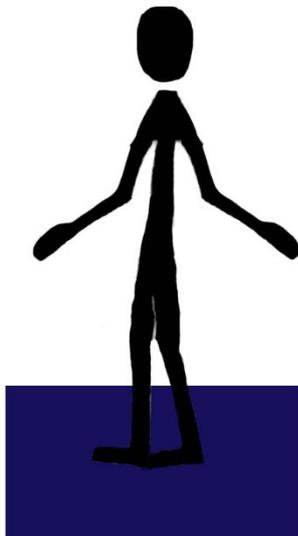


Abbildung 4: Schematische Darstellung der dritten Teilaufgabe: statische Gleichgewichtstestung. Hierbei steht der Proband im Semitandemstand auf einer Schaumstoffmatte, zuerst mit offenen, dann mit geschlossenen Augen.

Die vierte Teilaufgabe bestand darin, um einen Stoffkreis mit einem Durchmesser von 120 cm zu gehen. Der Startpunkt wurde durch eine Markierung auf dem Boden gekennzeichnet. Den Probanden wurde erklärt, den Stoffkreis selbst nicht zu berühren, ein normales und sicheres Gangtempo zu wählen und sich nach Umrunden des Stoffkreises wieder direkt hinter der Markierung zu positionieren. Dabei mussten die Probanden stets ein Klemmbrett in beiden Händen halten. Das Kommando wurde durch den Untersucher gegeben. Zunächst mussten die Probanden den Stoffkreis 3 Mal nach links umrunden, anschließend 3 Mal nach rechts. Dann wurden 2 Dual Task-Aufgaben durchgeführt. Hierbei mussten die Probanden den Stoffkreis 3 Mal nach links umrunden, während sie so schnell wie möglich so viele Kreuze wie möglich in weiße Boxen auf einem Blatt Papier setzten. Diese Aufgabe wurde wiederholt, jedoch mussten die Probanden dieses Mal den Stoffkreis 3 Mal nach rechts umrunden. Die gesetzten Kreuze wurden ausgezählt und notiert. Bei der zweiten Dual Task-Aufgabe mussten die Probanden während sie den Stoffkreis umrundeten so schnell wie möglich in 7er Schritten subtrahieren. Begonnen wurde bei der Zahl 152. Notiert wurde die Anzahl der Subtraktionen und die aufgetretenen Fehler. Bei allen Durchgängen wurde die Zeit mit einer Stoppuhr gemessen und notiert. Ebenso wurde die Strecke, die beim Halten nach der letzten Runde hinter der Markierung überschritten wurde, in cm angegeben. Bei beiden Dual Task-Aufgaben wurde den Probanden nicht gesagt, welche der beiden Aufgaben sie priorisieren sollen.

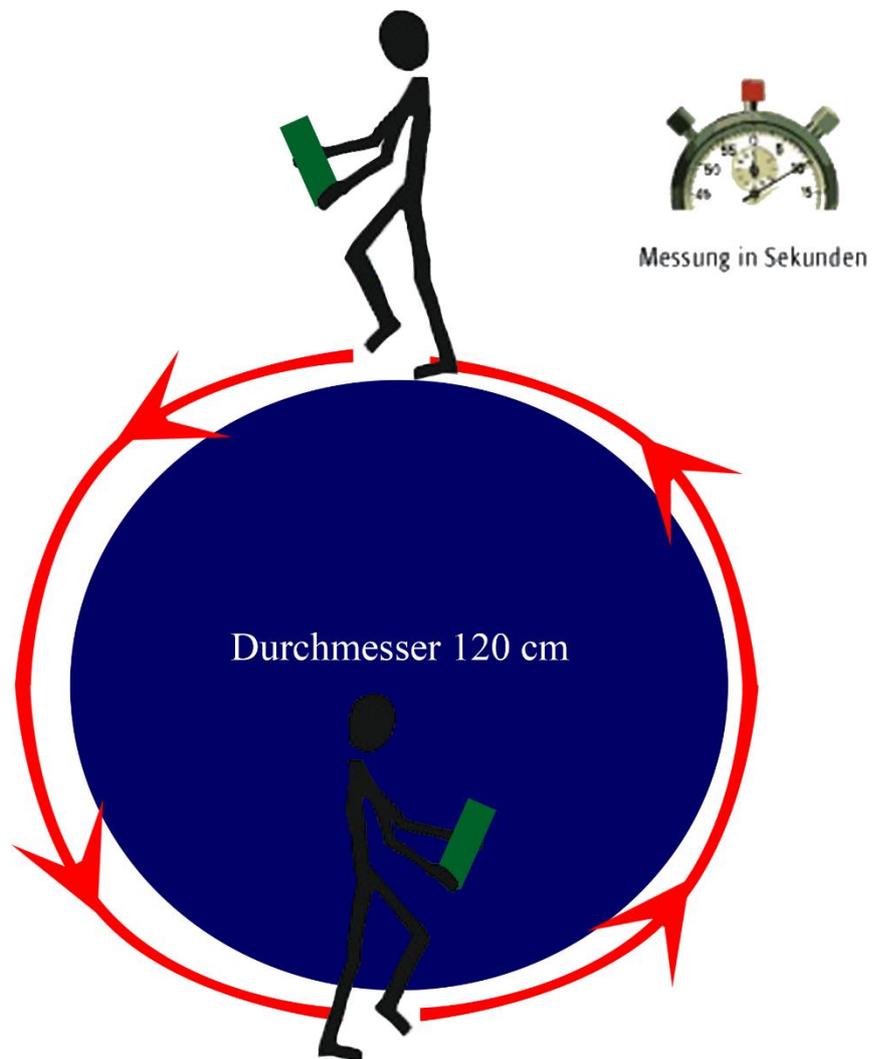


Abbildung 5: Schematische Darstellung der vierten Teilaufgabe. Hierbei umrundet der Proband, der ein Klemmbrett in beiden Händen hält, einen Stoffkreis, ohne diesen zu berühren. Hierbei umrundete er den Kreis unter Single Task Bedingung (nur Gehen), sowie unter Dual Task Bedingungen (Gehen und Kreuze setzen bzw. Subtrahieren). Es wurde jedes Mal die Zeit mit einer Stoppuhr gemessen.

Die fünfte Teilaufgabe bildet die Grundlage dieser Arbeit. Hierbei mussten die Probanden 20 m in einem langen Gang geradeaus gehen. Die Strecke wurde durch 2 Markierungen begrenzt. Zunächst mussten die Probanden schulterbreit an einer der beiden Markierungen stehen. Dabei hielten sie ein Klemmbrett mit einem weißen Blatt Papier voller leerer Boxen in beiden Händen. Auf das Kommando des Untersuchers hin mussten sie die Strecke absolvieren und hinter der zweiten Markierung mit beiden Beinen parallel stehen bleiben. Im

ersten Durchgang mussten sie mit dem linken Bein starten und die Strecke so schnell und sicher wie möglich absolvieren. Der zweite Durchgang erfolgte wieder so schnell und sicher wie möglich, jedoch mussten sie mit dem rechten Bein starten. Im dritten Durchgang mussten sie wieder mit dem linken Bein starten, jedoch in normalem Gehtempo gehen. Der vierte Durchgang begann mit dem rechten Bein und wurde ebenfalls in normalem Gehtempo absolviert. Bei den letzten beiden Durchgängen handelte es sich um Dual Task-Aufgaben. Die Probanden mussten mit dem linken Bein beginnen, die Strecke so schnell und sicher wie möglich absolvieren und dabei so viele Kreuze wie möglich in weiße Boxen auf einem Blatt Papier setzen. Die Anzahl der Kreuze wurde ausgezählt und notiert. Dann mussten sie mit dem rechten Bein beginnen, die Strecke so schnell und sicher wie möglich absolvieren und dabei so schnell wie möglich in 7er Schritten subtrahieren. Begonnen wurde bei der Zahl 112. Hierbei wurden die Anzahl der Subtraktionen und die gemachten Fehler notiert. Bei allen Durchgängen wurde die Zeit mit einer Stoppuhr gemessen und notiert. Bei beiden Dual Task-Aufgaben wurde den Probanden nicht gesagt, welche der beiden Aufgaben sie priorisieren sollen.

Anschließend wurde dem Proband der Gürtel entfernt, der Sensor ausgeschaltet und die Daten von der Micro-SD-Karte auf dem Laptop gespeichert.

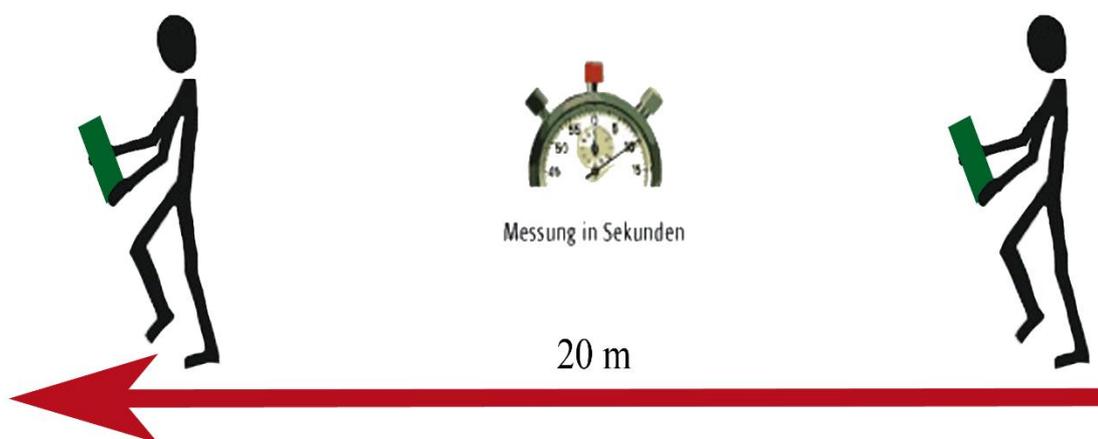


Abbildung 6: Schematische Darstellung der fünften Teilaufgabe. Hierbei absolviert der Proband, der in beiden Händen ein Klemmbrett hält, eine Gehstrecke von 20 m. Dies erfolgte sowohl unter Single Task-

Bedingung (nur Gehen), als auch unter Dual Task - Bedingung (Gehen und Kreuze setzen bzw. Subtrahieren). Die dafür benötigte Zeit wurde jedes Mal mit einer Stoppuhr gemessen.

2.3 Messsensor

Der MoveMonitor® (McRoberts, Den Haag, Niederlande) ist ein Hybrid-Sensor, der 3 Gyroskope und 3 Beschleunigungssensoren (Accelerometer) enthält. Der Sensor ist damit in der Lage, Bewegungen in 3 Richtungen, der antero-posterioren (x-Achse, Transversalebene), der cranio-caudalen (z-Achse, Sagittalebene) und der medio-lateralen (y-Achse, Frontalebene), wahrzunehmen.

Weiterhin enthält er Platz für eine Micro-SD-Karte zur Datenspeicherung, eine wieder aufladbare Batterie, sowie die Möglichkeit, eine Bluetooth-Verbindung zu einem Laptop herzustellen. Die gewonnenen Daten auf der Micro-SD-Karte konnten dann auf einen Server der Firma McRoberts hochgeladen werden, woraufhin diese ausgewertet wurden und wieder angefordert werden konnten. Im Folgenden ist ein Bild des Sensors zu sehen.

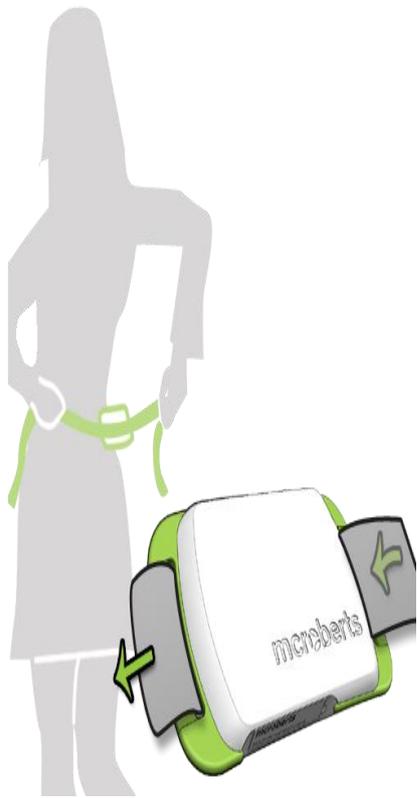


Abbildung 7: Darstellung des Sensors, der an die Lendenwirbelsäule befestigt wird

Aus <https://www.mcreberts.nl/products/movemonitor/dynaport>

2.4 Statistik

Tabelle 1: Relevante in dieser Arbeit berücksichtigte Parameter mit ihren Erklärungen

Parameter	Erklärungen
Subtraktionen	Anzahl der durchgeführten Subtraktionen
Fehler	Anzahl der gemachten Fehler beim Subtrahieren
Kreuze	Anzahl der gemachten Kreuze
Gehgeschwindigkeit	Berechnet mittels der Streckenlänge (20 m) und der dafür benötigten Zeit (manuell gemessen mit einer Stoppuhr)
Schrittfrequenz*	Anzahl der gemachten Schritte pro Sekunde
Schritte*	Gesamtheit der gemachten Schritte
Schrittzeit*	Durchschnittliche Zeit, die für einen Schritt benötigt wird
Double support Zeit*	Zeit, in der beide Füße gleichzeitig während dem Gehen auf dem Boden sind
Schrittzeit SD*	Zur Beschreibung der Standardabweichung der Schrittzeit
Schrittvariabilität	Zur Beschreibung der Unterschiedlichkeit der Schritte, d.h. wenn Schrittdauer oder –länge sich von Schritt zu Schritt unterscheiden
Gangasymmetrie*	Zur Beschreibung der Asymmetrie des Ganges
PCI*	Zur Beschreibung der bilateralen Koordination des Ganges
Symmetrie re/li Schritt*	Zur Beschreibung der Symmetrie zwischen den Schritten, die mit dem rechten und mit dem linken Bein gemacht wurden
Dual Task Cost	Veränderungen bzw. Einbußen, die durch eine Dual Task Situation entstehen im Vergleich zu der Single Task Situation allein

Tabelle 2 fasst die für diese Arbeit relevanten berechneten Parameter knapp zusammen. Die mit einem Sternchen versehenen Parameter wurden mit Hilfe des Sensors detektiert und durch die von McRoberts validierten, und zur Verfügung gestellten verschiedenen Algorithmen extrahiert. PCI, *Phase Coordination Index*; SD, *Standard Deviation*.

Alle Berechnungen wurden mit JMP, Version 10.0.0 (SAS) durchgeführt. Die Daten werden mittels Median und Spannweite angegeben, bei ordinalen Daten wird die Frequenz angegeben. Alle Berechnungen von kontinuierlichen Daten

erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test. Falls sich ein signifikanter Wert von $p < 0,05$ zeigte, wurde eine post hoc-Testung mittels Wilcoxon-Test und Bonferroni-Korrektur (signifikant bei $p < 0,017$) durchgeführt, zur Beurteilung des Verhältnisses der einzelnen Kohorten zueinander. Korrelationen wurden mittels linearer Regression (signifikant bei $p < 0,05$) berechnet.

Der Ergebnisteil ist so strukturiert, dass Parkinson-Patienten mit GBA-Mutation mit sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen verglichen werden. GBA-IPS-Patienten und SPS-Patienten wurden anhand der Krankheitsdauer *gematcht*, um darzustellen wie sich diese beiden Kohorten bei gleicher Krankheitsdauer in ihren Symptomen unterscheiden. Die Krankheitsdauer der GBA-IPS-Patienten lag hierbei im Median bei 6 Jahren (Spannweite 4-13 Jahre) und die Krankheitsdauer der SPS-Patienten im Median bei 7 Jahre (Spannweite 3-11 Jahre). Da GBA-IPS-Patienten im Durchschnitt früher erkranken als IPS-Patienten generell, und dies auch bei unserer Kohorte der Fall war, waren GBA-IPS-Patienten bei Einschluss in die Studie jünger als IPS-Patienten, was allerdings kein Signifikanzniveau erreichte ($p = 0,15$). GBA-IPS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen wurden anhand des Alters bestmöglich *gematcht*, um den Einfluss des Alters in diesen Berechnungen zu kontrollieren. Das Alter der GBA-IPS-Patienten lag hierbei im Median bei 58 Jahre (Spannweite 41-70 Jahre) und das der gesunden Kontrollpersonen im Median bei 56 Jahre (Spannweite 42-71 Jahre). Die in Tabelle 2 zusammengefassten Parameter wurden jeweils in Single Task-Situationen (d.h. die Aufgabe lautete so schnell wie möglich entweder nur zu Subtrahieren oder Kreuze zu setzen oder zu Gehen) und in Dual Task-Situationen (so schnell wie möglich Subtrahieren und Gehen oder so schnell wie möglich Kreuze setzen und Gehen) bestimmt und unter den 3 Gruppen verglichen.

Dual Task Kosten beschreiben die Veränderungen bzw. die Einbußen, die durch eine Dual Task-Situation entstehen im Vergleich zu der Single Task-Situation (Hobert, Niebler et al. 2011). Diese Einbußen können für alle

Parameter der Tabelle 2 berechnet werden. Durch Berechnung der Dual Task Kosten lassen sich Veränderungen, die durch die verschiedenen Bedingungen entstehen, besser vergleichen. Positive Werte spiegeln hierbei eine Verlangsamung bzw. Verschlechterung der Parameter in der Dual Task-Situation in Bezug auf die Single Task-Situation wieder. Negative Werte spiegeln eine Verbesserung der Parameter in der Dual Task-Situation in Bezug auf die Single Task-Situation wieder.

Anschließend wurde die Korrelation zwischen den Gang- und kognitiven Parametern, die signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten, und den demographischen und klinischen Parametern bestimmt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische, klinische Daten und Ausgangsdaten der Ganganalyse

Tabelle 2: Vergleich von GBA-IPS-Patienten (GBA), sporadischen Parkinson-Patienten (SPS) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollen) hinsichtlich demographischer und klinischer Parameter

	GBA-IPS	SPS	Kontrollen	p-Wert
Personen (weiblich) [N]	11 (2)	14 (2)	19 (4)	
Alter [Jahre]	58 (41-70)	67 (41-75)	56 (42-71)	0,18
Erkrankungsalter [Jahre]	50 (28-65)	59 (36-66)		0,07
Erkrankungsdauer [Jahre]	6 (4-13)	7 (3-11)		0,7
UPDRS III [0-128]	35 (24-55)*°	28 (6-51)*	1 (0-4)	0,0001
MOCA [0-30]	25 (11-29)	28 (23-30)	25 (25-27)	0,17
TMT A [s]	45 (30-263)	42 (25-75)	33 (16-90)	0,06

TMT B [s]	95 (47-300)	92 (50-300)	70 (37-300)	0,08
Delta TMT [s]	44 (16-98)	54 (24-234)	35 (5-233)	0,2
BDI-II [0-6]	9 (5-27)*	7 (1-31)	4 (0-15)	0,003

Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test mit Angabe des Medians (Spannweite). Bei einem signifikanten Wert von $p < 0,05$ erfolgte eine post hoc-Testung mit Bonferroni-Korrektur der einzelnen Gruppen mittels Wilcoxon-Test : ° $p < 0,017$ versus SPS; * $p < 0,017$ versus Kontrollen;. BDI-II, *The revised form of the Beck's Depressions-Inventory*; Delta TMT, *Trail Making Test Teil B minus Teil A*; GBA-IPS: Parkinsonpatienten mit GBA-Mutation. HY, Hoehn&Yahr; MOCA, *Montreal Cognitive Assessment*; PD, *Parkinson's disease*; SPS: Patienten mit sporadischem Parkinsonsyndrom; UPDRS III, motorischer Teil der *MDS Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

Hinsichtlich des UPDRS III und des BDI-II zeigten sich signifikante Unterschiede innerhalb der 3 Kohorten.

GBA-IPS-Patienten zeigten im Vergleich zu den SPS-Patienten signifikant erhöhte UPDRS III Werte ($p=0,014$), somit stärkere motorische Einschränkungen.

Weiterhin zeigten sie im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant erhöhte UPDRS III Werte ($p < 0,0001$), sowie auch signifikant erhöhte BDI-II Werte ($p=0,0003$) als Zeichen stärkerer depressiver Symptomatik.

SPS-Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen erhöhte UPDRS III Werte ($p < 0,0001$), somit stärkere motorische Einschränkungen.

Weiterhin zeigte sich in diesem Kollektiv, dass die GBA-IPS-Patienten tendenziell im Durchschnitt ein jüngeres Erkrankungsalter aufwiesen. Darüber hinaus zeigten sie im TMT A ($p=0,06$) und TMT B ($p=0,08$) tendenziell höhere

Werte als Zeichen verminderter kognitiven Flexibilität und verminderter Funktion des Arbeitsgedächtnisses.

3.2 Single Tasking

Tabelle 3: Vergleich von GBA-IPS-Patienten, sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich Gang- und kognitiven Parametern in Single Tasking-Situationen (alles „so schnell wie möglich“)

	GBA-IPS	SPS	Kontrollen	p-Wert
<u>Kognitive Parameter</u>				
Subtraktionen [1/sec]	0,31 (0,05-0,50)	0,34 (0,16-0,71)	0,43 (0,19-0,89)	0,09
Fehler [1/10]	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-2)	0,97
Kreuze [1/10]	1,03 (0,53-1,84)*°	1,53 (0,91-2,29)	1,65 (1,11-2,30)	0,0003
<u>Gangparameter</u>				
Gehgeschwindigkeit [m/sec]	1,21 (0,78-1,61)*°	1,51 (1,02-1,92)*	1,87 (1,39-2,50)	<0,0001
Schrittfrequenz [Hz]	2,00 (1,86-3,19)*°	2,19 (1,83-2,42)*	2,31 (1,90-3,30)	0,0018
Schritte [Nr]	21 (15-32)*	19 (15-27)	17 (14-32)	0,0276
Schrittzeit [s]	0,50 (0,31-0,54)*°	0,46 (0,41-0,55)*	0,43 (0,30-0,53)	0,0022
Double support Zeit [s]	0,30 (0,21-0,38)	0,28 (0,20-0,36)	0,26 (0,20-0,39)	0,48
Schrittzeit SD [s]	0,15 (0,02-0,17)	0,13 (0,01-0,22)	0,9 (0,01-0,14)	0,14
Schrittvariabilität	0,10 (0,03-0,27)	0,13 (0,01-0,22)	0,10 (0,01-0,25)	0,93
Gangasymmetrie	16,51 (4,13-75,44)	19,34 (0,95-74,27)	9,15 (1,42-55,14)	0,60

PCI [%]	47,00 (2,17-68,95)	38,96 (2,1-102,71)	25,59 (2,12-61,27)	0,19
Symmetrie re/li Schritt	0,94 (0,49-0,99)	0,80 (0,37-0,98)	0,90 (0,59-0,99)	0,51

Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test mit Angabe des Medians (Spannweite). Bei einem signifikanten Wert von $p < 0,05$ erfolgte eine post hoc Testung mit Bonferroni-Korrektur der einzelnen Gruppen mittels Wilcoxon-Test: ° $p < 0,017$ versus SPS; * $p < 0,017$ versus Kontrollen. GBA-IPS: Parkinsonpatienten mit GBA-Mutation; PCI, *Phase Coordination Index*, beschreibt die bilaterale Koordination des Ganges; SPS: Patienten mit sporadischem Parkinsonsyndrom.

GBA-IPS-Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen folgende signifikanten Unterschiede: niedrigere Anzahl der gesetzten Kreuze ($p = 0,0002$) und niedrigere Gehgeschwindigkeit ($p < 0,0001$).

SPS-Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nach der Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der restlichen berechneten Parameter.

3.3 Dual Tasking: Kreuze setzen und Gehen

Tabelle 4: Vergleich von GBA-IPS-Patienten, sporadischen Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich Gang- und kognitiven Parametern in einer Dual Tasking-Situation (Gehen und Kreuze setzen, alles „so schnell wie möglich“)

	GBA-IPS	SPS	Kontrollen	p-Wert
--	---------	-----	------------	--------

Kognitive
Parameter

Kreuze [1/sec]	0,76 (0-0,95)*°	1,27 (0,61-2,17)*	1,55 (1,14-1,82)	<0,0001
<u>Gangparameter</u>				
Gehgeschwindigkeit [m/sec]	1,07 (0,57-1,35)*°	1,33 (0,87-1,79)*	1,62 (1,30-2,30)	<0,0001
Schrittfrequenz [Hz]	1,87 (1,53-2,12)*°	2,09 (1,65-3,21)	2,21 (1,74-2,58)	0,0011
Schritte [Nr]	23 (17-35)	20 (16-33)	19 (13-38)	0,07
Schrittzeit [s]	0,53 (0,47-0,66)*°	0,48 (0,31-0,61)	0,45 (0,39-0,58)	0,0012
Double support Zeit [s]	0,35 (0,24-0,44)*	0,33 (0,18-0,43)	0,24 (0,19-0,38)	0,0135
Schrittzeit SD [s]	0,11 (0,02-0,23)	0,10 (0,03-0,14)	0,07 (0,02-0,41)	0,14
Schrittvariabilität	0,11 (0,03-0,15)	0,08 (0,03-0,38)	0,06 (0,02-0,43)	0,29
Gangasymmetrie	14,27 (2,82-100,15)	13,97 (2,29-61,32)	7,70 (0-93,00)	0,69
PCI [%]	26,78 (2,33-65,97)	14,66 (5,82-47,13)	13,98 (3,10-83,35)	0,26
Symmetrie re/li Schritt	0,88 (0,31-0,99)	0,83 (0,59-0,97)	0,92 (0,19-0,98)	0,78

Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test mit Angabe des Medians (Spannweite). Bei einem signifikanten Wert von $p < 0,05$ erfolgte eine post hoc-Testung mit Bonferroni-Korrektur der einzelnen Gruppen mittels Wilcoxon-Test: ° $p < 0,017$ versus SPS; * $p < 0,017$ versus Kontrollen. GBA-IPS: Parkinsonpatienten mit GBA-Mutation; SPS: Patienten mit sporadischem Parkinsonsyndrom.

GBA-IPS-Patienten zeigten im Vergleich zu SPS-Patienten folgende signifikanten Unterschiede: niedrigere Anzahl der gesetzten Kreuze ($p = 0,0002$), niedrigere Gehgeschwindigkeit ($p = 0,0148$) und höhere Schrittzeit ($p = 0,0133$).

GBA-IPS-Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen folgende signifikanten Unterschiede: niedrigere Anzahl der gesetzten Kreuze ($p < 0,0001$), niedrigere Gehgeschwindigkeit ($p < 0,0001$), niedrigere Schrittfrequenz

(p=0,0007), höhere Schrittzeit (p=0,0006) und höhere Double support Zeit (p=0,0035).

SPS-Patienten wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen folgende signifikanten Unterschiede auf: niedrigere Gehgeschwindigkeit (p=0,002).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der restlichen berechneten Parameter.

3.4 Dual Tasking: Subtrahieren und Gehen

Tabelle 5: Vergleich von GBA-IPS-Patienten, sporadischen Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich Gang- und kognitiven Parametern in einer Dual Tasking-Situation (Gehen und Subtrahieren, alles „so schnell wie möglich“)

	GBA-IPS	SPS	Kontrollen	p-Wert
<u>Kognitive Parameter</u>				
Subtraktionen [1/sec]	0,40 (0,07-0,71)	0,43 (0,23-0,78)	0,58 (0,16-1,06)	0,12
Fehler [1/10 Subtraktionen]	1 (0-5)	0 (0-6)	0 (0-5)	0,43
<u>Gangparameter</u>				
Gehgeschwindigkeit [m/sec]	1,06 (0,72-1,35)*	1,22 (0,90-1,92)*	1,50 (1,20-2,00)	0,0001
Schrittfrequenz [Hz]	1,80 (1,33-2,08)*	1,96 (1,62-2,34)	2,02 (1,42-2,50)	0,0182
Schritte [Nr]	21 (18-31)*	20,5 (15-27)	17 (14-59)	0,0494
Schrittzeit [s]	0,56 (0,48-0,75)*°	0,51 (0,43-0,62)	0,50 (0,40-0,70)	0,0154

Double support Zeit [s]	0,36 (0,26-0,50)*	0,35 (0,24-0,39)	0,29 (0,22-0,39)	0,0129
Schrittzeit SD [s]	0,10 (0,01-0,23)	0,08 (0,01-0,21)	0,13 (0,01-0,60)	0,31
Schrittvariabilität	0,07 (0,02-0,16)	0,06 (0,01-0,21)	0,13 (0,02-0,58)	0,097
Gangasymmetrie	19,88 (4,25-101,57)	11,73 (0,75-118,56)	27,57 (2,01-103,22)	0,25
PCI [%]	15,63 (1,41-97,90)	11,60 (2,28-73,90)	34,80 (2,11-78,08)	0,41
Symmetrie re/li Schritt	0,86 (0,35-0,99)	0,93 (0,22-0,99)	0,81 (0,27 -1,00)	0,61

Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test mit Angabe des Medians (Spannweite). Bei einem signifikanten Wert von $p < 0,05$ erfolgte eine post hoc-Testung mit Bonferroni-Korrektur der einzelnen Gruppen mittels Wilcoxon-Test: ° $p < 0,017$ versus SPS; * $p < 0,017$ versus Kontrollen. GBA-IPS: Parkinsonpatienten mit GBA-Mutation; SPS: Patienten mit sporadischem Parkinsonsyndrom.

GBA-IPS-Patienten zeigten im Vergleich zu SPS-Patienten nach der Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede.

GBA-IPS-Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen folgende signifikanten Unterschiede: niedrigere Gehgeschwindigkeit ($p=0,0001$), höhere Schrittzeit ($p=0,0071$) und höhere Double support Zeit ($p=0,0054$).

SPS-Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen folgende signifikanten Unterschiede: niedrigere Gehgeschwindigkeit ($p=0,0056$).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der restlichen berechneten Parameter.

3.5 Dual Task Kosten der Parameter beim Kreuze setzen und Gehen

Tabelle 6: Vergleich von Dual Task Kosten von Gang- und kognitiven Parametern zwischen GBA-IPS-Patienten, sporadischen Parkinsonpatienten und Kontrollpersonen beim Gehen und Kreuze setzen (alles „so schnell wie möglich“)

	GBA-IPS	SPS	Kontrollen	p-Wert
<u>Kognitive Parameter</u>				
Kreuze [%]	32 (-13-203)	15 (9-101)	10 (-17-32)	0,07
<u>Gangparameter</u>				
Gehgeschwindigkeit [%]	12 (-103-91)	12 (-1-46)	8 (-1-55)	0,54
Schrittfrequenz [%]	7 (-2-34)	4 (-56-17)	5 (-5-26)	0,37
Schritte [%]	10 (-32-63)	8 (-6-1)	5 (-13-36)	0,68
Schrittzeit [%]	6 (-2-52)	4 (-35-21)	5 (-5-37)	0,48
Double support Zeit [%]	26 (-11-52)	15 (-30-59)	-45 (-44-31)	0,11
Schrittzeit SD [%]	-25 (-53-550)	-4 (-85-13)	0 (-83-130)	1,00
Schrittvariabilität [%]	-9 (-60-169)	-1 (-87-296)	-32 (-81-981)	0,66
Gangasymmetrie [%]	-17 (-75-314)	-13 (-95-3233)	-34 (-100-5154)	0,97
PCI [%]	-29 (-92-603)	-26 (-91-673)	-2 (-84-301)	0,87
Symmetrie re/li Schritt [%]	0 (56-78)	4 (-33-103)	1 (-71-62)	0,57

Die Zahlen zeigen die „Einbußen“ eines Parameters in % durch die Durchführung des Dual Taskings im Vergleich zum Single Tasking an. Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test mit Angabe des Medians (Spannweite). Bei einem signifikanten Wert von $p < 0,05$ erfolgte eine post hoc Testung mit Bonferroni-Korrektur der einzelnen Gruppen mittels Wilcoxon-Test (Wert signifikant bei p -Wert $< 0,017$): ° $p < 0,017$ versus SPS; * $p < 0,017$ versus Kontrollen. GBA-IPS: Parkinsonpatienten mit GBA-Mutation; SPS: Patienten mit sporadischem Parkinsonsyndrom.

Hinsichtlich der Dual Task Kosten der Gang- und kognitiven Parameter für die Bedingung Gehen und Kreuze setzen, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Kohorten. Auffallend war ein grenzwertig signifikanter Befund für die Dual Task Kosten beim Kreuze setzen, wo die GBA-IPS-Patienten die doppelt so hohe bzw. 3-fach höhere Dual Task Kosten als die anderen Kohorten aufwiesen.

3.6 Dual Task Kosten der Parameter beim Subtrahieren und Gehen

Tabelle 7: Vergleich von Dual Task Kosten von Gang- und kognitiven Parametern zwischen GBA-IPS-Patienten, sporadischen Parkinsonpatienten und Kontrollpersonen beim Gehen und Subtrahieren (alles „so schnell wie möglich“)

	GBA-IPS	SPS	Kontrollen	p-Wert
<u>Kognitive Parameter</u>				
Anzahl Fehler [1/10 Subtraktionen]	-28 (-55-15)	-20 (-44-63)	-17 (-51-123)	0,48
Fehler [1/10 Subtraktionen]	-100 (-100-80)	-67 (-100-0)	-30 (-100-80)	0,65
<u>Gangparameter</u>				
Gehgeschwindigkeit [%]	8 (-4-70)	21 (5-46)	23 (1-66)	0,39
Schrittfrequenz [%]	7 (-1-31)	-9 (-6-21)	-13 (0-34)	0,53

Schritte [%]	0 (-14-56)	5 (-6-26)	11 (-13-146)	0,62
Schrittzeit [%]	8 (0-44)	11 (-4-26)	15 (0-52)	0,56
Double support Zeit [%]	15 (-21-87)	11 (-19-68)	200 (-33-50)	0,75
Schrittzeit SD [%]	0 (-100-53)*	15 (-75-92)*	-88 (-1700-80)	0,0043
Schrittvariabilität [%]	17 (-51-68)	20 (-38-88)*	-64 (-2545-78)	0,0106
Gangasymmetrie [%]	20 (-38-274)	-23 (-100-807)	90 (-91-1954)	0,21
PCI [%]	29 (-96-663)	-26 (-91-673)	-2 (-84-301)	0,87
Symmetrie re/li Schritt [%]	-2 (41-62)	2 (-3300-493)	-9 (-66-52)	0,33

Die Zahlen zeigen die „Einbußen“ eines Parameters in % durch die Durchführung des Dual Taskings im Vergleich zum Single Tasking an. Die Berechnungen erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test mit Angabe des Medians (Spannweite). Bei einem signifikanten Wert von $p < 0,05$ erfolgte eine post hoc Testung mit Bonferroni-Korrektur der einzelnen Gruppen mittels Wilcoxon-Test: ° $p < 0,017$ versus SPS; * $p < 0,017$ versus Kontrollen. GBA-IPS: Parkinsonpatienten mit GBA-Mutation; SPS: Patienten mit sporadischem Parkinsonsyndrom.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den GBA-IPS-Patienten und den SPS-Patienten bezüglich der Dual Task Kosten der einzelnen Parameter.

GBA-IPS-Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nach der Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede.

SPS-Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen folgende signifikanten Unterschiede: höhere (positive) Standardabweichung der Schrittzeit ($p=0,0022$), höhere Schrittvariabilität ($p=0,006$) und somit eine Verschlechterung dieser beiden Parameter in der Dual Task - Situation im Vergleich zu der Single Task - Situation allein.

3.7 Korrelationen zwischen Gang- und demographischen / klinischen Parametern

Tabelle 8: Korrelation zwischen den signifikant veränderten Gang- und kognitiven Parametern aus den vorherigen Berechnungen und klinischen, demographischen und Parametern bei GBA-IPS-Patienten

	Krankheitsbeginn	Krankheitsdauer	UPDRS III	MOCA	Delta TMT	BDI
<u>ST, Kognitive Parameter</u>						
Anzahl Kreuze	0,04	0,61	0,50	0,34	0,29	0,00
<u>ST, Gangparameter</u>						
Gehgeschwindigkeit	0,32	0,20	0,11	0,17	0,09	0,02
Schrittfrequenz	0,02	0,11	0,02	0,00	0,13	0,03
Schritte	0,15	0,02	0,06	0,14	0,20	0,00
Schrittzeit	0,02	0,10	0,02	0,00	0,15	0,01
<u>DT, Kognitive Parameter</u>						
Anzahl Kreuze	0,28	0,36	0,55	0,19	0,01	0,12
<u>DT, Gangparameter</u>						
Gehgeschwindigkeit (Kreuz)	0,46	0,37	0,07	0,40	0,09	0,03
Schrittfrequenz (Kreuz)	0,16	0,25	0,05	0,34	0,20	0,10
Schrittzeit (Kreuz)	0,16	0,23	0,07	0,38	0,20	0,10
Double support Zeit (Kreuz)	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,03

Gehgeschwindigkeit (Subtraktionen)	0,55	0,24	0,12	0,34	0,05	0,01
Schrittfrequenz (Subtraktionen)	0,12	0,01	0,00	0,02	0,54	0,05
Schritte (Subtraktionen)	0,53	0,32	0,11	0,22	0,01	0,01
Schrittzeit (Subtraktionen)	0,12	0,01	0,00	0,01	0,58	0,07
Double support Zeit (Subtraktionen)	0,00	0,07	0,13	0,09	0,13	0,06

DTC, Gangparameter

Schrittzeit SD (Subtraktionen)	0,03	0,13	0,03	0,10	0,00	0,30
Schrittvariabilität (Subtraktionen)	0,00	0,03	0,00	0,05	0,01	0,18

Die Berechnungen erfolgten mittels einfacher linearer Regression. Der Grad der Korrelation ist mit dem korrigierten Determinationskoeffizienten R^2 dargestellt, welcher ein Maß des Zusammenhanges zwischen der abhängigen und der unabhängigen Variablen ist. Signifikante Korrelationen (unkorrigiertes $p < 0.05$) sind fett dargestellt. BDI, *Beck's Depressions-Inventar*; Delta TMT, *Trail Making Test* Teil B minus Teil A; DT, Dual Tasking- Situation; DTK, Dual Tasking-Kosten; KH, Krankheit; MOCA, *Montreal Cognitive Assessment*; ST, Single Tasking-Situation; UPDRS III, motorischer Teil der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Krankheitsbeginn und der Gehgeschwindigkeit in beiden Dual Task-Situationen (Gehen und Kreuze setzen und Gehen und Subtrahieren) bei GBA-IPS-Patienten.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der Gehgeschwindigkeit und der Anzahl der gesetzten Kreuze in der Dual Task-Situation Gehen und Kreuze setzen.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem UPDRS III und der Anzahl der gesetzten Kreuze in sowohl der Single- als auch in der Dual Task -

Situation. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem UPDRS III und der Double Support Zeit in der Dual Task-Situation Gehen und Subtrahieren.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem MOCA und der Gehgeschwindigkeit und der Schrittzeit in der Dual Task-Situation Gehen und Kreuze setzen.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Delta TMT und der Schrittfrequenz und der Schrittzeit in der Dual Task-Situation Gehen und Subtrahieren.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem BDI und den signifikant veränderten Gang- und kognitiven Parametern aus den vorherigen Berechnungen.

4 Diskussion

Stürze können fatale Konsequenzen haben (Bloem, Steijns et al. 2003) und treten häufiger bei älteren Menschen und Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen auf. Die daraus folgende enorme personelle, soziale und finanzielle Last führt dazu, dass die Reduktion der Sturzhäufigkeit eines der wichtigsten Forschungsziele in der alternden Gesellschaft darstellt (Ganz, Bao et al. 2007). Wichtig ist hier insbesondere ein besseres Verständnis der den Stürzen zugrundeliegenden Faktoren und Auslöser. Ein wichtiger Risikofaktor scheint ein verändertes Gangverhalten zu sein (Ganz, Bao et al. 2007). Es gibt aktuell viele Studien (Yogev, Plotnik et al. 2007, Plotnik, Giladi et al. 2009, Mirelman, Gurevich et al. 2011, Panyakaew and Bhidayasiri 2013, Yogev-

Seligmann, Giladi et al. 2013), die den Gang in unterschiedlichen Populationen und unter verschiedenen Bedingungen untersuchen. Vermehrt wird versucht diesen vor allem bei Parkinson-Patienten zu untersuchen, um mögliche Ansatzpunkte für einen verbesserten Gang und somit ein verringertes Sturzrisiko zu finden. Jedoch gibt es unseres Wissens nach aktuell noch keine Studie, die die Gangveränderungen bei GBA-IPS-Patienten untersucht. Diese Kohorte ist aus zwei Gründen prädestiniert für die differenzierte Ganguntersuchung: zum einen weist sie ein höheres Auftreten von nichtmotorischen Symptomen (Neumann, Bras et al. 2009, Brockmann, Sruļijes et al. 2011), z.B. kognitiven Einschränkungen auf und ist somit besonders für die Dual Tasking-Aspekte der Untersuchung wichtig (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008), und zum anderen zeigt sie auch eine schnellere Progression der motorischen Symptome (Winder-Rhodes, Evans et al. 2013).

In dieser Arbeit wurde das Gangverhalten von GBA-IPS-Patienten mit sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen verglichen. Hierfür wurden verschiedene zur Verfügung stehende Gangparameter mit Hilfe eines tragbaren Sensors bestimmt und extrahiert.

Es wurden zwei Hypothesen getestet. H1: GBA-Parkinsonpatienten zeigen signifikante Unterschiede im Gangverhalten in der Single Task-Situation im Vergleich zu sporadischen Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollprobanden.

H2: GBA Parkinsonpatienten zeigen signifikante Unterschiede im Gangverhalten in der Dual Task-Situation im Vergleich zu sporadischen Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollprobanden

Hier wird nun auf die Ergebnisse der durchgeführten Experimente näher eingegangen, und diese im Licht der bisher vorliegenden Literatur diskutiert.

Nicht-motorische Parameter (Delta TMT, MOCA, BDI-II)

Das Delta TMT und der MOCA wurden bestimmt zur Feststellung der kognitiven Fähigkeiten. GBA-IPS-Patienten wiesen im Vergleich zu sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollprobanden zwar keine signifikanten Unterschiede (am ehesten aufgrund der geringen Fallzahl) auf, jedoch tendenziell niedrigere Werte als Zeichen kognitiver Defizite. Diese Tendenz ist im Einklang mit einer Vorläuferstudie aus derselben Arbeitsgruppe, welche (in einer größeren Kohorte) signifikante Unterschiede zwischen GBA-IPS-Patienten und SPS-Patienten hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten fand (Brockmann, Srulijes et al. 2011) und somit die beschriebenen vermehrten kognitiven Defiziten in GBA-IPS-Patienten im Vergleich zu SPS-Patienten unterstreicht. Da GBA-IPS-Patienten im Vergleich zu SPS-Patienten eine vermehrte neokortikale Lewy-Körper Anreicherung (Neumann, Bras et al. 2009) zeigen, ist davon auszugehen, dass die vermehrten kognitiven Defizite auf diese vermehrte Anreicherung beruhen.

Das Delta TMT dient zur Beurteilung der kognitiven Flexibilität und des Arbeitsgedächtnisses (Drane, Yuspeh et al. 2002, Ble, Volpato et al. 2005, Vazzana, Bandinelli et al. 2010). Die Testung der Exekutivfunktionen in dieser Arbeit spielt insofern eine Rolle, als ein Zusammenhang zwischen dem Gang und den Exekutivfunktionen beschrieben wurde. Bei Abnahme der Exekutivfunktionen kann es zu Verschlechterung einiger Gangparameter kommen, sodass davon auszugehen ist, dass der Gang von der Funktionsfähigkeit der Exekutivfunktionen relevant beeinflusst wird (Ble, Volpato et al. 2005, Burke and Barnes 2006, Holtzer R 2006).

Zur Erfassung der depressiven Symptomatik wurde der BDI-II durchgeführt. GBA-IPS-Patienten wiesen im Vergleich zu SPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden erhöhte BDI-II Werte auf, sodass das vermehrte Auftreten von Depression als nichtmotorisches Symptom in GBA-IPS-Patienten im Vergleich zu IPS-Patienten wie in der Vorläuferstudie beschrieben (Brockmann, Srulijes et al. 2011), auch in unserer Studie bestätigt werden konnte. Ursächlich

hierfür könnten die sonographisch festgestellten vermehrten Alterationen des Hirnstamms, insbesondere der Raphe-Kerne, bei GBA-IPS-Patienten im Vergleich zu SPS-Patienten, sein (Brockmann, Srulijes et al. 2011). Die Alterationen dieser Regionen spiegeln hierbei die Veränderungen des serotonergen Systems, als Ursache für die Depression, wieder (Becker, Becker et al. 1995, Berg, Supprian et al. 1999). Weiterhin könnte neben einer vermehrten neokortikalen Lewy-Körper Anreicherung (Neumann, Bras et al. 2009), eine vermehrte Anreicherung im Hirnstamm mit Beteiligung der Raphe-Kerne und nachfolgenden Veränderungen des serotonergen Systems, ursächlich für die Entstehung der Depression bei GBA-IPS-Patienten sein. Weitere Studien mit größerer Fallzahl sind hierbei nötig, um die genaue Genese des vermehrten Auftretens depressiver Symptomatik bei GBA-IPS-Patienten zu klären und einen möglichen Therapieansatz zu bieten.

Das vermehrte Auftreten von Depression bei GBA-IPS-Patienten ist weiterhin insofern von Interesse, als nach Dirnberger und Kollegen ein Zusammenhang zwischen den Exekutivfunktionen und der Depression besteht (Dirnberger and Jahanshahi 2013). Demnach hat die Depression einen negativen Effekt auf die Exekutivfunktionen wodurch es zu einer Abnahme dieser kommt. Diese Abnahme könnte wiederum zu einem veränderten Gangmuster bzw. einer Verschlechterung des Ganges führen und bietet einen möglichen Erklärungsansatz für die Gangveränderungen unserer GBA-IPS-Patienten. Die Studie von Lord al. (Lord, Galna et al. 2013), welche IPS-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen zur Feststellung eines Zusammenhanges zwischen depressiver Symptomatik und dem Gang verglich, zeigte, dass die Depression selbst darüber hinaus einen negativen Effekt auf den Gang hat und hierdurch veränderte Gangparameter (z.B. reduzierte Ganggeschwindigkeit) im Sinne einer Gangstörung deutlich wurden. Überraschenderweise zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem BDI und den signifikant veränderten Gangparameter in GBA-IPS-Patienten, obschon aufgrund der aktuellen Studienlage eine Korrelation zu erwarten wäre. Dies könnte zum einen daran liegen, dass wir einen anderen Screening-Test (BDI im Vergleich zu *Geriatric Depression Scale* in (Lord, Galna et al. 2013)) verwendeten und

zum anderen die Gangparameter in (Lord, Galna et al. 2013) bestimmt wurden während die IPS-Patienten einen Kreis umrunden mussten. Dies könnte implizieren, dass es sich beim Umrunden des Kreises um eine anspruchsvollere Leistung als beim geradeaus Laufen wie in unserer Studie handelt, die somit Gangveränderungen und daraus resultierende Korrelationen deutlicher zu Tage treten lässt.

Motorische Parameter (UPDRS-III)

Die motorischen Fertigkeiten wurden mittels UPDRS-III erfasst. Die GBA-IPS-Patienten wiesen als Zeichen von motorischen Defiziten höhere UPDRS-III Werte als die SPS-Patienten und die gesunden Kontrollpersonen auf. Dies ist insofern interessant, da GBA-IPS-Patienten somit nicht nur vermehrt nichtmotorische Symptome, wie stärkere kognitive Defizite (Neumann, Bras et al. 2009, Brockmann, Sruļijes et al. 2011), und eine schnellere Progression motorischer Defizite (Winder-Rhodes, Evans et al. 2013) aufweisen, sondern unsere Gruppe auch unter stärkeren motorischen Defiziten als IPS-Patienten leiden.

Da die GBA-IPS-Patienten in der Regel in einem jüngeren Alter erkranken als die SPS-Patienten (Sidransky and Lopez 2012), ist hierbei nicht von einem altersbedingten negativen Effekt auf die motorischen Fertigkeiten auszugehen. Vielmehr wird durch das jüngere Alter der GBA-IPS-Patienten die Schwere der motorischen Defizite im Vergleich zu den SPS-Patienten unterstrichen.

Laut Dirnberger et al. besteht zwischen der Abnahme der Exekutivfunktionen bzw. der kognitiven Fähigkeiten und einer Verschlechterung der motorischen Symptome ein Zusammenhang (Dirnberger and Jahanshahi 2013), der wiederum einen möglichen Erklärungsansatz für die stärkeren motorischen Defizite bei GBA-IPS-Patienten bietet. Jedoch könnte argumentiert werden, dass es sich bei der Erhebung des UPDRS-III um eine subjektive Einschätzung der motorischen Fertigkeiten handelt und das Ergebnis somit Untersucher-

abhängig ist, sodass zur Vermeidung eines dieses Effektes eine objektive Testung zur Erfassung der Motorik bzw. der motorischen Defizite nötig ist.

Weiterhin weisen auch SPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöhte UPDRS III Werte als Zeichen motorischer Defizite auf. Erhöhte UPDRS III Werte spiegeln sich in einem erhöhten Sturzrisiko wieder (Abraham Lieberman 2013), sodass davon auszugehen ist, dass motorische Defizite (i.e. erhöhte UPDRS III Werte) einen beeinträchtigten Gang samt erhöhtem Sturzrisiko zur Folge haben.

In Zukunft sollte in einer größeren Kohorte GBA-IPS-Patienten vermehrt auf motorische Defizite und die Auswirkungen dieser auf den Gang hin mittels objektiver Testung untersucht werden, um die oben genannten Erkenntnisse, und nun auch im Detail zu diskutierenden Erkenntnisse zu überprüfen.

Hypothese 1

In der Single Task-Situation „Kreuze setzen“ wiesen GBA-IPS-Patienten im Vergleich zu den SPS-Patienten und den gesunden Kontrollpersonen signifikant erniedrigte Werte für die Anzahl der gesetzten Kreuze auf. Zurückzuführen ist dies am ehesten auf die motorischen Defizite (erhöhte UPDRS-III Werte), die die Durchführung motorischer Aufgaben (Kreuze setzen) beeinträchtigen. Die signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der gesetzten Kreuze und dem UPDRS III als Zeichen der motorischen Defizite bestätigt, dass ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern besteht.

GBA-IPS-Patienten wiesen in der Single Task-Situation (nur Gehen) einige veränderte Gangparameter als Zeichen einer Gangbeeinträchtigung auf.

GBA-IPS-Patienten wiesen im Vergleich zu den SPS-Patienten tendenziell eine niedrigere Gehgeschwindigkeit, eine niedrigere Schrittfrequenz und höhere

Schrittzeiten auf. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen wiesen sie eine signifikant erniedrigte Gehgeschwindigkeit auf.

Diese veränderten Parameter könnten als Ausdruck des typischen kleinschrittigen, verlangsamten Ganges bei Parkinson-Patienten gewertet werden.

Die reduzierte Bewegungsgeschwindigkeit bei IPS-Patienten wurde schon in mehreren Studien beschrieben (Morris, Iansek et al. 1994, Morris, Iansek et al. 1996, Ebersbach, Sojer et al. 1999, Morris, Huxham et al. 2001). Eine Studie (Morris, Iansek et al. 1994) vergleicht IPS-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen, wie diese in mehreren Experimenten ihre Gehgeschwindigkeit und insbesondere Schrittlänge und Schrittrhythmus verändern, um eine Veränderung der Gehgeschwindigkeit herbeizuführen. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen hierbei die Feststellung, dass IPS-Patienten eine über die altersbedingte hinausgehende Abnahme der Gehgeschwindigkeit aufweisen, welche am ehesten als Zeichen der Bradykinese zu werten ist. Auch in unserer Studie konnte eine langsamere Gehgeschwindigkeit in beiden Parkinson-Kohorten festgestellt werden. Interessanterweise zeigten die GBA-IPS-Patienten eine noch langsamere Gehgeschwindigkeit im Vergleich zu den IPS-Patienten. Unsere GBA-IPS-Patienten könnten demnach unter einer ausgeprägteren Form der Bradykinese leiden wie durch (Gan-Or, Giladi et al. 2009) beschrieben. Der langsamere Gang rührt am ehesten daher, dass IPS-Patienten nicht in der Lage sind eine ausreichende Schrittlänge zu generieren (Morris, Iansek et al. 1994). Hausdorff und Kollegen gehen ebenfalls von einem Zusammenhang zwischen der reduzierten Schrittlänge und einigen kontinuierlichen Gangveränderungen, wie die oben erwähnte reduzierte Gehgeschwindigkeit und eine erhöhten Double Support Zeit, aus (Hausdorff 2009). Es ist noch nicht gänzlich verstanden welcher Mechanismus der unzureichenden Schrittlänge und der reduzierten Gehgeschwindigkeit beim Parkinson-Syndrom zugrunde liegt. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass die Basalganglien motorische Anweisungen für erlernte Bewegungen geben und gemeinsam mit dem supplementären motorischen Kortex eine wichtige Rolle in der Sequenzierung automatischer,

gut erlernter Bewegungen spielen. Der Funktionsverlust dieser hat demnach zur Folge, dass automatische Bewegungen ‚fehlerhaft‘ oder verlangsamt durchgeführt werden. Dass GBA-IPS-Patienten die oben genannten Veränderungen der Gangparameter auch im Vergleich zu SPS-Patienten zeigen, lässt vermuten, dass diese bei trotz gleicher Krankheitsdauer deutlichere Defizite in den Basalganglien sowie den beteiligten Gehirnareale aufweisen, die deutlichere Defizite in der Sequenzierung von automatischen Bewegungen zu Tage treten lassen. Weiterhin könnten die oben beschriebenen vermehrten motorischen Defizite ebenfalls eine Rolle bei der kürzeren Schrittlänge spielen.

Überraschenderweise zeigte sich in unserer Studie keine erhöhten Werte für die Double Support Zeit, die am ehesten ebenfalls auf eine verkürzte Schrittlänge zurückzuführen ist, wie von Hausdorff et al. (Hausdorff 2009) gezeigt. Eine erhöhte Double Support Zeit könnte als Kompensationsmechanismus fungieren, da durch den längeren Fuß-Boden-Kontakt versucht wird die Balance besser zu halten. Da die GBA-IPS-Patienten die oben genannten veränderten Gangparameter im Vergleich zu SPS-Patienten zeigten und somit davon auszugehen ist, dass diese eine deutlichere Gangstörung zeigen, würde man eine erhöhte Double Support Zeit als Kompensationsmechanismus bei dieser Kohorte erwarten. Die fehlende Signifikanz ist am ehesten auf die geringe Fallzahl zurückzuführen, sodass in einer größeren Kohorte ein deutliches Ergebnis zu erwarten wäre.

Zusammenfassend lässt sagen, dass sich die veränderten Gangparameter der GBA-IPS-Patienten nicht nur im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden, sondern auch im Vergleich zu den SPS-Patienten zeigten, sodass davon auszugehen ist, dass die GBA-Patienten deutlichere Gangveränderungen im Sinne einer Gangstörung als SPS-Patienten aufweisen. Da diese Studie unseres Wissens nach die erste ist, die GBA-Parkinsonpatienten hinsichtlich ihres Gangverhaltens untersucht und eine Veränderung der Gangparameter feststellen konnte, sollten die Ergebnisse im Rahmen einer Studie mit größerer Fallzahl bestätigt werden. In unserer Studie konnten wir die Hypothese 1 bestätigen und zeigen, dass GBA-Parkinsonpatienten ein signifikant

verändertes Gangverhalten im Vergleich zu sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen in Single Task-Situationen zeigen.

Hypothese 2

Weiterhin wiesen die GBA-IPS-Patienten in der Dual Task-Situation (Gehen und Kreuze setzen) im Vergleich zu den sporadischen Parkinson-Patienten und den gesunden Kontrollpersonen signifikant erniedrigte Werte für die Anzahl der gesetzten Kreuze auf. Die SPS-Patienten wiesen ebenfalls im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikant erniedrigte Werte für die Anzahl der gesetzten Kreuze auf. Da es sich hierbei um eine weitere motorische Aufgabe handelt, resultiert dieses Ergebnis am ehesten aus den beschriebenen motorischen Defiziten bei GBA-IPS-Patienten, die durch die erhöhten UPDRS III Werten deutlich werden. Dies wird untermauert durch die signifikante Korrelation zwischen dem UPDRS III Wert und der Anzahl der gesetzten Kreuze, sodass die erniedrigte Anzahl bei sowohl den GBA-IPS als auch den SPS-Patienten als Zeichen der motorischen Defizite, die mit dem Parkinson-Syndrom einhergehen, gewertet werden können. Weiterhin ist aufgrund der signifikanten Unterschiede zwischen GBA-IPS- und SPS-Patienten davon auszugehen, dass die GBA-IPS-Patienten deutlichere motorische Defizite als die SPS-Patienten aufweisen.

In einigen Studien (Yogev, Plotnik et al. 2007, Plotnik, Giladi et al. 2009, Mirelman, Gurevich et al. 2011, Panyakaew and Bhidayasiri 2013, Yogev-Seligmann, Giladi et al. 2013) konnte gezeigt werden, dass IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in Dual Task-Situationen, d.h. wenn sie eine weitere Aufgaben neben dem Gehen bewältigen sollen, Schwierigkeiten bei der Bewältigung beider Aufgaben zeigen und sich diese in einem veränderten Gangmuster widerspiegeln. Dies konnten wir in unserer Studie bestätigen.

Wir konnten sehen, dass die GBA-IPS-Patienten im Vergleich zu den SPS-Patienten in der Kognitiv Motor Dual Task-Situation (Gehen und Subtrahieren) tendenziell eine höhere Schrittzeit, aufwiesen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen wiesen sie eine höhere Schrittzeit, eine langsamere Gehgeschwindigkeit und eine höhere Double Support Zeit sowie tendenziell eine niedrigere Schrittfrequenz und eine höhere Schrittzahl auf. Es zeigte sich in dieser Situation nur ein Gangparameter verändert (erhöhte Schrittzeit) bei den GBA-IPS-Patienten im Vergleich zu den SPS-Patienten, obwohl davon auszugehen ist, dass GBA-IPS-Patienten vermehrt kognitive Defizite als IPS-Patienten zeigen (Neumann, Bras et al. 2009, Brockmann, Srulijes et al. 2011, McNeill, Duran et al. 2012) und somit in einer Kognitiv Motor Dual Task-Situation deutlichere bzw. mehr Veränderungen zu erwarten wäre. Da die SPS-Patienten in unserer Studie ein höheres durchschnittliches Alter aufweisen und somit nicht nur krankheitsbedingt, sondern auch altersbedingt (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008) vermehrt kognitive Defizite daraus resultieren können, könnten die in unserer Studie geringeren Unterschiede zwischen GBA-IPS-Patienten und SPS-Patienten im Gangverhalten in einer Kognitiv Motor Dual Task-Situation zusätzlich durch einen altersbedingten Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten erklärt werden. In Zukunft sollte in einer größer angelegten Studie mit größerer Fallzahl auf den Parameter Alter kontrolliert werden.

Weiterhin konnten wir sehen, dass die GBA-IPS-Patienten im Vergleich zu den SPS-Patienten in der Motor Motor Dual Task-Situation (Gehen und Kreuze setzen) eine signifikant langsamere Gehgeschwindigkeit, eine signifikant niedrigere Schrittfrequenz und eine signifikant höhere Schrittzeit, aufwiesen. In dieser Situation zeigten sich drei, und somit mehr als in der Kognitiv Motor Dual Task – Situation, Gangparameter verändert. Dies macht insofern auch Sinn, da es sich hierbei um eine Motor Motor Dual-Task Situation handelt und die GBA-IPS-Patienten wie oben beschrieben eine ausgeprägtere Bradykinese (langsamere Gehgeschwindigkeit) sowie deutlichere motorische Defizite zeigen als SPS-Patienten, die sich wiederum in einem deutlicher verändertem Gangmuster in einer Motor Motor Dual Task-Situation widerspiegeln.

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen wiesen sie eine signifikant langsamere Gehgeschwindigkeit, eine signifikant niedrigere Schrittfrequenz, eine signifikant höhere Schrittzeit und eine signifikant höhere Double Support Zeit auf.

Weiterhin konnten wir sehen, dass es zu Verschlechterung der Gangparameter bei GBA-IPS-Patienten kommt, wenn es sich bei der zweiten Aufgabe sowohl um eine kognitive als auch um eine motorische Aufgabe handelt. Dies steht in Einklang mit der Studie von O'Shea und Kollegen, die IPS-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen verglich, um festzustellen, ob die Art der zweiten Aufgabe (d.h. kognitiv oder motorisch) einen Einfluss auf die Dual Task Kosten hat (O'Shea, Morris et al. 2002). In dieser Studie kam es unter den Dual Task-Situationen zu einer Verringerung der Ganggeschwindigkeit, der Schrittlänge als auch des Schrittmusters bei IPS-Patienten. Laut den Autoren ist dieser Effekt bei IPS-Patienten darauf zurückzuführen, dass die kognitiven Ressourcen genutzt werden zur Bewältigung der zweiten ‚neuen‘ weniger automatisierten Aufgabe und deshalb der Gang vernachlässigt wird und es zu einer Gangverschlechterung kommt.

Weiterhin nimmt wahrscheinlich aufgrund der kognitiven Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen bei IPS-Patienten die Fähigkeit in den Dual Task-Situationen so zu priorisieren, dass maximale Sicherheit gewährleistet ist, ab. Dies wird auch bei den GBA-IPS-Patienten deutlich. Es zeigt sich auch bei ihnen aufgrund der Verschlechterung der Gangparameter eine ‚*posture second strategy*‘ (Bloem, Grimbergen et al. 2006), die den Gang auf Kosten der zweiten Aufgabe vernachlässigt. Deutlich wird dies vor allem in der zweiten Dual Task-Situation (Gehen und Subtrahieren), da sich hierbei tendenziell höhere Werte für die Anzahl der Subtraktionen beim Dual im Vergleich zum Single Tasking zeigen.

Weiterhin spielen wohl aber auch die beschriebenen motorische Defizite und somit die Mitleidenschaft der motorischen Fähigkeiten bei der Verschlechterung der Gangparameter eine Rolle. Aufgrund dessen ist wahrscheinlich auch in der Dual Task-Situation „Gehen und Kreuze setzen“ neben der zweiten

motorischen Aufgabe (Kreuze setzen) auch der Gang selbst beeinträchtigt und es ist somit auch von einer Korrelation zu den motorischen Defiziten auszugehen.

Interessanterweise zeigten sich die veränderten Gangparameter bei GBA-IPS-Patienten nicht nur im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, sondern auch tendenziell im Vergleich zu den SPS-Patienten. Dies lässt darauf schließen, dass bei GBA-IPS-Patienten aufgrund der beschriebenen vermehrten motorischen und kognitiven Defizite, ein deutlicheres verändertes Gangverhalten im Sinne einer Gangstörung in Dual Task-Situationen im Vergleich zu SPS-Patienten zu sehen ist.

Wir konnten somit in unserer Studie, die unseres Wissen nach die erste ist, die GBA Parkinson-Patienten in ihrem Gangverhalten untersuchte, ebenfalls die Hypothese 2 bestätigen, dass GBA Parkinson-Patienten ein signifikant verändertes Gangverhalten in Dual Task-Situationen im Vergleich zu sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigen. Da der wache bewusste Mensch praktisch immer Dual-Tasking (bzw. Multi-Tasking) machen muss, sehen wir in diesem Befund eine entsprechende Alltagsrelevanz.

In unserer Studie zeigten sich keine signifikant erhöhten Werte für die Gangasymmetrie, obschon zum Teil tendenziell erhöhte Werte für die beiden Parkinson Gruppen sichtbar wurden (Tabelle 3, Tabelle 4).

Eine Studie (Yogev, Plotnik et al. 2007), welche 3 Gruppen, d.h. IPS-Patienten, ältere Probanden, die gehäuft stürzen und gesunde Kontrollpersonen, hinsichtlich ihres Gangmusters, insbesondere unter dem Aspekt der Gangasymmetrie unter Single und Dual Task-Situationen untersuchte und auch um den Einfluss der kognitiven Fähigkeiten auf die Generierung eines symmetrischen Ganges darzustellen, zeigte, dass die IPS-Patienten sowohl in der Single Task als auch vermehrt in der Dual Task-Situation signifikant erhöhte Werte für die Gangasymmetrie aufwiesen. Die Gangasymmetrie resultiert

wahrscheinlich nicht hauptsächlich aus der Asymmetrie der motorischen Symptome (bestimmbar mittels UPDRS-III) (Plotnik, Giladi et al. 2005, Yogev, Plotnik et al. 2007), noch besteht eine starke Verbindung zwischen der Gangasymmetrie und der Gangvariabilität (Yogev, Plotnik et al. 2007), sodass davon auszugehen ist, dass es sich bei der Gangasymmetrie wahrscheinlich vielmehr um einen unabhängigen Parameter zur Detektion von Gangstörungen handelt.

Nach Yogev und Kollegen spielen in Populationen, die unter Gangstörungen leiden (z.B. IPS-Patienten) und somit keinen weitest gehenden automatisierten Gang aufweisen, kognitive Leistungen zur Generierung eines symmetrischen Ganges und zur bilateralen Koordination eine wichtige Rolle. Zu Krankheitsbeginn können IPS-Patienten den Verlust der ‚Gangautomatisierung‘ durch zusätzliche Rekrutierung der Exekutivfunktionen und einer erhöhten Aufmerksamkeitsleistung kompensieren, aber im Krankheitsverlauf nehmen diese und somit dieser Kompensationsmechanismus ab (Dirnberger and Jahanshahi 2013). Die Gangasymmetrie nimmt im Krankheitsverlauf, im ‚OFF-Zustand‘ und bei motorischen Fluktuationen zu (Plotnik, Giladi et al. 2005, Yogev, Plotnik et al. 2007). Überraschenderweise wiesen die GBA-IPS-Patienten trotz motorischer Defizite (erhöhte UPDRS Werte) und einem Trend zu verstärkten kognitiven Defiziten keine signifikant erhöhte Gangasymmetrie auf, obschon Personengruppen mit kognitiven Defiziten und/oder mit motorischen Defiziten (z.B. Schlaganfallpatienten) in Dual Task-Situationen eine erhöhte Gangasymmetrie zeigen (Yogev, Plotnik et al. 2007). Es könnte vermutet werden, dass unsere GBA-IPS-Patienten sich derzeit in einem früheren Krankheitsstadium (ohne motorische Fluktuationen) befinden, in der die Gangasymmetrie noch nicht so deutlich zu Tage tritt. Weiterhin wurden sie im ‚ON-Zustand‘, unter dem vermuteten positiven Effekt der Antiparkinsonmedikation auf die Gangasymmetrie, untersucht. Da wir in unserer Studie nur eine kleine Fallzahl untersucht haben, sind weitere Studien mit höherer Fallzahl nötig, um signifikante Aussagen bezüglich der Gangasymmetrie bei GBA-IPS-Patienten treffen zu können.

Zur Erfassung der bilateralen Koordination des Ganges wurde der PCI bestimmt. In unserer Studie konnten keine signifikant erhöhten PCI - Werte festgestellt werden, wenn doch ein Trend zu höheren Werten (Tabelle 3 und Tabelle 4) zu erkennen ist.

Die Studie (Plotnik, Giladi et al. 2009) verglich IPS-Patienten und gesunde Kontrollpersonen, um den Einfluss kognitiver Fähigkeiten auf die bilaterale Koordination des Ganges unter Single und Dual Task-Situationen zu analysieren. Es konnte hierbei gezeigt werden, dass IPS-Patienten erhöhte PCI- Werte als Zeichen einer verminderten bilateralen Koordination des Ganges unter Dual Task-Bedingungen aufwiesen. Die Autoren gehen davon aus, dass die Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeitsleistungen eine Rolle bei der bilateralen Koordination spielen. Sobald eine weitere Aufgabe zu bewältigen ist, sind die kognitiven Ressourcen bei diesem Patientenkollektiv überschritten bzw. von der Generierung des Ganges samt bilateralen Koordination abgelenkt, sodass es zu vermehrten Gangunregelmäßigkeiten und einem erhöhtem Sturzrisiko kommt (Plotnik, Giladi et al. 2009). GBA-IPS-Patienten zeigten keine erhöhten PCI-Werte, eine Tatsache, die eine Überraschung darstellt. Eventuell konnten keine deutlich erhöhten PCI-Werte festgestellt werden, da die untersuchten GBA-IPS-Patienten keine deutlichen Defizite in der Testung der Exekutivfunktionen zeigten. Weitere Studien mit höherer Fallanzahl sind nötig um signifikante Aussagen bezüglich der bilateralen Koordination bei GBA Parkinson-Patienten treffen zu können.

Interessanterweise zeigten sich keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Dual Task Kosten in der Dual Task-Situation „Gehen und Kreuze setzen“. Vermutlich werden weniger Aufmerksamkeitsleistungen und Exekutivfunktionen benötigt wenn es sich bei der zweiten Aufgabe um eine motorische Aufgabe handelt als wenn die zweite Aufgabe eine kognitive Aufgabe ist und somit vermehrt kognitive Ressourcen nötig werden. In dieser Situation zeigten sich somit keine weitreichenden Veränderungen bzw. Einbußen der verschiedenen Parameter.

Anders ist es jedoch in der Dual Task-Situation „Gehen und Subtrahieren“. Hierbei wiesen die GBA-IPS-Patienten tendenzielle Veränderungen der Dual Task Kosten hinsichtlich der Standardabweichung der Schrittzeit (Standardabweichung der durchschnittlichen Zeit, die für einen Schritt benötigt wird) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf. Die SPS-Patienten zeigten signifikante Veränderungen der Dual Task Kosten der Standardabweichung der Schrittzeit (Standardabweichung der durchschnittlichen Zeit, die für einen Schritt benötigt wird) und der Dual Task Kosten der Schrittvariabilität (als Marker für das Sturzrisiko). Es könnte somit ein Zusammenhang zwischen der Komplexität der zweiten Aufgabe, bzw. ob es sich bei der zweiten Aufgabe um eine kognitive Aufgabe, die abhängig von Exekutivfunktionen ist, und des Ganges, bestehen, sodass davon auszugehen ist, dass je komplexer und kognitiv anspruchsvoller die zweite Aufgabe ist, es zu vermehrten bzw. deutlicheren Gangveränderungen, die mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen, kommt (Yogev-Seligmann, Giladi et al. 2013).

Da darüber hinaus vermutlich IPS-Patienten schon allein für die Generierung des Ganges mehr kognitive Leistungen benötigen als gesunde Kontrollpersonen, kommt es in einer Situation, in der eine zusätzliche kognitive Aufgabe bewältigt werden soll, womöglich zur Überschreitung der kognitiven Kapazitäten, woraufhin eine der beiden Aufgaben vernachlässigt wird. Da IPS-Patienten in der Regel aufgrund von kognitiven Defiziten und eingeschränkten Exekutivfunktionen Schwierigkeiten aufweisen so zu priorisieren, dass maximale Sicherheit gewährleistet ist (in diesem Falle ein sicherer Gang) (Bloem, Grimbergen et al. 2006), kommt es zu einer Verschlechterung einiger Gangparameter und so zu vermehrten Einbußen dieser.

Einbußen zeigten sich jedoch vorwiegend für die Kohorte der sporadischen Parkinson-Patienten. Vermutlich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede die GBA-IPS-Patienten betreffend, da die Patientenzahl zu gering ist, um deutliche Ergebnisse hervorzubringen und sichere repräsentative Aussagen tätigen zu können.

Weiterführende Fragestellungen / Ausblick

Die Ganganalyse erfolgte im ‚ON‘-Zustand, d.h. unter der laufenden Medikation. Das bedeutet, dass selbst unter dem Versuch den Dopaminmangel zu kompensieren, weiterhin Gangveränderungen auffällig waren. Dies könnte implizieren, dass nicht nur der Dopaminmangel eine wichtige Rolle in der Entstehung der Gangveränderungen spielt, sondern vielmehr auch weitere Transmittersysteme betroffen sind. Dies macht insofern auch Sinn, da GBA Parkinson-Patienten unter anderem vermehrt unter nichtmotorischen Symptomen, wie kognitiven Defiziten und Depressionen, leiden (Brockmann, Srulijes et al. 2011). Für die Entwicklung dieser Symptome könnte neben einer vermutlich vermehrten Lewy-Körper Anreicherung (Brockmann and Berg 2014), eine Mitleidenschaft anderer Transmittersysteme (z.B. Acetylcholin, Serotonin), die eine essentielle Rolle in der Entwicklung der oben genannten Symptome spielen (Schmitt, Wingen et al. 2006), verantwortlich sein. Weitere Studien sind nötig, um einen möglichen Zusammenhang zwischen weiteren Transmittersystemen und dem Gang herstellen und somit einen pharmakologischen Therapieansatz, der über die bislang bestehende Dopaminsubstitution hinausgeht, bieten zu können.

In der Studie (Mehrholz, Friis et al. 2010) konnte gezeigt werden, dass das vermehrte Training auf dem Laufband als nichtpharmakologischer Therapieansatz einen positiven Effekt auf einige Gangparameter (z.B. Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge) hat. Diese Verbesserungen könnten dazu führen, dass der Gang automatischer, die bilaterale Koordination verbessert und somit der Gang als Ganzes sicherer wird. Die vermehrte Automatisierung des Ganges könnte zur Folge haben, dass dadurch verminderte Aufmerksamkeitsleistungen und Exekutivfunktionen für die Ganggenerierung nötig sind. Somit stünden in einer Dual Task-Situation, in der vermehrt Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen benötigt werden, mehr kognitive Ressourcen zur Verfügung. Weiterhin könnte im Rahmen des Laufbandtrainings speziell Dual Task-Situationen geübt werden. Unter Anleitung (z.B. Physiotherapie) könnte den Patienten erklärt werden, wie sie adäquat in Dual Task-Situationen reagieren, d.h. dass ihnen bei jeder Aufgabe

mitgeteilt wird, dass sie den Gang auf Kosten der zweiten Aufgabe priorisieren sollen, bis sie letztlich mehr und mehr eine ‚*posture first strategy*‘ verinnerlichen.

Um abschätzen zu können, inwiefern die positiven Effekte des Laufbandtrainings auf den Gang und auf Dual Task-Situationen eine Rolle spielen und wie lange dieser Effekt überhaupt andauert bedarf es weiterer Studien.

Ein weiterer Therapieansatz zur Verbesserung des Ganges ist die regelmäßige physiotherapeutische (Borrione, Tranchita et al. 2014) und ergotherapeutische Behandlung. Hierunter kann es zu einer Verbesserung der motorischen Defizite und somit zu einer Minimierung des negativen Effektes dieser auf den Gang kommen.

Limitationen der Studie

Eine Limitation der Studie ist die geringe Probandenzahl. Dies ist einerseits durch die relativ seltene Erkrankungsform erklärt, allerdings sind trotzdem Folgestudien mit höherer Fallzahl notwendig, um die Ergebnisse dieser Pilotstudie zu überprüfen. Weiterhin sollte zur umfassenderen Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten, die Untersuchung um weitere Tests (Frontal Assessment Battery, CLOX (executive clock drawing task)) ergänzt werden (Panyakaew and Bhidayasiri 2013), wodurch es eventuell möglich sein sollte, selbst milde kognitive Defizite zu detektieren und sich ein besseres Bild über die Exekutivfunktionen machen zu können. In der Folgestudie sollte ebenfalls Faktoren wie Medikamenteneinnahme, Alkoholkonsum und auch Ausmaß peripherer Polyneuropathie als wichtige Kofaktoren kontrolliert werden. Weiterhin ist das Gangverhalten auch von der Persönlichkeitsstruktur (abenteuerlich versus ängstlich) (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2012) sowie von der Tatsache abhängig, wie gut die Person sich in ihrer Umgebung auskennt, also Komponenten, die im Rahmen dieser Studie nicht kontrolliert wurden.

Ein Vorteil der Studie ist, dass es sich um eine prospektive Studie handelt, sodass die hier aufgestellten Hypothesen im Längsschnitt geprüft werden können. Ein weiterer Vorteil ist die Verwendung des portablen Testsystems, welches die Verwendung sowohl in einem klinischen als auch in einem ambulanten Rahmen, wie dem eigenen Zuhause möglich macht. Wie bereits in anderen Studien gezeigt wurde, sind solche Sensoren äußerst nützlich, um Veränderungen im Gang wahrzunehmen und exakt darzustellen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei den untersuchten GBA Parkinson-Patienten veränderte Gangparameter als Zeichen einer Gangbeeinträchtigung auffielen. Diese waren sowohl in der Single Task -, aber auch vermehrt in den Dual Task-Situationen sichtbar, und beide Hypothesen konnten somit bestätigt werden. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass es aufgrund von Dual Task-Situationen zu einer Verschlechterung unterschiedlicher Gangparameter kommt (Yogev, Plotnik et al. 2007, Plotnik, Giladi et al. 2009, Mirelman, Gurevich et al. 2011, Panyakaew and Bhidayasiri 2013, Yogev-Seligmann, Giladi et al. 2013). Dies wird auch in dieser Arbeit sichtbar. Der Gang als solcher untersteht kognitiven Leistungen, insbesondere den Exekutivfunktionen (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008), sodass eine Abnahme dieser sich in einer Verschlechterung des Ganges, insbesondere in Dual Task-Situationen, ausdrücken könnte. Auch wenn sich in unserer Arbeit mit eher kleiner Stichzahl keine signifikanten kognitiven Defizite nachweisen ließen, ist von einem Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Gangstörungen auszugehen. Des Weiteren spielen neben den kognitiven Defiziten auch motorische Defizite eine Rolle bei der Entstehung von Gangbeeinträchtigungen. Die untersuchten GBA-IPS-Patienten wiesen vermehrt motorische Defizite (detektiert mittels UPDRS III) im Vergleich zu SPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden auf. Es ist davon auszugehen, dass die beobachteten Gangveränderungen am ehesten aus den ausgeprägten motorischen und den vermuteten kognitiven Defiziten, die wahrscheinlich

aufgrund der vermehrten Lewy-Körper Anreicherung entstehen, resultieren, und es sich bei den beschriebenen Gangveränderungen am ehesten um ein multidimensionales Geschehen handelt.

5 Zusammenfassung

Das Parkinson-Syndrom ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Aufgrund der höheren Lebenserwartung ist in Zukunft mit einer erhöhten Prävalenz zu rechnen (Lees, Hardy et al. 2009). Neben dem Alter gibt es weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Parkinson-Syndroms, wie Mutationen in bestimmten Genabschnitten (Brockmann and Berg 2014). In dieser Arbeit wurden Patienten mit dem häufigsten genetischen Risikofaktor, i.e. einer Mutation im GBA-Gen, untersucht. GBA Parkinson-Patienten weisen, neben einem jüngeren Erkrankungsalter, vermehrt kognitive Defizite und nicht-motorische Symptome, wie Depression und autonome Dysfunktion auf (Neumann, Bras et al. 2009, Brockmann, Sruļijes et al. 2011, McNeill, Duran et al. 2012, Sidransky and Lopez 2012).

Beim Parkinson-Syndrom werden erste motorische Symptome (z.B. Tremor) erst bei einem dopaminergen Zellverlust von etwa 60-80 % deutlich (Langston 1990). Im Krankheitsverlauf wird vermehrt auch eine Gangstörung deutlich, die in sogenannten Dual Task-Situationen, d.h. wenn 2 Aufgaben zur gleichen Zeit (z.B. Gehen und gleichzeitig subtrahieren) durchgeführt werden sollen, zunimmt (Yogev, Plotnik et al. 2007, Plotnik, Giladi et al. 2009, Mirelman, Gurevich et al. 2011, Panyakaew and Bhidayasiri 2013, Yogev-Seligmann, Giladi et al. 2013). Der Gang und vor allem das Verhalten in solchen Situationen sind gekoppelt mit kognitiven Fähigkeiten, insbesondere den Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeitsleistungen (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). Diese Exekutivfunktionen sind essentiell, um in Dual Task-Situationen eine der beiden Aufgaben priorisieren zu können. In der Regel erfolgt dies nach dem Prinzip: maximale Sicherheit und maximales Vergnügen (Williams 2006). Die Exekutivfunktionen nehmen mit dem Alter und durch pathologische Prozesse ab (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). Anatomisch assoziiert sind sie vor

allem mit dem präfrontalen Kortex, jedoch sind weitere Gehirnareale wie der supplementäre motorische Cortex oder der Gyrus cinguli sowie funktionelle Systeme, wie das limbische System oder die Basalganglien mit dem präfrontalen Kortex und den Exekutivfunktionen verbunden (Yogev-Seligmann, Hausdorff et al. 2008). Durch die Verbindung zu den Basalganglien (Dubois, Malapani et al. 1994) könnte es aufgrund von pathologischen Prozessen in diesen zu Defiziten der Exekutivfunktionen beim Parkinson-Syndrom kommen. Das Resultat könnte ein veränderter Gang und vor allem ein verändertes Verhalten in Dual Task-Situationen sein. In dieser Arbeit wurde das Gangverhalten bei GBA Parkinson-Patienten mittels körpergetragenen Sensors untersucht.

Es konnten 2 Hypothesen bestätigt werden. Zum einen, dass GBA Parkinson-Patienten ein signifikant verändertes Gangverhalten in Single Task-Situationen im Vergleich zu sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen haben, und zum anderen, dass GBA Parkinson-Patienten ein signifikant verändertes Gangverhalten in Dual Task-Situationen, im Vergleich zu sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen, zeigen.

Wie in der Vorläuferstudie (Brockmann, Srulijes et al. 2011) beschrieben, waren die BDI-II Werte in GBA Parkinson-Patienten höher als in den anderen beiden Gruppen als Zeichen einer stärkeren depressiven Symptomatik. Nach Dirnberger et al. kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Depression einen negativen Effekt auf die Exekutivfunktionen bzw. auf den Gang hat (Dirnberger and Jahanshahi 2013, Lord, Galna et al. 2013).

Abschließend scheinen motorische als auch nicht motorische Defizite in GBA Parkinsonpatienten einen wichtigen Einfluss auf das Gehen auszuüben. Weitere Studien mit größerer Fallzahl sind nötig, um den zugrunde liegenden Mechanismus der Gangstörung bei GBA Parkinson-Patienten zu klären.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relevante in dieser Arbeit berücksichtigte Parameter mit ihren Erklärungen 31

Tabelle 2: Vergleich von GBA- Patienten (GBA), sporadischen Parkinson - Syndrom-Patienten (SPS) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollen) hinsichtlich demographischer und klinischer Parameter 33

Tabelle 3: Vergleich von GBA-Patienten, sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich Gang- und kognitiven Parametern in Single Tasking-Situationen (alles „so schnell wie möglich“) 35

Tabelle 4: Vergleich von GBA-Patienten, sporadischen Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich Gang- und kognitiven Parametern in einer Dual Tasking-Situation (Gehen und Kreuze setzen, alles „so schnell wie möglich“) 36

Tabelle 5: Vergleich von GBA-Patienten, sporadischen Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich Gang- und kognitiven Parametern in einer Dual Tasking-Situation (Gehen und Subtrahieren, alles „so schnell wie möglich“) 38

Tabelle 6: Vergleich von Dual Task Kosten von Gang- und kognitiven Parametern zwischen GBA-Patienten, sporadischen Parkinsonpatienten und Kontrollpersonen beim Gehen und Kreuze setzen (alles „so schnell wie möglich“) 40

Tabelle 7: Vergleich von Dual Task Kosten von Gang- und kognitiven Parametern zwischen GBA-Patienten, sporadischen Parkinsonpatienten und Kontrollpersonen beim Gehen und Subtrahieren

(alles „so schnell wie möglich“) 41

Tabelle 8: Korrelation zwischen den signifikant veränderten Gang- und kognitiven Parametern aus den vorherigen Berechnungen und klinischen, demographischen und Parametern bei GBA-IPS-Patienten 43

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Verhaltens in Single Task und Dual Task Situationen, sowie der Dual Task Kosten 13

Abbildung 2: Schematische Darstellung des *Timed Up and Go*-Tests. Hierbei steht der Proband auf, geht 3 m, umrundet ein Zielobjekt, geht 3 m zurück und nimmt anschließend die sitzende Ausgangsposition wieder ein. Es wird die dafür benötigte Zeit mit der Stoppuhr gemessen 23

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Testung der funktionellen Reichweite. Hierbei versucht der Proband nach Einnahme der stehenden Ausgangsposition mit ausgestrecktem Arm, den Arm soweit wie möglich nach vorne zu strecken und diese neue Position zu halten. Es wurde die Ausgangsposition des Armes, sowie die neue Position markiert und mit einem Maßband der Abstand zwischen den beiden Markierungen gemessen 24

Abbildung 4: Schematische Darstellung der dritten Teilaufgabe: statische Gleichgewichtstestung. Hierbei steht der Proband im Semitandemstand auf einer Schaumstoffmatte, zum Teil mit offenen, zum Teil mit geschlossenen Augen 25

Abbildung 5: Schematische Darstellung der vierten Teilaufgabe. Hierbei umrundet der Proband, der ein Klemmbrett in beiden Händen hält, einen Stoffkreis, ohne diesen zu berühren. Hierbei umrundete er den Kreis unter Single Task Bedingung (nur Gehen), sowie unter Dual Task Bedingungen (Gehen und Kreuze setzen bzw. Subtrahieren). Es wurde jedes Mal die Zeit mit einer Stoppuhr gemessen 27

Abbildung 6: Schematische Darstellung der fünften Teilaufgabe. Hierbei absolviert der Proband, der in beiden Händen ein Klemmbrett hält, eine Gehstrecke von 20 m. Dies erfolgte sowohl unter Single Task-Bedingung (nur Gehen), als auch unter Dual Task-Bedingung (Gehen und Kreuze setzen bzw. Subtrahieren). Die dafür benötigte Zeit wurde jedes Mal mit einer Stoppuhr gemessen

28

Abbildung 7: Darstellung des Sensors, der an die Lendenwirbelsäule befestigt wird

30

8 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., R. Perry, A. Brown, J. P. Larsen and C. Ballard (2005). "Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study." Ann Neurol **58**(5): 773-776.
- Abraham Lieberman, N. K., Rohit Dhall, Sara Dhanani and Di Pan (2013). "Identifying Risk Factors for Falls in Parkinson's Disease Using the UPDRS (P04.174)."
- Anderson, P. (2002). "Assessment and development of executive function (EF) during childhood." Child Neuropsychol **8**(2): 71-82.
- Anderson, V., Northam, E., Hendy, J., & Wrenall, J. (2001). "Developmental neuropsychology: A clinical approach." New York, NY: Psychology Press.
- Baltadjieva, R., N. Giladi, L. Gruendlinger, C. Peretz and J. M. Hausdorff (2006). "Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease." Eur J Neurosci **24**(6): 1815-1820.
- Beavan, M. S. and A. H. Schapira (2013). "Glucocerebrosidase mutations and the pathogenesis of Parkinson disease." Ann Med **45**(8): 511-521.
- Becker, G., T. Becker, M. Struck, A. Lindner, K. Burzer, W. Retz, U. Bogdahn and H. Beckmann (1995). "Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: A transcranial color-coded real-time sonography study." Biological Psychiatry **38**(3): 180-184.
- Berg, D., T. Supprian, E. Hofmann, B. Zeiler, A. Jäger, K. W. Lange, K. Reiners, T. Becker and G. Becker (1999). "Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging." Journal of Neurology **246**(12): 1186-1193.
- Ble, A., S. Volpato, G. Zuliani, J. M. Guralnik, S. Bandinelli, F. Lauretani, B. Bartali, C. Maraldi, R. Fellin and L. Ferrucci (2005). "Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study." J Am Geriatr Soc **53**(3): 410-415.
- Bloem, B. R., Y. A. Grimbergen, J. G. van Dijk and M. Munneke (2006). "The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease." J Neurol Sci **248**(1-2): 196-204.
- Bloem, B. R., J. M. Hausdorff, J. E. Visser and N. Giladi (2004). "Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena." Mov Disord **19**(8): 871-884.
- Bloem, B. R., J. A. Steijns and B. C. Smits-Engelsman (2003). "An update on falls." Curr Opin Neurol **16**(1): 15-26.
- Bloem, B. R., V. V. Valkenburg, M. Slabbekoorn and M. D. Willemsen (2001). "The Multiple Tasks Test: development and normal strategies." Gait Posture **14**(3): 191-202.
- Bock, O. (2008). "Dual-task costs while walking increase in old age for some, but not for other tasks: an experimental study of healthy young and elderly persons." J Neuroeng Rehabil **5**: 27.
- Bohannon, R. W. (1997). "Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants." Age Ageing **26**(1): 15-19.

Borrione, P., E. Tranchita, P. Sansone and A. Parisi (2014). "Effects of physical activity in Parkinson's disease: A new tool for rehabilitation." World J Methodol **4**(3): 133-143.

Braak, H., K. Del Tredici, U. Rub, R. A. de Vos, E. N. Jansen Steur and E. Braak (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging **24**(2): 197-211.

Braak, H., E. Ghebremedhin, U. Rub, H. Bratzke and K. Del Tredici (2004). "Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology." Cell Tissue Res **318**(1): 121-134.

Brockmann, K. and D. Berg (2014). "The significance of GBA for Parkinson's disease." J Inherit Metab Dis **37**(4): 643-648.

Brockmann, K., K. Srulijes, A. K. Hauser, C. Schulte, I. Csoti, T. Gasser and D. Berg (2011). "GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics." Neurology **77**(3): 276-280.

Burgess, P., & Alderman, N. (2004). "Executive dysfunction." In L. Goldstein & J. McNeil (Eds.),

Clinical neuropsychology: A practical guide to assessment and management for clinicians

(Chapter 9). Chichester, UK: John Wiley.

Burke, S. N. and C. A. Barnes (2006). "Neural plasticity in the ageing brain." Nat Rev Neurosci **7**(1): 30-40.

Chahine, L. M., J. Qiang, E. Ashbridge, J. Minger, D. Yearout, S. Horn, A. Colcher, H. I. Hurtig, V. M. Lee, V. M. Van Deerlin, J. B. Leverenz, A. D. Siderowf, J. Q. Trojanowski, C. P. Zabetian and A. Chen-Plotkin (2013). "Clinical and biochemical differences in patients having Parkinson disease with vs without GBA mutations." JAMA Neurol **70**(7): 852-858.

Chaudhuri, K. R., S. Pal, A. DiMarco, C. Whately-Smith, K. Bridgman, R. Mathew, F. R. Pezzela, A. Forbes, B. Hogl and C. Trenkwalder (2002). "The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(6): 629-635.

Cox, T. M. and J. P. Schofield (1997). "Gaucher's disease: clinical features and natural history." Baillieres Clin Haematol **10**(4): 657-689.

Cummings, J. L. (1997). "The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients." Neurology **48**(5 Suppl 6): S10-16.

Dalrymple-Alford, J. C., M. R. MacAskill, C. T. Nakas, L. Livingston, C. Graham, G. P. Crucian, T. R. Melzer, J. Kirwan, R. Keenan, S. Wells, R. J. Porter, R. Watts and T. J. Anderson (2010). "The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease." Neurology **75**(19): 1717-1725.

Dirnberger, G. and M. Jahanshahi (2013). "Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review." Journal of Neuropsychology **7**(2): 193-224.

Drane, D. L., R. L. Yuspeh, J. S. Huthwaite and L. K. Klingler (2002). "Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **15**(1): 39-43.

Dubois, B., C. Malapani, M. Verin, P. Rogelet, B. Deweer and B. Pillon (1994). "[Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson disease]." Rev Neurol (Paris) **150**(11): 763-770.

Ebersbach, G., M. Sojer, F. Valldeoriola, J. Wissel, J. Muller, E. Tolosa and W. Poewe (1999). "Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy." Brain **122 (Pt 7)**: 1349-1355.

Evans, J. R., S. L. Mason, C. H. Williams-Gray, T. Foltynie, C. Brayne, T. W. Robbins and R. A. Barker (2011). "The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82(10)**: 1112-1118.

Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." Brain **114 (Pt 5)**: 2283-2301.

Friedrich, C., H. Rudiger, C. Schmidt, B. Herting, S. Prieur, S. Junghanns, K. Schweitzer, C. Globas, L. Schols, D. Berg, H. Reichmann and T. Ziemssen (2010). "Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes." Mov Disord **25(3)**: 315-324.

Gan-Or, Z., A. Bar-Shira, A. Mirelman, T. Gurevich, M. Kedmi, N. Giladi and A. Orr-Urtreger (2010). "LRRK2 and GBA mutations differentially affect the initial presentation of Parkinson disease." Neurogenetics **11(1)**: 121-125.

Gan-Or, Z., N. Giladi and A. Orr-Urtreger (2009). "Differential phenotype in Parkinson's disease patients with severe versus mild GBA mutations." Brain **132(Pt 10)**: e125.

Ganz, D. A., Y. Bao, P. G. Shekelle and L. Z. Rubenstein (2007). "Will my patient fall?" Jama **297(1)**: 77-86.

Godefroy, O., P. Azouvi, P. Robert, M. Roussel, D. LeGall and T. Meulemans (2010). "Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study." Ann Neurol **68(6)**: 855-864.

Goker-Alpan, O., R. Schiffmann, M. E. LaMarca, R. L. Nussbaum, A. McInerney-Leo and E. Sidransky (2004). "Parkinsonism among Gaucher disease carriers." Journal of Medical Genetics **41(12)**: 937-940.

Grover, S., M. Somaiya, S. Kumar and A. Avasthi (2015). "Psychiatric aspects of Parkinson's disease." J Neurosci Rural Pract **6(1)**: 65-76.

Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F. and Horstink, M. W.I.M (2008). "Comparison of a timed motor test battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's disease." Movement Disorders.

Haehner, A., S. Boesveldt, H. W. Berendse, A. Mackay-Sim, J. Fleischmann, P. A. Silburn, A. N. Johnston, G. D. Mellick, B. Herting, H. Reichmann and T. Hummel (2009). "Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study." Parkinsonism Relat Disord **15(7)**: 490-494.

Halperin, A., D. Elstein and A. Zimran (2006). "Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease." Blood Cells Mol Dis **36(3)**: 426-428.

Hasmann, S. E., D. Berg, M. A. Hobert, D. Weiss, U. Lindemann, J. Streffer, I. Liepelt-Scarfone and W. Maetzler (2014). "Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson's disease from controls." Front Aging Neurosci **6**: 286.

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

Hobert, M. A., R. Niebler, S. I. Meyer, K. Brockmann, C. Becker, H. Huber, A. Gaenslen, J. Godau, G. W. Eschweiler, D. Berg and W. Maetzler (2011). "Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study." PLoS One **6**(11): e27831.

Holtzer R, V. J., Xue X, Lipton RB (2006). ". Cognitive processes

related to gait velocity: results from the Einstein aging study." Neuropsychology **2006**;20:215-223.

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

Hruska, K. S., M. E. LaMarca, C. R. Scott and E. Sidransky (2008). "Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA)." Hum Mutat **29**(5): 567-583.

Huang, C. L., Y. H. Wu-Chou, S. C. Lai, H. C. Chang, T. H. Yeh, Y. H. Weng, R. S. Chen, Y. Z. Huang and C. S. Lu (2011). "Contribution of glucocerebrosidase mutation in a large cohort of sporadic Parkinson's disease in Taiwan." Eur J Neurol **18**(10): 1227-1232.

Kang, G. A., J. M. Bronstein, D. L. Masterman, M. Redelings, J. A. Crum and B. Ritz (2005). "Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study." Mov Disord **20**(9): 1133-1142.

Kish, S. J., K. Shannak and O. Hornykiewicz (1988). "Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications." N Engl J Med **318**(14): 876-880.

Lafleche, G. and M. S. Albert (1995). "Executive function deficits in mild Alzheimer's disease." Neuropsychology **9**(3): 313-320.

Langston, J. W. (1990). "Predicting Parkinson's disease." Neurology **40**(10 Suppl 3): suppl 70-74; discussion 75-76.

Leentjens, A. F., F. R. Verhey, G. J. Luijckx and J. Troost (2000). "The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease." Mov Disord **15**(6): 1221-1224.

Lees, A. J., J. Hardy and T. Revesz (2009). "Parkinson's disease." Lancet **373**(9680): 2055-2066.

Lewy, F. H. (1923). Die Lehre vom Tonus und der Bewegung : zugleich systematische Untersuchungen zur Klinik, Physiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis agitans. Berlin, J. Springer.

Lezak, M. D. (1982). "THE PROBLEM OF ASSESSING EXECUTIVE FUNCTIONS." International Journal of Psychology **17**(1-4): 281-297.

Lord, S., B. Galna, S. Coleman, D. Burn and L. Rochester (2013). "Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease." Movement Disorders **28**(5): 634-639.

Lwin, A., E. Orvisky, O. Goker-Alpan, M. E. LaMarca and E. Sidransky (2004). "Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism." Mol Genet Metab **81**(1): 70-73.

M.D. Willemsen, Y. A. M. G., M. Slabbekoorn en B.R. Bloem (2000). "Vallen bij de ziekte van Parkinson: vaker door houdingsinstabiliteit dan door omgevingsfactoren." Ned Tides Genes, **144** (2000), PP. 2309-2314.

Maetzler, E., Heger, Sass, Berg, Reilmann (2015). "Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study. PLoS One."

Maetzler, W., M. Karam, M. Fruhmann Berger, T. Heger, C. Maetzler, H. Ruediger, J. Bronzova, P. P. Lobo, J. J. Ferreira, T. Ziemssen and D. Berg (2015). "Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease." J Neural Transm **122**(3): 419-425.

McNeill, A., R. Duran, D. A. Hughes, A. Mehta and A. H. V. Schapira (2012). "A clinical and family history study of Parkinson's disease in heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.

Mehrholz, J., R. Friis, J. Kugler, S. Twork, A. Storch and M. Pohl (2010). "Treadmill training for patients with Parkinson's disease." Cochrane Database Syst Rev(1): Cd007830.

Mehta, A. (2006). "Epidemiology and natural history of Gaucher's disease." Eur J Intern Med **17 Suppl**: S2-5.

Mindham, R. H. (1970). "Psychiatric symptoms in Parkinsonism." J Neurol Neurosurg Psychiatry **33**(2): 188-191.

Mirelman, A., T. Gurevich, N. Giladi, A. Bar-Shira, A. Orr-Urtreger and J. M. Hausdorff (2011). "Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation." Ann Neurol **69**(1): 193-197.

Moraitou, M., G. Hadjigeorgiou, I. Monopolis, E. Dardiotis, M. Bozi, D. Vassilatis, L. Vilageliu, D. Grinberg, G. Xiromerisiou, L. Stefanis and H. Michelakakis (2011). "beta-Glucocerebrosidase gene mutations in two cohorts of Greek patients with sporadic Parkinson's disease." Mol Genet Metab **104**(1-2): 149-152.

Morris, M. E., F. E. Huxham, J. McGinley and R. Iansek (2001). "Gait disorders and gait rehabilitation in Parkinson's disease." Adv Neurol **87**: 347-361.

Morris, M. E., R. Iansek, T. A. Matyas and J. J. Summers (1994). "The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease." Brain **117 (Pt 5)**: 1169-1181.

Morris, M. E., R. Iansek, T. A. Matyas and J. J. Summers (1996). "Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms." Brain **119 (Pt 2)**: 551-568.

Neudorfer, O., N. Giladi, D. Elstein, A. Abrahamov, T. Turezkite, E. Aghai, A. Reches, B. Bembi and A. Zimran (1996). "Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease." Qim **89**(9): 691-694.

Neumann, J., J. Bras, E. Deas, S. S. O'Sullivan, L. Parkkinen, R. H. Lachmann, A. Li, J. Holton, R. Guerreiro, R. Paudel, B. Segarane, A. Singleton, A. Lees, J. Hardy, H. Houlden, T. Revesz and N. W. Wood (2009). "Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease." Brain **132**(7): 1783-1794.

Nguyen, N., V. Pradel, J. Micallef, J. L. Montastruc and O. Blin (2004). "[Drug-induced parkinson syndromes]." Therapie **59**(1): 105-112.

Nichols, W. C., N. Pankratz, D. K. Marek, M. W. Pauciulo, V. E. Elsaesser, C. A. Halter, A. Rudolph, J. Wojcieszek, R. F. Pfeiffer and T. Foroud (2009). "Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset." Neurology **72**(4): 310-316.

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

Panyakaew, P. and R. Bhidayasiri (2013). "The spectrum of preclinical gait disorders in early Parkinson's disease: subclinical gait abnormalities and compensatory mechanisms revealed with dual tasking." J Neural Transm **120**(12): 1665-1672.

Parkinson, J. (1817). An essay on the shaking palsy. London.

Pieri, V., N. J. Diederich, R. Raman and C. G. Goetz (2000). "Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease." J Neurol Sci **172**(1): 7-11.

Plotnik, M., N. Giladi, Y. Balash, C. Peretz and J. M. Hausdorff (2005). "Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function?" Ann Neurol **57**(5): 656-663.

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

Plotnik, M., N. Giladi and J. M. Hausdorff (2009). "Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **80**(3): 347-350.

Reijnders, J. S., U. Ehrt, W. E. Weber, D. Aarsland and A. F. Leentjens (2008). "A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease." Mov Disord **23**(2): 183-189; quiz 313.

Reilmann, R., Ellerbrock, M., Sass, C., Heger, T., Berg, D., Maetzler, W.; (2013). "Quantitative motor (Q-Motor) deficits in tapping (digitomotography) distinguish Parkinson's disease from control subjects and correlate to the UPDRS III - A step towards objective outcomes for motor deficits in clinical trials?" Movement Disorders.

Sato, C., A. Morgan, A. E. Lang, S. Salehi-Rad, T. Kawarai, Y. Meng, P. N. Ray, L. A. Farrer, P. St George-Hyslop and E. Rogaeva (2005). "Analysis of the glucocerebrosidase gene in Parkinson's disease." Mov Disord **20**(3): 367-370.

Schmitt, J. A., M. Wingen, J. G. Ramaekers, E. A. Evers and W. J. Riedel (2006). "Serotonin and human cognitive performance." Curr Pharm Des **12**(20): 2473-2486.

Schubert, T. (2008). "The central attentional limitation and executive control." Front Biosci **13**: 3569-3580.

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

Sidransky, E. and G. Lopez (2012). "The link between the GBA gene and parkinsonism." Lancet Neurol **11**(11): 986-998.

Sidransky, E., M. A. Nalls, J. O. Aasly, J. Aharon-Peretz, G. Annesi, E. R. Barbosa, A. Bar-Shira, D. Berg, J. Bras, A. Brice, C. M. Chen, L. N. Clark, C. Condroyer, E. V. De Marco, A. Durr, M. J. Eblan, S. Fahn, M. J. Farrer, H. C. Fung, Z. Gan-Or, T. Gasser, R. Gershoni-Baruch, N. Giladi, A. Griffith, T. Gurevich, C. Januario, P. Kropp, A. E. Lang, G. J. Lee-Chen, S. Lesage, K. Marder, I. F. Mata, A. Mirelman, J. Mitsui, I. Mizuta, G. Nicoletti, C. Oliveira, R. Ottman, A. Orr-Urtreger, L. V. Pereira, A. Quattrone, E. Rogaeva, A. Rolfs, H. Rosenbaum, R. Rozenberg, A. Samii, T. Samaddar, C. Schulte, M. Sharma, A.

Singleton, M. Spitz, E. K. Tan, N. Tayebi, T. Toda, A. R. Troiano, S. Tsuji, M. Wittstock, T. G. Wolfsberg, Y. R. Wu, C. P. Zabetian, Y. Zhao and S. G. Ziegler (2009). "Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease." N Engl J Med **361**(17): 1651-1661.

Singer, C., W. J. Weiner and J. R. Sanchez-Ramos (1992). "Autonomic Dysfunction in Men with Parkinson's Disease." European Neurology **32**(3): 134-140.

Smits, E. J., A. J. Tolonen, L. Cluitmans, M. van Gils, B. A. Conway, R. C. Zietsma, K. L. Leenders and N. M. Maurits (2014). "Standardized handwriting to assess bradykinesia, micrographia and tremor in Parkinson's disease." PLoS One **9**(5): e97614.

Suchowersky, O., S. Reich, J. Perlmutter, T. Zesiewicz, G. Gronseth and W. J. Weiner (2006). "Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **66**(7): 968-975.

Swan, M. and R. Saunders-Pullman (2013). "The association between ss-glucocerebrosidase mutations and parkinsonism." Curr Neurol Neurosci Rep **13**(8): 368.

Tayebi, N., M. Callahan, V. Madike, B. K. Stubblefield, E. Orvisky, D. Krasnewich, J. J. Fillano and E. Sidransky (2001). "Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization." Mol Genet Metab **73**(4): 313-321.

Tayebi, N., J. Walker, B. Stubblefield, E. Orvisky, M. E. LaMarca, K. Wong, H. Rosenbaum, R. Schiffmann, B. Bembi and E. Sidransky (2003). "Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism?" Mol Genet Metab **79**(2): 104-109.

Vazzana, R., S. Bandinelli, F. Lauretani, S. Volpato, F. Lauretani, A. Di Iorio, G. Abate, A. M. Corsi, Y. Milanese, J. M. Guralnik and L. Ferrucci (2010). "TRAIL MAKING TEST PREDICTS PHYSICAL IMPAIRMENT AND MORTALITY IN OLDER PERSONS." Journal of the American Geriatrics Society **58**(4): 719-723.

Wenning, G. K., F. Tison, K. Seppi, C. Sampaio, A. Diem, F. Yekhlef, I. Ghorayeb, F. Ory, M. Galitzky, T. Scaravilli, M. Bozi, C. Colosimo, S. Gilman, C. W. Shults, N. P. Quinn, O. Rascol and W. Poewe (2004). "Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)." Mov Disord **19**(12): 1391-1402.

Williams, L. M. (2006). "An integrative neuroscience model of "significance" processing." J Integr Neurosci **5**(1): 1-47.

Winder-Rhodes, S. E., J. R. Evans, M. Ban, S. L. Mason, C. H. Williams-Gray, T. Foltynie, R. Duran, N. E. Mencacci, S. J. Sawcer and R. A. Barker (2013). "Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort." Brain **136**(Pt 2): 392-399.

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

Wright Willis, A., B. A. Evanoff, M. Lian, S. R. Criswell and B. A. Racette (2010). "Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: A Population-Based Study of US Medicare Beneficiaries." Neuroepidemiology **34**(3): 143-151.

Wu, Y. R., C. M. Chen, C. Y. Chao, L. S. Ro, R. K. Lyu, K. H. Chang and G. J. Lee-Chen (2007). "Glucocerebrosidase gene mutation is a risk factor for early onset of Parkinson disease among Taiwanese." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(9): 977-979.

Xiao, Q., S. Chen and W. Le (2014). "Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease." Neurosci Bull **30**(1): 134-140.

Yap, T. L., A. Velayati, E. Sidransky and J. C. Lee (2013). "Membrane-bound alpha-synuclein interacts with glucocerebrosidase and inhibits enzyme activity." Mol Genet Metab **108**(1): 56-64.

Yogev-Seligmann, G., N. Giladi, L. Gruendlinger and J. M. Hausdorff (2013). "The contribution of postural control and bilateral coordination to the impact of dual tasking on gait." Exp Brain Res **226**(1): 81-93.

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

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

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

9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Neurologie Tübingen Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration unter Betreuung von Professor Dr. Mätzler durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Karin Srulijes und Dr. Kathrin Brockmann. Die Versuche wurden von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Markus Hobert und Dr. Karin Srulijes durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

