

**Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen**

**Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt**

**Neurodegenerative Erkrankungen**

**Körperdrehungen bei idiopathischem Parkinsonsyndrom:  
Assoziation mit Amyloid- $\beta_{1-42}$  im Liquor**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard Karls Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

**Hucker, Svenja**

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla

Tag der Disputation: 18.04.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
<b>1 EINLEITUNG - IDIOPATHISCHES PARKINSON-SYNDROM</b>	<b>2</b>
<b>1.1 MOTORISCHE UND NICHT-MOTORISCHE SYMPTOME</b>	<b>4</b>
1.1.1 BRADYKINESE	4
1.1.2 RIGOR	4
1.1.3 TREMOR	5
1.1.4 NICHT-MOTORISCHE SYMPTOME IPS (NMS)	6
1.1.5 POSTURALE INSTABILITÄT	8
<b>1.2 KOGNITION UND MOTORIK</b>	<b>8</b>
1.2.1 POSTURALE INSTABILITÄT	8
1.2.2 ENTWICKLUNG DER KOGNITIVEN EINSCHRÄNKUNG BEIM IPS	11
1.2.3 AMYLOID-B <sub>1-42</sub> (AB <sub>1-42</sub> )	13
1.2.4 KOGNITION IN BEZUG ZU GANG UND DREHUNGEN	15
<b>1.3 DIAGNOSTIK</b>	<b>16</b>
1.3.1 AMYLOID-B <sub>1-42</sub> DIAGNOSTIK	16
<b>1.4 BEWEGUNGSMESSUNGEN MIT SENSOREN</b>	<b>16</b>
1.4.1 TESTUNG UNTER STANDARDISIERTEN BEDINGUNGEN	17
1.4.2 TESTUNG UNTER NICHT-STANDARDISIERTEN BEDINGUNGEN IM HÄUSLICHEN UMFELD	18
<b>1.5 HYPOTHESE</b>	<b>19</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>20</b>
<b>2.1 ABC-PD STUDIE</b>	<b>20</b>
2.1.1 STUDIENPROTOKOLL UND STUDIENPROBANDEN	20
2.1.2 ETHISCHE ASPEKTE	22
2.1.3 KLINISCHES MOTOR-ASSESSMENTS DER ABC-PD STUDIE	22
2.1.4 DURCHFÜHRUNG DES MOTOR-ASSESSMENTS IM HÄUSLICHEN UMFELD	23
<b>2.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>27</b>
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>28</b>
<b>3.1 DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN</b>	<b>28</b>
3.1.1 STANDARDISIERTE MESSUNG	28
3.1.2 NICHT-STANDARDISIERTE MESSUNG	29
<b>3.2 VERGLEICH DER DREHHÄUFIGKEIT UND –QUALITÄT ZWISCHEN AB<sub>1-42</sub>-POSITIVEN UND AB<sub>1-42</sub>-NEGATIVEN IPS-PATIENTEN</b>	<b>30</b>
3.2.1 STANDARDISIERTE MESSUNG	30
3.2.2 NICHT-STANDARDISIERTE MESSUNG	31
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>32</b>
<b>4.1 SCHEMATISCHE ZUSAMMENFASSUNG DES EINFLUSSES VON AB<sub>1-42</sub> BEI ISP-PATIENTEN ANHAND DES ICF-MODELLS</b>	<b>39</b>
<b>4.2 LIMITATIONEN DER STUDIE</b>	<b>42</b>
<b>4.3 KONKLUSION</b>	<b>43</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>44</b>

<b>6</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>45</b>
<b>8</b>	<b>QUELLEN</b>	<b>46</b>
<b>9</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</b>	<b>57</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>59</b>

## Abkürzungsverzeichnis

a-MCI	amnesic-Mild Cognitive Impairment
A $\beta$ <sub>1-42</sub>	Amyloid- $\beta$ <sub>1-42</sub>
AchE	Acetylcholinesterase
AChT	Acetylcholintransferase
AD	Alzheimer Demenz
AICD	intrazelluläres APP-Protein, APP intracellular domain
APP	Amyloid-Precursor-Protein
APP-CTF- $\alpha$	APP carboxy-terminal fragment $\alpha$
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DLB	Demenz with Lewy bodies, Lewykörperdemenz
FOG	Freezing of Gait
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
iSAW	instrumented Stand-and-Walk-Test
iSWAY	instrumented Test of postural sway
iTUG	instrumented Timed um and go Test
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MDS	Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	MDS Version der Unified Parkinson Disease Rating Scale
MMSE	Mini Mental State Examination
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
na-MCI	non-amnesic Mild Cognitive Impairment; Leichte Kognitive Beeinträchtigung
PIB	Pittsburgh Compound B
PIGD	postural instability and gait disorder
PPK	Pedunkulopontiner Kern
REM	Rapid Eye Movement

Aufgrund der leichteren Lesbarkeit wird in dem vorliegenden Manuskript die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies dient der sprachlichen Vereinfachung und ist als geschlechtsneutral zu verstehen.

# 1 Einleitung - Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Im Jahr 1817 beschrieb der englische Arzt James Parkinson in seinem „Essay on the Shaking Palsy“ erstmals die Symptome des heute so genannten Parkinsonsyndroms:

*„Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being un-injured“.*(1)

Er beschrieb die Symptome einer Krankheit, an der heutzutage ca. 0,1 – 0,2 % der deutschen Bevölkerung erkrankt sind (2) und welche sich idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) nennt. Die Wahrscheinlichkeit an IPS zu erkranken steigt ab dem 80. Lebensjahr auf 8-18/10000 an. Somit liegt die Gesamtprävalenz der 80-jährigen bei 4% (3). Das IPS ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz (4).

Die Diagnosekriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) von 1992 legen fest, dass neben der Bradykinese mindestens eines der folgenden, zusätzlichen Symptome feststellbar sein müssen, um die Diagnose eines IPS stellen zu können: Rigor, Tremor oder posturale Instabilität (5). Heute gelten jedoch die Kriterien der Movement Disorder Society (MDS), welche dafür argumentieren, dass die posturale Instabilität nicht mehr zu den Kardinalsymptomen zählt (6,7).

Die pathologische Grundlage des IPS sind sehr wahrscheinlich intraneuronale  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen. Diese bilden mit anderen Proteinen so genannte Lewy-Körper. Diese Einschlüsse führen nach derzeitiger Studienlage an mehreren Stellen des Gehirns zum Zelluntergang. Beim IPS ist dieser Prozess, sobald er in der Substantia Nigra pars compacta stattfindet, mit dem Auftreten und der Progredienz von motorischen Symptomen assoziiert. Lewy-Körper lassen sich aber auch im Hirnstamm, im limbischen System, den Basalganglien, im Thalamus und, in fortgeschrittenen Phasen, auch im Kortex finden. Des Weiteren können sie in peripheren Nerven, im Darm, in der Riechschleimhaut und in der Haut nachgewiesen werden (4,8–13).

Die Arbeit um Dettmer und Kollegen (14) besagt, dass die zwei Aggregatformen des  $\alpha$ -Synuclein Proteins, die  $\alpha$ -Helixstruktur und die  $\beta$ -Faltblattstruktur, physiologisch ein dynamisches Tetramer:Monomer-Gleichgewicht bilden. Kommt dieses Verhältnis aus

dem Gleichgewicht, kann dies zur Aggregation pathologischer  $\alpha$ -Synuclein-Aggregate führen (15,16). Ein Ungleichgewicht kann z.B. durch Missense-Mutationen im  $\alpha$ -Synuclein-Gen verursacht werden, wobei vermehrt Monomere produziert werden.

Des Weiteren wird bei der Entstehung der  $\alpha$ -Synuclein-Aggregate die Prion-Hypothese diskutiert: Diese beschreibt einen Mechanismus der pathologischen, regionalen Ausbreitung von fehlgefalteten  $\alpha$ -Synuclein, ähnlich zur Amyloid-Hypothese bei der Alzheimer Erkrankung. Fehlgefaltete  $\alpha$ -Synuclein Proteine mit der  $\beta$ -Faltblattstruktur können andere, physiologische  $\alpha$ -Helixstruktur  $\alpha$ -Synuclein Proteine zur Umformung anregen. Dies konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (17,18). In den Studien wurden zwei Typen von Mäusen (Wildtyp Mäuse und transgene Mäuse) verwendet. Diesen wurde pathologisch gefaltetes  $\alpha$ -Synuclein direkt in die Gehirne appliziert. Dabei stellte sich heraus, dass beide Mauskohorten mehr Ablagerungen und schneller motorische Symptome entwickeln als die Kontrollmäuse.

Außerdem wird vermutet, dass beim IPS  $\alpha$ -Synuclein über axonalen Transport von Neuron zu Neuron weiter gegeben werden kann und dass Neurone auch in der Lage sind,  $\alpha$ -Synuclein in den Extrazellularraum zu sezernieren, was ebenfalls für den Transfer über Zellmembranen sprechen würde (17,19).

Neben den oben genannten Hauptsymptomen zeichnet sich die Krankheit durch nicht-motorische Symptome (NMS), wie z.B. Hyposmie, kognitive Defizite, Obstipation, REM-Schlafstörung, orthostatische Dysfunktion oder Depression aus (20). Diese zeigen sich zum Teil lange vor dem ersten Auftreten der motorischen Symptome. Ein Beispiel dafür ist die REM-Schlafstörung (21). Auch lassen sich kognitive Defizite schon bei Diagnosestellung des IPS bei 19% bis 36% der IPS-Patienten nachweisen (22). Den kognitiven Defiziten können mehrere Mechanismen zu Grunde liegen wie z.B. Amyloid-Plaques oder Lewy- Körper-Ablagerungen vor allem im Kortex (23).

Die Thematik der Amyloid-Plaques, beziehungsweise des Amyloid- $\beta_{1-42}$  Proteins ( $A\beta_{1-42}$ ) wird im Rahmen dieser Arbeit noch detaillierter dargestellt.

## **1.1 Motorische und nicht-motorische Symptome**

### **1.1.1 Bradykinese**

Im Zusammenhang mit dem Begriff Bradykinese treten in der gängigen Literatur häufig die Begriffe Hypokinese und Akinese auf. Hypokinese beschreibt meist kleinere, in ihrer Anzahl verringerte Bewegungen. Bradykinese zeichnet sich durch eine Verlangsamung der Geschwindigkeit von, und/oder der Verminderung der Amplitude bei repetitiven Bewegungen aus (24). Des Weiteren zählen dazu der verminderte Armschwung beim Gehen, die Hypomimie, die Hypersalivation, welche auf weniger Schluckvorgänge hinweist oder die Mikrographie (25). Auch die Hypophonie, welche gekennzeichnet ist durch eine verringerte Sprachintensität und verminderte Sprachmodulation, zählt zum Symptomkreis der Bradykinese (26,27).

Da dies in der Literatur oft unterschiedlich definiert ist, sollte man sich nicht auf die Begriffsbezeichnung als diagnostisches Kriterium verlassen, sondern auf das Vorhandensein der Symptome (24,25).

Pathophysiologisch liegt der Akinese vorrangig ein verminderter Output der Basalganglien zu Grunde (28).

### **1.1.2 Rigor**

Rigor ist definiert als eine Erhöhung des Widerstandes der Gelenke bei passiven, gleichmäßigen Bewegungen, welcher während der gesamten Dauer der Bewegung vorhanden ist. Des Weiteren lässt sich beim passiven Durchbewegen des Kopfes oder der Extremitäten häufig auch das so genannte Zahnradphänomen erkennen, welches sich durch ruckartige Unterbrechungen der passiven Fließbewegung aufgrund einer Widerstandserhöhung auszeichnet (25).

Als Ursache eines Rigors gibt es mehrere mögliche Erklärungen:

Die Tatsache, dass Rigor gut auf dopaminerge Therapie anspricht, ist ein Hinweis dafür, dass die pathophysiologische Ursache in den Basalganglien liegt, beziehungsweise dies sich durch das Dopamindefizit erklären lässt (29,30).

### 1.1.3 Tremor

Der Tremor imponiert durch rhythmisches, unwillkürliches Bewegen eines oder mehrerer Körperteile in einer Frequenz von ca. 4-7 Hz. Meist tritt dies bei motorischer Inaktivität auf und zeigt sich somit als Ruhetremor. Hauptsächlich sind die oberen Extremitäten betroffen, aber auch Beine oder der Kopf können betroffen sein. Ein geläufiger Begriff zur Beschreibung des Tremors der Hand ist der sogenannte „Pillendreher Tremor“. Der reine Ruhetremor verschwindet bei willkürlichen Bewegungen und beim Ausstrecken der Arme (25).

Neben dem Ruhetremor leiden manche Patienten auch unter einem Haltetremor oder Aktionstremor (25).

Als Ursache des Tremors findet sich nach derzeitigem Forschungsstand in den Basalganglien eine unnatürliche synchrone, oszillierende Aktivität, welche zu abwechselnder Aktivierung agonisierender und antagonisierender Muskeln führt (31). In Diskussion steht, dass die Ursache nicht nur in den Basalganglien zu finden ist, sondern sich im Thalamus Schrittmacherzellen finden, die in der entsprechenden Frequenz oszillieren (32).

Eine weitere Überlegung ist, dass Tremor auch von nicht-dopaminergen Transmittersystemen, wie z.B. Serotonin, abhängig ist. Hinweisend dafür ist, dass Tremor schlecht auf dopaminerge Therapie anspricht. Auch haben IPS-Patienten eine um 27% verringerte Serotoninbindung als Kontrollen in den Raphekernen (33,34).

Die letzte hier diskutierte Ursache des Tremors beschreibt eine zeitliche Abhängigkeit des Tremors von der im Hirn vorhandenen Dopaminmenge. So sind in der Anfangsphase der Erkrankung die Basalganglien entscheidend, um den cerebellären-thalamischen-kortikalen Schaltkreis zu aktivieren, der den Tremor generiert. Im späteren Verlauf der Erkrankung kommt es zur Erschöpfung inhibierender Transmitter im genannten Schaltkreis. Somit wird kein Trigger aus den Basalganglien mehr benötigt. Dies erklärt auch die im Verlauf der Erkrankung unterschiedliche Ansprechrate des Tremors auf Dopamintherapie (35).

#### **1.1.4 Nicht-motorische Symptome IPS (NMS)**

Neben den bereits beschriebenen motorischen Symptomen leiden IPS-Patienten auch an NMS, wie z.B. Hyp- oder Anosmie, kognitiven Defiziten, autonomer Dysfunktion, Depression oder REM-Schlafstörung. NMS treten nicht nur in der klinischen Phase, sondern auch oft schon in der Prodromalphase des IPS auf. Diese Prodromalphase hat eine Länge von vermutlich mindestens 10, möglicherweise 20 Jahren (36,37).

Die zugrundeliegende Pathologie dieser Symptome ist noch nicht vollständig verstanden. Es ist wahrscheinlich, dass  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen in Form von Lewy-Körpern für die Dysfunktionen der entsprechenden Nervenzellen verantwortlich sind, da sie oft im Bereich der für die spezifische Funktion notwendigen Struktur aufzufinden sind. Diese beschränken sich nicht nur auf dopaminerge Zellen und befinden sich neben dem zentralen Nervensystem auch im peripheren somatischen und autonomen Nervensystem (21,38).

##### ***1.1.4.1 Olfaktorische Dysfunktion***

Olfaktorische Dysfunktion tritt bei >80% der IPS-Patienten auf (39). Die olfaktorische Dysfunktion lässt sich durch  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen im Nucleus dorsalis Nervi vagi und im Nucleus olfactorii anterior erklären (40).  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen führen zuerst zu einem Funktionsverlust und schließlich zum Zelluntergang. Dabei ist zu beachten, dass die Riechstörung ein unspezifisches Symptom ist. Sie kommt auch sehr oft bei älteren Personen vor, die nie an IPS erkranken (41,42). Es lässt sich keine relevante Korrelation zwischen Geruchsidentifizierung, Dopamintransporterdichte und *UPDRS*-Score nachweisen. Dies weist darauf hin, dass die Schädigung der jeweils relevanten Strukturen relativ „autonom“ abläuft (43).

##### ***1.1.4.2 Autonome Dysfunktion***

Eines der häufigsten und laut Patientenangaben störendsten Symptome unter den autonomen Dysfunktionen ist die orthostatische Dysregulation (44). Verantwortlich dafür sind bei IPS Schäden an den sympathischen Efferenzen: So lassen sich neben Lewy-Körper-Ablagerungen in den Neuronen des sympathischen Systems auch ein erniedrigter Adrenalin Spiegel im Blut nachweisen (44).

Ein weiteres häufiges Symptom ist die Obstipation. Rund 44% der IPS-Patienten sind davon betroffen (45,46). Obstipation spricht schlecht auf dopaminerge Therapie an (47). Die Ursachen dieses Symptoms sind noch nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Ursache könnte eine Schädigung des Nucleus dorsalis Nervi vagi und des Nucleus ambiguus sein (48,49). Des Weiteren könnten Läsionen und  $\alpha$ -Synuclein-Ablagerungen im Meissner- und Auerbach-Plexus dafür verantwortlich sein (50).

#### ***1.1.4.3 Depression***

Unter IPS-Patienten liegt das Risiko eine Depression zu entwickeln bei 30-40% (51), und damit deutlich über dem der Gesamtpopulation. Bis dato finden sich mehrere mögliche Theorien zur Erklärung der Pathogenese der Depression bei IPS-Patienten. So könnte ein erniedrigtes Serotoninlevel ursächlich dafür sein (52), was wiederum nicht alle Arbeitsgruppen bestätigen (53). Eine weitere Erklärung könnte das Fehlen von noradrenerger und dopaminerger Innervation im Locus coeruleus und im limbischen System sein (54).

#### ***1.1.4.4 Idiopathische REM-Schlafstörung (Idiopathic Rapid Eye Movement behaviour disorder, iRBD)***

Die idiopathische REM-Schlafstörung zeichnet sich durch das Ausbleiben der Atonie im REM-Schlaf aus. Unter IPS-Patienten sind 15-47% von der REM-Schlafstörung betroffen (55). 84% der Betroffenen sind Männer (56). Es wurde nachgewiesen, dass 45% der Personen (ohne IPS) mit REM-Schlafstörung innerhalb von 11,5 Jahren eine neurologische Erkrankung entwickeln können. Dabei ist IPS die häufigste Folgeerkrankung, gefolgt von der Lewy-Körper-Demenz (DLB), Multisystematrophie (MSA) und Mild Cognitive Impairment (MCI; Leichte Kognitive Beeinträchtigung) (57). Die REM-Schlafstörung äußert sich durch lebhaftes und auch aggressive Träume, in welchen 87% der Patienten sich gegenüber ihren vermeintlichen Angreifern im Traum körperlich zur Wehr setzten (58). Diese „Aggressivität“ ist nur nachts in den Träumen zu erkennen, tagsüber zeigen IPS-Patienten kein erhöhtes Aggressionspotential (56).

#### **1.1.4.5 Kognitive Einschränkung beim IPS**

30-40% aller IPS-Patienten entwickeln eine Demenz (48,59). Unter IPS-Patienten, die mindestens zehn Jahre an IPS erkrankt sind, entwickeln 75% eine Demenz. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigt sich bei IPS-Patienten ein 4-6fach erhöhtes Entstehungsrisiko (59). Im Kapitel „1.2 Kognition und Motorik“ werden die Aspekte der kognitiven Einschränkung genauer diskutiert.

#### **1.1.5 Posturale Instabilität**

Da Posturale Instabilität einer der Kernthemen dieser Arbeit ist, wird dies im Zusammenhang mit der Kognition, cholinergem Defizit und der A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Pathologie in den folgenden Abschnitten genauer beleuchtet.

### **1.2 Kognition und Motorik**

#### **1.2.1 Posturale Instabilität**

Posturale Stabilität beschreibt die Fähigkeit, den Körper in Bezug auf die Erdanziehung, in Bezug zu der Fläche (auf der man steht) und in Bezug auf die visuelle Umwelt in einer balancierten Position zu halten. Sie ist außerdem für den Erhalt des Gleichgewichtes wichtig, wenn einzelne Körperteile, wie z.B. die Arme, bewegt werden (60). Posturale Stabilität wird durch die Verknüpfung der Wahrnehmungen visueller Reize, vestibulärer Reize und somatosensorischer Reize des propriozeptiven Systems gewährleistet (61). Der Körperschwerpunkt wird dabei durch propriozeptiv-neuromuskuläre Regulation über der Stand- und Gehebene gehalten, ohne dabei umzufallen oder einen Ausgleichschritt zu machen. Im ruhigen Stand befindet sich der Körperschwerpunkt in einer Ebene, welche vom Stand der Füße definiert wird. Laut Postuma und Kollegen tritt die posturale Instabilität meist im fortgeschrittenen Stadium auf (Movement Disorder Society für IPS; (6)).

Der Begriff *postural Sway* beschreibt die kontinuierliche Bewegung des Körperschwerpunkts über der durch den Stand definierten Ebene. *Postural Sway* kann als Messgröße der posturalen Instabilität dienen. Mehrere Studien haben diese Bewegung untersucht. So wurde bei einigen IPS-Patienten ein veränderter *posturaler*

*Sway* gemessen. Dieser war schneller und hatte eine größere laterale Auslenkung als bei gesunden Personen (60). Dies bestätigt auch die Arbeit um Blaszyk und Kollegen, welche mit einer Balance-Plattform die mediolaterale und anterioposteriore Auslenkung bei IPS-Patienten und Kontrollen gemessen haben. Die Arbeit zeigte, dass die mediolaterale Auslenkung mit dem zukünftigen Risiko für Stürze assoziiert ist (62).

Da die posturale Stabilität sich im Krankheitsverlauf verschlechtert, hat man dieses Charakteristikum bei erst kürzlich erkrankten, noch unbehandelten IPS-Patienten genauer untersucht. Bei statischen und dynamischen Gleichgewichtsaufgaben ließ sich bei der Studie um Frenklach und Kollegen kein Unterschied zwischen IPS-Patienten und Kontrollen feststellen (63). Mancini und Kollegen kamen bei ihren Studien jedoch zu dem Ergebnis, dass bereits bei unbehandelten IPS-Patienten eine posturale Instabilität messbar ist (64,65).

Posturale Instabilität ist neben Freezing of Gait (FOG) und eingeschränkter kognitiver Flexibilität (66) ein Risikofaktor für Stürze (67). Des Weiteren ist posturale Instabilität bei IPS-Patienten mit einer schnelleren Abnahme der kognitiven Leistung assoziiert. Somit gilt posturale Instabilität auch als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz (68).

Bei der Therapie im fortgeschrittenen Parkinsonstadium zeigt sich, dass Levodopa bei einem Teil der Patienten eine Verschlechterung der posturalen Stabilität bei ruhigem Stehen verursachen kann. Eine mögliche Erklärung ist, dass Levodopa Dyskinesien induziert, welche über die Vergrößerung der posturalen Auslenkung zu einer Verstärkung der posturalen Instabilität führen können. Dyskinesien sind dopaminerg induzierte Überbewegungen der Extremitäten, des Rumpfes oder auch des Kopfes (69). Eine weitere Erklärung wäre, dass dopaminerge Therapie den Rigor senkt, die Gleichgewichtskontrolle jedoch nicht beeinflusst und dies zu einer Destabilisierung, z.B. durch Veränderung der muskulären Statik, führt (65,70).

Diese Beobachtungen könnten darauf hinweisen, dass die posturale Instabilität beim IPS nicht allein durch den dopaminergen Zelluntergang zu erklären ist, sondern dass ein Zusammenhang zwischen der Gleichgewichtskontrolle und einem anderen Transmittersystem, z.B. dem cholinergen System, zu vermuten ist (71,72). Bei IPS-Patienten mit kognitiven Einschränkungen ist das cholinerge System ebenfalls

pathologisch verändert (71,73–78). Die Arbeit um Müller und Kollegen (79) dient als Grundlage der in dieser Arbeit betrachteten Fragestellung: IPS-Patienten mit einer eingeschränkten posturalen Stabilität und Gangstörung, die dem *postural instability and gait disorder* Typ (PIGD) entsprechen, zeigen wenig Verbesserung der Symptomatik durch dopaminerge Therapie und neigen eher zur Entwicklung einer Demenz. Diesen Zusammenhang haben Müller und Kollegen genauer untersucht und assoziierten eine eingeschränkte posturale Stabilität mit einer erhöhten kortikalen A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Ablagerung (79). Die genannte Arbeit hat jedoch keine genauere Beschreibung der posturalen Instabilität vorgelegt. A $\beta$ <sub>1-42</sub> wird unter „1.2.3 Amyloid- $\beta$ <sub>1-42</sub>“ nochmals genauer thematisiert.

#### **1.2.1.1 Posturale Instabilität bei Drehungen**

Das Stürzen ist eine der größten Komplikationen des IPS und ist mit Gleichgewichtsstörungen assoziiert. Stürze treten meist bei Verlagerungen des Körpergewichtes auf, so auch bei Drehungen (80–82). Bei IPS-Patienten mit Gleichgewichtsproblemen lässt sich ein verändertes Drehverhalten erkennen. IPS-Patienten haben im Vergleich zu Kontrollen eine verminderte Drehgeschwindigkeit und einen größeren Drehwinkel (82). Man vermutet, dass das veränderte Bewegungsmuster eine Strategie sein könnte, um die erworbene posturale Instabilität auszugleichen. Dies wiederum dürfte ein erhöhtes Risiko für Stürze darstellen (82).

Die oben genannten Studien deuten darauf hin, dass Drehbewegungen eine adäquate und alltagsrelevante motorische Aktivität darstellen könnten, um die Qualität der posturalen (In)Stabilität beim IPS zu messen. Weiter legt die Studie eine Assoziation der posturalen Instabilität beim IPS mit einem eingeschränkten cholinergen System (71,83–86) und einer vorliegenden A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Pathologie nahe (79,87,88). Letztere Hypothese wird auch dadurch gestützt, als die Drehdauer und die Drehgeschwindigkeit offensichtlich mit visuell-räumlichen und Gedächtnisfunktionen assoziiert ist (89,90). Bei einer Untersuchung von Patienten mit MCI konnte mit Hilfe des *instrumented Timed Up and Go Test (iTUG)* ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Drehen, der Wahrnehmungsgeschwindigkeit und den visuell-räumlichen Funktionen gefunden werden (91).

### ***1.2.1.2 Cholinerges Defizit bei Gleichgewichtsstörung***

Im vorherigen Abschnitt wurde auf die messbare Größe, das Drehen, bei Gleichgewichtsstörungen eingegangen. Als pathologische Grundlage von Gleichgewichtsstörungen lassen sich unter anderem die Degeneration des Pedunkulopontinen Kerns (PPK) finden. Der PPK enthält u.a. cholinerge Zellen, die in Teile des Thalamus projizieren, welcher wiederum mit den Basalganglien verknüpft sind (79,83–86,92). Da auch das Cerebellum für den Erhalt des Gleichgewichtes wichtig ist und cholinerg mit dem PPK verknüpft ist, wirkt sich ein cholinerges Defizit auch auf das Cerebellum aus (77).

Ebenfalls wichtig für den Erhalt des Gleichgewichts sind Aufmerksamkeit und räumliche Wahrnehmung. Vor allem Drehungen sind betroffen, wenn die räumliche Wahrnehmung verändert ist (93).

Über diesen funktionellen Zusammenhang wird deutlich, warum Cholinesterase-Inhibitoren eine Verbesserung sowohl von Gangparametern, wie auch von Aufmerksamkeit und von Exekutivfunktionen mit sich bringen können (86,94,95).

## **1.2.2 Entwicklung der kognitiven Einschränkung beim IPS**

### ***1.2.2.1 Mild Cognitive Impairment beim IPS (IPS-MCI)***

Ein Mild Cognitive Impairment (MCI, Leichte Kognitive Beeinträchtigung) bezeichnet die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen einem kognitiven Normalzustand und einer Demenz. Einer Demenz beim IPS geht meist ein IPS-MCI voraus (96–98). Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass IPS-MCI nicht gleichzustellen ist mit dem MCI bei der Alzheimer-Erkrankung (99,100).

Im Rahmen der Parkinsondiagnostik zeigt sich bei ca. 15-30% der IPS-Patienten ein IPS-MCI (96,101). Unter den kognitiv unauffälligen IPS-Patienten entwickeln 20-57% innerhalb der ersten drei bis fünf Jahre nach Diagnosestellung ein IPS-MCI (im Folgenden *MCI*) (100).

Ursprünglich wurde MCI als „Problem mit der Gedächtnisfähigkeit“ definiert (101). Dies wird jedoch inzwischen unterschieden in amnestic-MCI (a-MCI), welches sich durch Gedächtnisstörungen äußert und non-amnestic-MCI (na-MCI). Na-MCI tritt bei IPS-Patienten häufiger auf und äußert sich hauptsächlich durch Probleme bei

exekutiven Funktionen, wie dem Planen von Tätigkeiten, oder durch verminderte Konzentrationsfähigkeit.

Exekutive Dysfunktion beim IPS lässt sich zum Teil mit dopaminerger Therapie verbessern. Gedächtnisstörungen hingegen verbessern sich unter cholinergischer Therapie (75,86,95,100).

#### **1.2.2.2 Demenz**

Als Ursache der Demenz wird ein cholinerges Defizit vermutet. So hat man in post-mortem Studien bei der Untersuchung von Gehirnen von IPS-Patienten neben degenerativen Veränderungen im Bereich dopaminerger (nigrostriatal, tegmental, mesocortical) und adrenerger Zellen (Locus coeruleus) (siehe dazu Reviews:(71,102)) auch cholinerge Defizite im Nucleus basalis Meynert, welcher in den frontalen Kortex projiziert, entdeckt (86,103–107). Des Weiteren ließ sich in einer post-mortem Studie eine Korrelation zwischen der im frontalen Kortex gemessenen Acetylcholintransferase (AChT; ein Enzym, das die Produktion von Acetylcholin katalysiert), der kognitiven Einschränkung der IPS-Patienten und der Anzahl der Neuronen im Nucleus basalis Meynert erkennen: Bei einer IPS-Demenz sind erniedrigte AChT-Konzentrationen im Kortex messbar und sie geht mit einer erniedrigten Anzahl von Neuronen im Nucleus basalis Meynert einher (71,78).

Die kortikale Acetylcholinesterase-Aktivität (AChE; ein Enzym, das Acetylcholin hydrolysiert und somit inaktiviert) ist bei dementen IPS-Patienten und nicht-dementen IPS-Patienten im Vergleich zu neurologisch unauffälligen Kontrollen signifikant erniedrigt (– 20% beziehungsweise – 12%) (73,75). So kann man annehmen, dass die verringerte AChT-Konzentration, die verringerte AChE-Aktivität und die Degeneration des basalen Vorderhirns, mit den Strukturen wie dem Nucleus basalis Meynert, zu einem cholinergen Defizit führen und es einen Zusammenhang mit dem kognitiven Defizit der IPS-Patienten gibt (71,76–78).

Weitere Studien belegen, dass IPS-Patienten, welche unter Problemen der visuellen und posturalen Instabilität mit Gehstörung leiden (PIGD-Typ), schneller auch von kognitiven Einschränkungen betroffen sind, als IPS-Patienten mit dem Tremor-dominanten Subtyp (68,84).

Der PIGD-Typ spricht schlecht auf dopaminerge Therapie an (71,108–110), kann sich aber unter cholinergem Therapie durchaus verbessern (86,94). Dieser IPS-Subtyp gilt auch als Risikofaktor für eine Demenz (79,111).

Diese Merkmale bestärken die Hypothese, dass Gleichgewicht und Kognition über ein Defizit des cholinergen Systems zusammenhängen.

Generell lässt sich zusammenfassen, dass das cholinerge System bei IPS-Patienten einen Einfluss auf deren kognitive Fähigkeiten hat. Zusätzlich bleibt festzuhalten, dass Gleichgewichtsstörungen in Assoziation stehen mit kognitiven Einschränkungen und diese sich durch cholinerge Therapie verbessern können. Somit weist auch das Gleichgewichtssystem eine Abhängigkeit vom cholinergen System auf. Der Zusammenhang zwischen cholinergem Defizit und der  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie wird in den folgenden Kapiteln näher beschrieben und erläutert.

### **1.2.3 Amyloid- $\beta_{1-42}$ ( $A\beta_{1-42}$ )**

Die physiologische Rolle von Amyloid- $\beta$  Proteinen ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Neben der Theorie, dass insbesondere Amyloid- $\beta_{1-42}$  ( $A\beta_{1-42}$ ) nur ein Abfallprodukt ist, besteht auch die Theorie, dass es als Ligand an Rezeptoren wirkt (112) oder durch die antimikrobielle Funktion immunmodulatorische Wirkung besitzt (113). Die Entstehung der pathologischen, so genannten Amyloid-Plaques beruht auf der Aggregation von fehlgefaltetem  $A\beta_{1-42}$ , welches bei der Zerschneidung durch Sekretasen aus dem Amyloid-Precursor-Protein (APP) entsteht (114). APP kann auf zwei unterschiedliche Weisen durch membrangebundene Sekretasen geschnitten werden:

Beim ersten möglichen Bearbeitungsschritt wird APP von der  $\alpha$ -Sekretase auf der intrazellulären Seite innerhalb der Aminosäuresequenz von  $A\beta_{1-42}$  geschnitten (115). Dies scheint die quantitativ und funktionell wichtigste Prozessierung von APP zu sein. Es entsteht das APP C-terminales- $\alpha$  Fragment ( $APP-CTF-\alpha$ ), welches von der  $\gamma$ -Sekretase so geschnitten wird. Dabei entstehen das intrazelluläre APP-Protein ( $APP$  intracellular domain=AICD) und das Protein p3. Es wird diskutiert, dass AICD die Expression von Genen beeinflusst (114). Auf die spezifische Funktion des p3 wird in dieser Arbeit nicht genauer eingegangen. Des Weiteren wird angenommen, dass  $APP-CTF-\alpha$  eine modulierende Wirkung beim Lernen und beim Gedächtnis hat (116).

Da APP durch die  $\alpha$ -Sekretase innerhalb der Aminosäuresequenz des  $A\beta_{1-42}$  geschnitten wird, wird vermutet, dass diese Sekretase durch die somit verminderte Produktion von  $A\beta_{1-42}$ , eine neuroprotektive Funktion inne hat (114–116).

Bei der zweiten möglichen Prozessierung von APP, schneidet die  $\beta$ -Sekretase APP auf der extrazellulären Seite so, dass ein membrangebundenes Protein APP-CTF- $\beta$  und ein extrazelluläres Protein APP- $\beta$  entstehen. APP-CTF- $\beta$  wird von der  $\gamma$ -Sekretase intramembranös geschnitten. Dabei entstehen als physiologisch aktive Hauptprodukte wieder AICD und  $A\beta_{1-42}$  (114,116).

Wurde  $A\beta_{1-42}$  gebildet, kann sich dies fehlfalten und aggregieren.

$A\beta_{1-42}$  und längere Amyloid- $\beta$  Proteine neigen schneller zur Aggregation als kürzere Proteine (117). Der Entstehung dieser Aggregate liegt die Prion-Hypothese zu Grunde.

Diese Proteinaggregate, oder auch  $A\beta_{1-42}$ -Plaques genannt, führen zum Funktionsverlust der Neurone. Als mögliche Ursache wird diskutiert, dass die extrazellulären Plaques entweder direkt die Zelle beeinflussen oder andere, physiologische Proteine in deren Funktion beeinträchtigen (118,119).

### ***1.2.3.1 Amyloid- $\beta_{1-42}$ beim Idiopathischen Parkinsonsyndrom***

Die  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie ist mit 32-66% relativ häufig unter IPS-Patienten (120–124). Diese Pathologie ist mit einer verringerten Lebensdauer, mit einem schnelleren kognitiven Abbau und mit einem frühen Auftreten einer Demenz assoziiert (87,125). Die kortikalen  $A\beta_{1-42}$ -Ablagerungen korrelieren signifikant mit dem durch neuropsychologische Tests erhobenen kognitiven Status von IPS-Patienten (23,126). Bei 59% der IPS-Patienten mit einer Demenz ist die  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie nachweisbar. Auffällig dabei ist, dass in Gehirnen von IPS-Patienten mit Demenz nicht nur kortikale, sondern auch striatale Ablagerungen von Amyloid- $\beta$  zu finden sind. Das gleichzeitige Auftreten von Amyloid- $\beta$  im Kortex und auch im Striatum ist mit einem beschleunigten kognitiven Abbau assoziiert (127). Diese striatalen Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen könnten zu einer Unterbrechung der striatalen Funktion im limbischen Kreislauf führen. Dies kann sich durch kognitive Defizite äußern (128).

Es ist an dieser Stelle wichtig zu erwähnen, dass  $A\beta_{1-42}$ -Ablagerungen im Gehirn mit einem erniedrigten  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor einhergehen (129). Dieser Zusammenhang ist hoch korreliert. Somit finden sich bei niedrigen  $A\beta_{1-42}$ -Werten im Liquor Korrelationen

zu einem schnelleren kognitiven Abbau. Ein niedriger  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor ist, wie schon erwähnt, gehäuft beim PIGD-Typ nachweisbar (79,87,88).

Häufig liegt der Fokus in der Literatur auf der Untersuchung der Assoziation zwischen  $A\beta_{1-42}$  und den korrelierten, kognitiven Einschränkungen bei IPS-Patienten (23,126). Jedoch lassen sich auch – wie bereits beschrieben – Ergebnisse finden, die auf einen Zusammenhang zwischen  $A\beta_{1-42}$  und dem PIGD-Typ, also indirekt auf Gleichgewichtsstörungen, schließen lassen (79,87,88). Dies stellt wiederum die Basis dieser Arbeit dar.

#### **1.2.4 Kognition in Bezug zu Gang und Drehungen**

Beim Drehen während des Gehens zeigt sich, dass mehr kognitive Ressourcen beansprucht werden als bei anderen Gehbewegungen (130). Pal und Kollegen fanden eine negative Korrelation zwischen den globalen kognitiven Ressourcen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit mit der Drehdauer und der Anzahl der Schritte; schlechtere kognitive Fähigkeiten gehen einher mit einer höheren Anzahl der Schritte beim Drehen und mit einer längeren Drehdauer (131). Auch Amar und Kollegen erkannten, dass vor allem bei kognitiv beeinträchtigten IPS-Patienten vorangegangene Stürze und Drehprobleme stärkere Prädiktoren für weitere Stürze sind, als bei kognitiv unbeeinträchtigten IPS-Patienten (132). Dies deutet darauf hin, dass kognitive Fähigkeiten einen Einfluss auf das Drehen haben und sich somit eine kognitive Verschlechterung negativ auf die Drehfähigkeit auswirkt. Dies wird unterstützt durch die Beobachtung, dass FOG (Patienten mit FOG schneiden schlechter in kognitiven Tests ab (133)) vor allem bei Drehungen auftritt. FOG wird außerdem verstärkt provoziert, wenn Drehungen in Kombination mit einer simultanen, kognitiven Aufgabe ausgeführt werden.

Im Kapitel „1.2.2.2 Demenz“ wurde der Zusammenhang zwischen cholinergem Defizit und PIGD-Typ dargestellt (86,94), sowie der Hinweis gegeben, dass der PIGD-Typ eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für pathologische  $A\beta_{1-42}$ -Ablagerungen hat (79,87,88,111). Im selben Kapitel wurde auch die Assoziation zwischen cholinergem Defiziten und kognitiven Einschränkungen beleuchtet (86,103–107).

In Anlehnung an diese Studien soll in dieser Arbeit der Zusammenhang von Drehbewegungen als Messgröße der posturalen Stabilität unter standardisierten und

nicht-standardisierten Bedingungen, und  $A\beta_{1-42}$ -Werten im Liquor bei IPS-Patienten näher untersucht werden.

### **1.3 Diagnostik**

#### **1.3.1 Amyloid- $\beta_{1-42}$ Diagnostik**

##### ***1.3.1.1 Liquordiagnostik***

Wie bei der AD lässt sich bei IPS-Patienten mit einer Demenz im Durchschnitt ein niedrigerer  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor messen, als bei IPS-Patienten ohne Demenz (134). Ein erniedrigter  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor ist mit einem schnelleren Abbau der kognitiven Fähigkeiten (87) und mit dem PIGD-Typ assoziiert (79).

Buchhave mit Kollegen und Palmqvist mit Kollegen haben Grenzwerte von  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor definiert, welche mit großer Wahrscheinlichkeit mit (Konversion zu) Demenz assoziiert sind: <505 pg/ml beziehungsweise <647 pg/ml (129,135).

### **1.4 Bewegungsmessungen mit Sensoren**

Um eine Vergleichbarkeit und Verlaufskontrolle von Krankheiten gewährleisten zu können, wird versucht, Krankheitsbilder und Parameter objektiv darzustellen. Dies geschieht meist mit bildgebenden Verfahren oder messbaren Laborparametern. Fragebögen und Untersuchungen sind oft subjektiv und die Ergebnisse durch andere oft nicht replizierbar (136).

Um Objektivität bei Untersuchung von Bewegungen zu gewährleisten, wird versucht, diese z.B. mit Hilfe von Bewegungssensoren zu messen. Diese liefern quantitative Werte und sind verlässlich und objektiv (137). Neben der IPS-Forschung werden Bewegungssensoren z.B. auch im orthopädischen oder internistischen Bereich angewandt. Dabei verwendet man als Sensoren meist Accelerometer (Beschleunigungssensoren) und Gyroskope (Drehratensensoren). Diese sind vielversprechend, da sie kostengünstig und einfach zu handhaben sind (138). Die Durchführbarkeit von Messungen mit Bewegungssensoren, sogar außerhalb eines klinischen Umfeldes, wurde in einigen Studien bestätigt (139–141). Ein Ziel könnte sein, z.B. sturzgefährdete Patienten dadurch früh erkennen zu können, um

entsprechende präventive Maßnahmen durchzuführen. Dies kann durch Messungen mit Bewegungssensoren möglich sein (142).

#### **1.4.1 Testung unter standardisierten Bedingungen**

Unter Messungen unter standardisierten Bedingungen versteht man, dass Messungen oder Untersuchungen, die in einer gleichbleibenden Umgebung nach gleichbleibendem Protokoll ablaufen, von mehreren Untersuchern durchgeführt werden können und zu vergleichbaren Ergebnissen führt. Es gibt Studien, die mit technischer Hilfe IPS assoziierte Symptome gemessen haben.

So auch Schaeffer und Kollegen, die mit Hilfe des Q-Motor-Assessments sensitiv und quantitativ Levodopa-induzierte Dyskinesien gemessen und auch von anderen Bewegungen unterschieden haben (143). Es zeigt sich auch, dass die standardisierte Messung mit Sensoren eine hohe Relevanz bei der Unterscheidung zwischen IPS und essentiellen Tremor hat (144).

Eine weitere häufig verwendete Untersuchungsmethode unter standardisierten Bedingungen ist der *iTUG* (mehr Information unter „3.1.4 Klinisches Motor-Assessment der ABC-PD Studie“). Mit dem *iTUG* können bei IPS-Patienten Gleichgewichtsprobleme beim Drehen erfasst werden, welche durch herkömmliche, objektive Tests nicht feststellbar wären (145). Somit könnten Parameter des *iTUG* auch als Surrogatmarker dienen, um ein frühes IPS-Stadium zu einem Zeitpunkt zu erkennen, bei dem es für andere Messmethoden noch nicht feststellbar wäre (146,147). Die Studie von van Lummel und Kollegen beschäftigte sich mit der Erfassung der intra-rater, inter-rater und Test-Retest Reliabilität des *iTUG*. So fanden sie heraus, dass der *iTUG* für einzelne Parameter, wie z.B. die Gesamtdauer der Übungen oder die Dauer des Drehens, eine sehr hohe Reliabilität aufweist. Dies deutet darauf hin, dass dieser Test in Zukunft größere klinische Relevanz in der alltäglichen Praxis finden könnte (148).

Standardisierte Messungen haben den Nachteil, dass sie in einer Umgebung stattfinden, die für den Patienten oft ungewohnt ist und künstlich ist. Patienten können dann eine veränderte Symptomatik als in gewohntem Umfeld aufweisen (149–152). Des Weiteren benötigen solche Messungen oder Untersuchungen geschultes Personal, welches die Messungen anleiten und auswerten muss. Dies bringt oft einen großen Zeitaufwand mit sich (142).

#### **1.4.2 Testung unter nicht-standardisierten Bedingungen im häuslichen Umfeld**

Durch die Messung mit Hilfe von kleinen, tragbaren Sensoren im gewohnten Umfeld eines Patienten werden zusätzliche Informationen gesammelt, die durch standardisierte Tests nicht gewonnen werden können. Dies liegt daran, dass in der Klinik oder im Labor anhand von standardisierten Tests eher die „*physikalische Kapazität*“ (körperliche Leistungsfähigkeit) gemessen wird. Dies ist eine Momentaufnahme von definierten Bewegungen. Im häuslichen Umfeld wird hingegen eher die „*physical activity*“ (körperliche Aktivität) gemessen, welche alle körperlichen Bewegungen beinhaltet (153,154). Diese beiden Parameter sind zwar nicht unabhängig, aber auch nicht hoch korreliert. Man kann daher nicht zwingend davon ausgehen, dass eine Veränderung ein und desselben Parameters in einer Untersuchungsbedingung auch in der anderen Untersuchungsbedingung nachzuweisen ist. Um auch die alltäglichen Bewegungen zu messen, gibt es insbesondere im Bereich IPS sehr vielversprechende Ansätze, welche die Durchführbarkeit und Validität untersuchten (140,141,155). Bewegungsmessungen im gewohnten Umfeld bringen auch objektive Einblicke in den Schweregrad der Symptome, welche eventuell nur passager auftreten oder in der Stärke fluktuieren. Bei einer klinischen Untersuchung oder einer Bewegungsmessung im klinischen Umfeld können diese Veränderungen oft nicht erfasst werden (156,157).

Neben der technischen Machbarkeit und der Bedienerfreundlichkeit der Sensoren ist es wichtig, dass die Patienten selbstständig ihre Aufgaben durchführen können, nicht auf externe Hilfe angewiesen sind und sie nicht im alltäglichen Leben durch die Sensoren beeinflusst werden (158). Mehrere Studien haben gezeigt, dass auch bis zu 12-wöchige Messungen mit Sensoren an Fuß, Hand und Rücken keine relevanten Einschränkungen im täglichen Leben bringen (140,159–161). Die Compliance wird zudem noch erhöht, wenn der Patient direktes Feedback bekommt (141).

##### **1.4.2.1 Drehungen im häuslichen Umfeld**

Bewegungen von IPS-Patienten, wie z.B. Drehungen, wurden bereits in einigen Studien untersucht. Meist wurde dazu in einem klinischen Setting der *iTUG* verwendet (145–147,151). Da Drehungen bei den meisten täglichen Bewegungen enthalten sind und somit ein großer Teil unserer Bewegungsabläufe darstellen, sollten diese intensiviert

untersucht werden (162). Bei den weit verbreiteten Tests *Hoehn & Yahr* und *UPDRS*, welche beide zur Einstufung des Schweregrades des IPS dienen, werden Drehungen nicht genau untersucht (145). Ein weiterer Grund Bewegungsmessungen auch im häuslichen Umfeld durchzuführen ist, dass Drehungen, welche vom Kliniker bei IPS-Patienten beobachtet werden, oft nicht als auffällig erkannt werden. Dies konnten Mancini und Kollegen zeigen: Beim Beobachten von Drehungen war kein Unterschied zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollen erkennbar. Eine einwöchige Messung mit Sensoren im häuslichen Umfeld zeigte jedoch, dass die Qualität der Drehungen von IPS-Patienten beeinträchtigt war. So ist die Drehgeschwindigkeit bei IPS-Patienten niedriger und die Schrittzahl erhöht (160). Dies konnten neben Zampieri und Kollegen (147) auch El-Gohary und Kollegen bestätigen (81): Sie entwickelten einen Algorithmus, welcher Drehungen definieren und auch quantifizieren kann. Mit Hilfe dieses Algorithmus konnten signifikante Unterschiede zwischen IPS-Patienten und Kontrollen aufgezeigt werden: IPS-Patienten machten kürzere Drehungen mit einem kleineren Winkel und benötigten dafür mehr Schritte. Mellone und Kollegen bestätigten diese Ergebnisse mit einer zuerst standardisiert durchgeführten Messung und einer anschließenden, siebentägigen Bewegungsmessung im häuslichen Umfeld. Des Weiteren fiel ihnen auf, dass IPS-Patienten eine größere Variabilität bei den Drehungen zeigten, wenn sie im häuslichen Umfeld gemessen wurden, als bei der standardisierten Messung.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Bewegungsmessungen über einen längeren Zeitraum, in einem bekannten, häuslichen Umfeld, andere und eventuell sogar relevantere Ergebnisse liefern können, als eine standardisierte Untersuchung in der Klinik oder dem Bewegungslabor.

## **1.5 Hypothese**

Diese Arbeit untersucht folgende Hypothese:

IPS-Patienten mit niedrigem  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor zeigen unter standardisierten wie auch nicht-standardisierten Bedingungen ein von IPS-Patienten mit hohem (normalem)  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor unterschiedliches Drehverhalten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 ABC-PD Studie

#### 2.1.1 Studienprotokoll und Studienprobanden

Das Ziel der Longitudinalstudie ABC-PD ist es, nachzuweisen, ob bei  $A\beta_{1-42}$ -positiven IPS-Patienten im Verlauf von 24 Monaten eine stärkere Progression von kognitiven Einschränkungen zu erkennen ist, als bei  $A\beta_{1-42}$ -negativen IPS-Patienten. Hierfür wurden 100 Probanden aus der davor durchgeführten namensgleichen Querschnittsstudie rekrutiert. Diese rekrutierte wiederum Patienten von der klinikinternen Ambulanz und von niedergelassenen Neurologen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden davon 54 Probanden eingeschlossen, und die Baselinedaten erhoben.

Alle Probanden erfüllten die Diagnosekriterien der *UK Parkinson's Disease Society (Brain Bank clinical diagnostic criteria)* (5). Die Probanden waren zwischen 50 und 85 Jahre alt. Sie waren kommunikationsfähig und konnten die erforderlichen Aufgaben erfüllen. Zudem erteilten sie schriftlich ihre Einverständniserklärung. Ausgeschlossen waren IPS-Patienten, welche an einer Demenz oder an anderen neurodegenerativen Erkrankungen litten, die die Kommunikationsfähigkeit beeinflussten, sowie IPS-Patienten, die aufgrund Verständnisproblemen nicht die erforderlichen Aufgaben erfüllen konnten. Dabei wurde Demenz in der hiesigen Studie wie folgt definiert: Einschränkungen in mehr als einem kognitiven Bereich, der vom prämorbidem Zustand abweicht und das tägliche Leben beeinträchtigt. Dabei betroffen können zusätzlich mehrere kognitive Funktionen oder das Verhalten betroffen sein (163). Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit zählten ebenfalls zu den Ausschlusskriterien. Die in der Querschnittsstudie registrierten Probanden unterzogen sich einer Liquorpunktion. 10% dieser Probanden zeigten eine positive  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie, welche wie folgt definiert ist: Probanden mit einem  $A\beta_{1-42}$ -Wert von  $<600$  pg/ml Liquor gelten als  *$A\beta_{1-42}$ -positiv*. Probanden mit einem  $A\beta_{1-42}$ -Wert von  $>600$  pg/ml Liquor gelten als  *$A\beta_{1-42}$ -negativ* (135,164).

Die Studie wurde an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Bei der Querschnittsstudie wurde eine neurologische Anamnese erhoben und eine Beurteilung der motorischen und nicht-motorischen Behinderungen durchgeführt. Dies beinhaltete die MDS Version der *Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)* (165)

und Testung nach der *Hoehn & Yahr Skala* (166). Eine umfangreiche neuropsychologische Testung und der *Mini Mental State Examination (MMSE)* (167) dienten dazu, den kognitiven Status der Probanden zu evaluieren und eine mögliche Demenz auszuschließen. Die Testbatterie *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)* (168,169), *Repeatable battery for the Neuropsychological status (RBANS)* (170) sowie Sub-Tests des *Wechsler Intelligenztest* für Erwachsene (Zahlen-Symbol-Test, Gemeinsamkeiten finden, und Buchstaben-Zahlen-Folge) (171) und des *Leistungsprüfsystems für 50+* (fragmentierte Wörter) (172) dienten dazu, Gedächtnis, Exekutivfunktion, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Sprache zu messen. Zusätzlich wurde eine Blut- und Liquorprobe zur Analyse von Routineparametern, z.B. von  $A\beta_{1-42}$  (im Liquor), entnommen.

Daran anschließend wurde die Longitudinalstudie begonnen. Diese hat das Ziel 50  $A\beta_{1-42}$ -negative Probanden und 50  $A\beta_{1-42}$ -positive Probanden in drei Visiten über den Verlauf von 24 Monaten zu verfolgen. Diese Arbeit bezieht sich auf die Baselinevisite (erste Visite) dieser Longitudinalstudie. Zum Zeitpunkt des Abschlusses des praktischen Teils dieser Doktorarbeit waren 22  $A\beta_{1-42}$ -negative Probanden und 32  $A\beta_{1-42}$ -positive Probanden in die Studie eingeschlossen, und deren Daten werden hier vorgestellt. Die  $A\beta_{1-42}$ -positiven Probanden waren von den  $A\beta_{1-42}$ -negativen Probanden nicht signifikant alters- und geschlechtsunterschiedlich, und zeigten einen vergleichbaren Bildungsstand vergleichbare Erkrankungsdauer. Die  $A\beta_{1-42}$ -positiven Probanden bildeten eine Gruppe von  $n=23$  (Home-Assessment) und  $n=24$  (*iTUG*) Datensätzen. Aus den  $A\beta_{1-42}$ -negativen Probanden setzte sich eine Kontrollgruppe mit  $n=17$  (Home-Assessment) und  $n=19$  (*iTUG*) Datensätzen zusammen. Die Anzahl der Probanden variiert, da nicht jeder Proband an der Erhebung der Bewegungen im häuslichen Umfeld teilgenommen hatte oder an der standardisierten Messung mittels *iTUG* teilnehmen konnte.

Die Baselinevisite beinhaltete, zusätzlich zu der in der Querschnittsstudie durchgeführten Tests, weitere neuropsychologische Tests/Untersuchungen wie den *CANTAB-Elect (Cambridge Cognition)* (173) die *Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)* (174)(175,176) und den *MOCA-Test (Montreal Cognitive Assessment)* (177). Des Weiteren wurden Schlafstörungen, Depression, Schmerzsymptome und Beeinträchtigungen des vegetativen Systems erfragt und eine Testung des Geruchssinns (*Sniffin-Sticks*) (178) durchgeführt. Des Weiteren wurden Geh- und Drehbewegungen

der Probanden in einem standardisierten (Laborbedingungen) und nicht-standardisierten Motor-Assessment erhoben. Unter dem Kapitel „2.1.3 Klinisches Motor-Assessment der ABC-PD Studie“ wird auf die Bewegungsmessungen genauer eingegangen.

Zusätzlich wurde eine MRT-Untersuchung des Schädels durchgeführt.

Zwölf Monate nach der Baselinevisite finden die gleichen Testungen erneut statt, ausgenommen MRT Bildgebung und das nicht-standardisierte Motor-Assessment. Die Abschlussvisite nach weiteren zwölf Monaten entspricht wieder den Testungen der Baselinevisite. Zusätzlich dazu werden erneut eine Liquorpunktion und Blutabnahme durchgeführt. Probanden, die sich der MRT-Untersuchung nicht unterziehen konnten, wurden nur für die MRT-Untersuchung ausgeschlossen, nahmen aber am weiteren Verlauf der Studie teil.

### **2.1.2 Ethische Aspekte**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen beraten. Die Probanden wurden mündlich und schriftlich über das Ziel der Studie informiert. In diesem Zusammenhang wurden sie über die Dauer der Studie, die unterschiedlichen Testungen, Verfahren und mögliche Risiken informiert und aufgeklärt. Die schriftliche Einverständniserklärung liegt in doppelter Ausführung vor und wurde zweimal vom Probanden unterzeichnet. Eine Vorlage erhielt der Proband und eine Vorlage blieb in Händen der Studienzentrale

### **2.1.3 Klinisches Motor-Assessments der ABC-PD Studie**

In dieser Arbeit werden Daten des *iTUG* verwendet. Diese wurden als Teil der ABC-PD-Studie in einem standardisierten Motor-Assessment an der Universitätsklinik Tübingen erhoben.

Der klassische *Timed-up-and-go-Test (TUG)* ist ein Test, mit dem man Bewegungen eines Probanden, wie das Aufstehen und Gehen, sowie das Drehen und sich wieder Setzen, untersucht. Dabei muss eine Gehstrecke von drei Metern zurückgelegt werden. Die dafür benötigte Zeit wird gemessen. Allerdings ist die Art und Durchführung des Tests für feine oder fast unbemerkbare Bewegungsstörungen wenig sensitiv (179).

In den letzten Jahren wurde deshalb der *iTUG* immer häufiger verwendet. Dieser entspricht dem gleichen Schema wie der *TUG*, jedoch mit einer Gehstrecke von sieben Metern. Zusätzlich zur gemessenen Zeit werden die ausgeführten Bewegungen mit Hilfe von Sensoren (Accelerometern und Gyroskopen) aufgezeichnet. Damit kann man quantitativ und verlässlich das Gehen, das Gleichgewicht und das Drehen messen (180). Mit dem *iTUG* ist es im Vergleich zum *TUG* möglich, frühe, noch unbehandelte Stadien des IPS zu detektieren (147).

Im Rahmen dieser Studie wurde das mobile *MobilityLab* (APDM, Portland, USA) verwendet. Die Messdaten werden über so genannte Docking Stations (Datenübertragungsstationen) empfangen und auf einem angeschlossenen Laptop mit der entsprechenden Software empfangen und verarbeitet (180).

Während der Messung trug der Proband acht Sensoren, welche die Größe von ca. 2 cm x 2 cm x 1 cm haben. Diese wurden jeweils auf beiden Fußrücken, an beiden vorderen Schienbeinkanten, an beiden Handgelenken, am hinteren, unteren Rücken auf Höhe L3/4 und auf dem Brustbein mit Hilfe von elastischen Gurtsystemen angebracht.

Für die erste Bewegungsmessung, den *iTUG*, saß der Proband angelehnt auf einem 44 cm hohen Stuhl und hatte die Beine 40 cm breit abgestellt. Nach einem Startkommando startete er und ging eine Strecke von sieben Metern in normalem Gehtempo, drehte sich hinter einer auf dem Fußboden abgezeichneten Linie um 180°, ging zurück und setzte sich wieder auf den Stuhl. Diese Übung wurde zweimal durchgeführt. Beim ersten Mal wurde mit dem linken Bein der erste Schritt initiiert und nach sieben Metern eine nach links vorgegebene 180°-Drehung gemacht. Beim zweiten Mal wurde mit dem rechten Bein der erste Schritt initiiert und eine nach rechts vorgegebenen 180°-Drehung hinter der Linie gemacht.

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden noch weitere motorische Messungen im Anschluss an den *iTUG* durchgeführt, diese sind im Abschnitt „Eigenanteil“ aufgeführt. Im Anschluss an die motorische Testung wurden die Handkraft, Frailty und Sturzereignisse erfragt.

#### **2.1.4 Durchführung des Motor-Assessments im häuslichen Umfeld**

Das Motor-Assessment im häuslichen Umfeld umfasste eine 14-tägige Bewegungsmessung im vertrauten, häuslichen Umfeld der Probanden. Dabei wurden

Rehagait®-Sensoren (Hasomed, Magdeburg) verwendet, welche von der Arbeitsgruppe um Walter Maetzler im Rahmen des EU-Projektes SENSE-PARK für diese Verwendung etabliert und teilweise auch validiert wurden (141,159). Weitere Information zu den Rehagait®-Sensoren sind unter „2.1.5.4 Hasomed Rehagait®-Sensoren und Extraktion von Körperdrehungen“ zu finden.



Abbildung 4 und 5: Rehagait®-Sensoren mit Laptop und USB-Kabel zur Datenübertragung.<sup>1</sup>

#### 2.1.4.1 Probandenbetreuung

Dem Probanden wurde am Tag der klinischen Baselinevisite der ABC-PD Studie eine 30- bis 60-minütige Einführung in das Sensorsystem Rehagait® gegeben (141,159). Dabei wurden der Proband mit vier Sensoren, einem USB-Mehrfachstecker (welcher gleichzeitig auch als Ladestation diente), einem Laptop, einer Maus und einem Tagebuch ausgestattet. Außerdem wurde er darüber unterrichtet, wie die Sensoren zu tragen sind, wie sie geladen werden und wie die Messdatenübertragung von den

<sup>2</sup>intern erstellte Abbildung

Sensoren auf den Laptop funktioniert (Synchronisierung). Zusätzlich bekam der Proband eine schriftliche Bedienungsanleitung.

Während der Messphase war ein Studienassistent rund um die Uhr telefonisch erreichbar. Nach sieben Tagen wurde die Durchführbarkeit und das Wohlbefinden des Probanden telefonisch erfragt. Nach 14 Tagen wurde das Sensorsystem, der Laptop und das ausgefüllte Tagebuch von dem Studienassistenten persönlich abgeholt. Dabei wurden die Messdaten mit dem Probanden besprochen. Diese wurden von der Rehait®-Software in Diagrammen dargestellt. So konnten mit Hilfe des Tagebuchs die gemessenen Daten der vergangenen Tage dem Probanden anschaulich demonstriert werden. Nur wenige Probanden brachten das System selbst in die Klinik zurück oder es wurde per Post zurückgeschickt.

Während der Studie bzw. der Datenerhebung kam es gelegentlich zu technischen Problemen, welche die persönliche Unterstützung des Studienassistenten erforderten. Das häufigste Problem waren Softwareprobleme der Sensoren, welche dann meist ersetzt werden mussten. Auch falsche Handhabung bei der Datenübertragung führte zu Problemen. Diese wurden entweder telefonisch oder durch einen Studienassistenten vor Ort gelöst.

#### ***2.1.4.2 Datenerhebung***

Der Proband startete am Morgen mit der Messung, nachdem alle Sensoren über Nacht geladen wurden. Um eine verlässliche, zeitliche Beurteilung liefern zu können, wurden die Sensoren vor jeder Nutzung mit dem Laptop synchronisiert, sodass Datum und Uhrzeit übereinstimmten.

Tagsüber trug der Proband jeweils ein Sensor am Sprunggelenk und am Handgelenk, immer auf der stärker betroffenen Seite, sowie ein Sensor auf dem Rücken, sodass der Sensor sich auf Höhe der Lendenwirbelkörper 3/4 befand.

Kurz vor dem zu Bett gehen wurden die drei getragenen Sensoren abgelegt und an den USB-Hub angeschlossen. Mit Hilfe der Rehait®-Software wurden die Messdaten auf den Laptop übertragen.

Im Rahmen dieser Datenübertragung wurde der vierte Sensor (Hüftsensoren) zeitlich synchronisiert. Dieser Sensor wurde während des Schlafs in gleicher Weise wie der Tag-Hüftsensoren getragen und zeichnete die nächtlichen Bewegungen auf. Am Morgen

wurden die Messdaten der Nacht auf den Laptop übertragen. Mit dieser Synchronisierung waren die Sensoren für den Tag wieder einsatzbereit. Dieses Prozedere wurde über 14 Tage fortgeführt. Während dieser Zeit wurde der Proband gebeten, die Aktivitäten und motorischen Auffälligkeiten im beigefügten Tagebuch täglich zu protokollieren. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten beschränken sich auf die vom Tag-Hüftsensoren erfassten Daten.

#### **2.1.4.3 Tagebuch**

Das Tagebuch wurde so gestaltet, dass der Proband uneingeschränkt und ohne strenge Vorgaben alle Aktivitäten dokumentieren konnte. Gleichzeitig war es in vier Abschnitte gegliedert: Vormittag, Mittag, Abend und Nacht, sodass dies die einzige zeitliche Vorgabe war, welches die Tagebuchführung und -Gliederung erleichtern sollte. Der Proband wurde gebeten seine Aktivitäten mit Zeitangaben und, wenn möglich, mit genauerer Beschreibung der Aktivität, zu notieren. Zusätzlich wurde der Proband täglich gebeten die Frage, ob es die Symptome betrachtend, motorisch ein guter oder schlechter Tag war. Diese Frage war mit Ja oder Nein zu beantworten. Des Weiteren gab es die Möglichkeit für eine ausführliche, freie Sturzbeschreibung – sofern ein Sturzereignis stattfand.

#### **2.1.4.4 Rehgait®-Sensoren und Extraktion von Körperdrehungen**

In der *AG Neurogeriatrie* unter der Leitung von Prof. Dr. Walter Maetzler wurde ein Algorithmus zur Identifikation und Qualitätsbeurteilung von Körperdrehungen beim Stehen/Gehen für gesunde Ältere und für IPS-Patienten entwickelt und validiert (181). Eine Drehung wurde dabei wie folgt definiert: Eine Drehung ist eine Bewegung um die vertikale Körperachse, die zwischen 0,1 und zehn Sekunden andauert. Diese Bewegung kann während des Stehens oder des Gehens ausgeführt und erfasst werden. Dieser Algorithmus wurde dann verwendet, um alle in diese Arbeit eingehenden Drehungen auszuwerten.

## 2.2 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels der Statistiksoftware JMP 13.0 (SAS Institute GmbH) berechnet. Angegeben sind die Durchschnittswerte, Standardabweichung und der Signifikanzwert  $p$ . Ist dieser  $<0.05$ , gilt der Wert als signifikant. Der Signifikanzwert  $p$  wurde mittels *t-Test* für normal verteilte Parameter erhoben. Der *Man-Whitney-U-Test* wurde für nicht-normal verteilte Parameter verwendet. Die Bonferroni-Korrektur wurde ebenfalls angewendet. Für die Standardabweichungen und Durchschnittswerte wurde der *Fishers-Exact-Test* für eine geschlechterunabhängige Auswertung verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Demographische und klinische Daten

#### 3.1.1 Standardisierte Messung

Die Gruppe der *iTUG* Messung bestand aus insgesamt 43 Probanden, von denen 24 als  $A\beta_{1-42}$ -positiv geführt wurden und 19 als  $A\beta_{1-42}$ -negativ. Das durchschnittliche Alter lag bei der  $A\beta_{1-42}$ -positiven Gruppe bei 66 Jahren und bei der  $A\beta_{1-42}$ -negativen Gruppe bei 68 Jahren. Bei den Geschlechtern überwogen die männlichen Probanden mit einer Verteilung von 18:6 ( $A\beta_{1-42}$ -positiv) und 13:6 ( $A\beta_{1-42}$ -negativ). Beim *UPDRS III*, *Hoehn & Yahr* und kognitiven Status, welcher anhand des *MMSE-Test* erhoben wurde, unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Bei MMSE-Werten  $<24$  kann man von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung ausgehen (167,182). Für beide Gruppen lag der Wert bei 28 Punkten.

Die Gruppen unterschieden sich per Definition hochsignifikant beim  $A\beta_{1-42}$ -Wert.

**Tabelle 1:** Demographische und klinische Daten der standardisierten Messung

Parameter	$A\beta_{1-42}$ -negativ	$A\beta_{1-42}$ -positiv	p-Wert
Anzahl N	19	24	-
Alter [Jahre]	68 (9)	66 (9)	0.47
Geschlecht	13:6	18:6	0.74
UPDRS III [0-132]	25 (9)	28 (11)	0.42
Hoehn & Yahr [1-5]	1.8 (0.5)	2.0 (0.5)	0.20
MMSE [0-30]	28 (2)	28 (2)	0.18
$A\beta_{1-42}$ -Wert [pg/ml]	808 (143)	418 (96)	<b>&lt;0.001</b>

Angegeben sind Durchschnittswert und Standardabweichung für das Alter, UPDRS III, Hoehn & Yahr, MMSE und den im Liquor gemessen Amyloid- $\beta_{1-42}$ -Wert ( $A\beta_{1-42}$ ).  $p < 0,05$  wurde als signifikanter Unterschied definiert. Für das Geschlecht ist die Verteilung Mann:Frau angezeigt. Hier wurde der p-Wert mit dem Fisher's Exact Test berechnet.

### 3.1.2 Nicht-standardisierte Messung

Die Gruppe beim Home-Assessment war mit insgesamt 40 Probanden um drei Probanden kleiner, da die Durchführbarkeit der Messung bei drei Personen aus logistischen Gründen nicht möglich war. 23 Probanden wurden als A $\beta$ <sub>1-42</sub>-positiv geführt und 17 Probanden als A $\beta$ <sub>1-42</sub>-negativ. Das durchschnittliche Alter lag bei der A $\beta$ <sub>1-42</sub>-positiven Gruppe bei 66 Jahren und bei der A $\beta$ <sub>1-42</sub>-negativen Gruppe bei 67 Jahren. Bei den Geschlechtern überwogen ebenfalls die männlichen Probanden mit einer Verteilung von 17:6 (A $\beta$ <sub>1-42</sub>-positiv) und 12:5 (A $\beta$ <sub>1-42</sub>-negativ). Beim *UPDRS III*, *Hoehn & Yahr* und kognitiven Status (*MMSE-Test*) unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Bei der kognitiven Testung anhand des *MMSE-Test* lagen die Werte bei beiden Gruppen bei 28 (2). Folglich konnte auch hier eine relevante kognitive Beeinträchtigung ausgeschlossen werden (182). Die Gruppen unterschieden sich per Definition hochsignifikant beim A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Wert.

**Tabelle 2:** Demographische und klinische Daten der nicht-standardisierten Messung

Parameter	A $\beta$ <sub>1-42</sub> -negativ	A $\beta$ <sub>1-42</sub> -positiv	p-Wert
Anzahl N	17	23	
Alter [Jahre]	67 (8)	66 (8)	0.73
Geschlecht	12:5	17:6	1.00
UPDRS III [0-132]	24 (6)	26 (11)	0.53
Hoehn & Yahr [1-5]	1.9 (0.6)	2.0 (0.5)	0.74
MMSE [0-30]	28 (2)	28 (2)	0.29
A $\beta$ <sub>1-42</sub> -Wert [pg/ml]	829 (180)	428 (93)	<b>&lt;0.001</b>

Angegeben sind die Durchschnittswerte und Standardabweichung für das Alter, *UPDRS III*, *Hoehn & Yahr*, *MMSE* und den im Liquor gemessenen Amyloid- $\beta$ <sub>1-42</sub>-Wert (A $\beta$ <sub>1-42</sub>). p<0,05 ist als signifikant zu erachten. Für das Geschlecht ist die Verteilung Mann:Frau angezeigt. Hier wurde der p-Wert mit dem Fisher's Exact Test berechnet.

## 3.2 Vergleich der Drehhäufigkeit und –qualität zwischen A $\beta$ <sub>1-42</sub>-positiven und A $\beta$ <sub>1-42</sub>-negativen IPS-Patienten

### 3.2.1 Standardisierte Messung

Die beiden Gruppen unterschieden sich unter standardisierten Bedingungen in keinem der erhobenen Parameter der Drehbewegung signifikant. Erhobene Parameter waren (siehe Tabelle 3): Gesamtdauer der Drehung (in Sekunden), Schritte pro Drehung, höchste Geschwindigkeit beim Drehen (Winkelgrad pro Sekunde), Dauer pro Schritt (Sekunden), Dauer pro Schritt vor dem Drehen (Sekunden), höchste Geschwindigkeit beim Drehen zum Hinsitzen (Winkelgrad pro Sekunde), die Gesamtdauer des sich Hinsetzens (Sekunden) und der Range of Motion (RoM, Winkelgrad). RoM ist der Winkel zu einer senkrecht zum Boden stehenden Achse, den der Oberkörper beim sich Hinsetzen einnimmt.

**Tabelle 3:** Ergebnisse der standardisierten Messung

Parameter	A $\beta$ <sub>1-42</sub> -negativ	A $\beta$ <sub>1-42</sub> -positiv	p-Wert
Anzahl N	19	24	-
Drehdauer [s]	2.68 (0.71)	2.51 (0.77)	0.50
Anzahl der Schritte beim Drehen	5.79 (1.08)	5.54 (1.50)	0.54
v <sub>max</sub> beim Drehen [°/s]	139 (32)	153 (34)	0.17
Schrittdauer beim Drehen [s]	0.58 (0.08)	0.58 (0.07)	0.87
Schrittdauer vor dem Drehen [s]	0.53 (0.05)	0.54 (0.06)	0.62
v <sub>max</sub> Drehen zu Sitzen [°/s]	132 (41)	136 (35)	0.80
Drehen zu Sitzen: Gesamtdauer [s]	4.70 (1.02)	4.60 (1.05)	0.77
Drehen zu Sitzen: RoM [°]	21.8 (7.8)	20.9 (5.2)	0.66

Angegeben sind die Durchschnittswerte und die Standardabweichungen. v<sub>max</sub> entspricht der maximalen Rotationsgeschwindigkeit. Geschwindigkeiten werden in Winkelgrad pro Sekunde [°/s] gemessen. Ein p-Wert <0,05 ist als signifikant zu erachten.

### 3.2.2 Nicht-standardisierte Messung

Bei der nicht-standardisierten Messung wurden für die Gruppen mit  $n=17$  ( $A\beta_{1-42}$ -negativ) und  $n=23$  ( $A\beta_{1-42}$ -positiv) die Durchschnittswerte und die Standardabweichungen, sowie die p-Werte berechnet. Eine Signifikanz konnte für keinen der folgenden Parameter nachgewiesen werden: Anzahl der gemessenen Drehungen pro Proband, Gesamtzahl aller Drehungen pro Gruppe, Drehwinkel (Winkelgrad) und Dauer der Drehung (Sekunden). Weitere nicht signifikante Parameter sind: die Durchschnittsgeschwindigkeit pro Drehung, die höchste Geschwindigkeit pro Drehung, sowie die Geschwindigkeit am Anfang, in der Mitte und am Ende einer Drehung (jeweils in Winkelgrad pro Sekunde), sowie die Anzahl der Tage, an denen Drehungen aufgezeichnet wurden.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der nicht-standardisierten Messung

Parameter	$A\beta_{1-42}$ -negativ	$A\beta_{1-42}$ -positiv	p-Wert
Anzahl N	17	23	-
Anzahl Drehungen/Proband	11893 (4942)	12334 (6759)	0.83
Anzahl Drehungen gesamt	202178	283679	-
Drehwinkel [°]	129 (3)	130 (4)	0.23
Drehdauer [s]	2.67 (0.45)	2.78 (0.38)	0.42
v beim Drehen [°/s]	81 (13)	80 (11)	0.76
$v_{\max}$ beim Drehen [°/s]	422 (76)	411 (63)	0.63
v am Anfang des Drehung [°/s]	45 (10)	44 (11)	0.83
v am Ende der Drehung [°/s]	48 (12)	48 (11)	0.83
v in der Mitte der Drehung [°/s]	103 (17)	103 (13)	0.96
gemessene Zeit [Tage]	12.4 (2.0)	11.7 (2.2)	0.44

Angegeben ist die Gesamtzahl aller aufgezeichneten Drehungen pro Gruppe und pro Proband, sowie die Durchschnittswerte und die Standardabweichungen der einzelnen Parameter. v, Geschwindigkeit;  $v_{\max}$  entspricht der maximalen Geschwindigkeit, gemessen in Winkelgrad pro Sekunde [°/s]. Ein p-Wert <0,05 ist als signifikant zu erachten.

## 4 Diskussion

Die Daten dieser Dissertation wurden in einer der wenigen Studien erhoben, welche neben standardisierten Methoden für motorische Messungen auch nicht-standardisierte Messverfahren nutzte. Sie ging der Frage nach, ob es einen messbaren Unterschied bei Drehungen von IPS-Patienten gibt. Erfasst wurden die Drehungen mittels Bewegungssensoren (Accelerometer- und Drehratensensoren) in einem standardisierten, klinischen Umfeld und in der häuslichen Umgebung der Probanden. Die IPS-Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, welche sich anhand des  $A\beta_{1-42}$ -Wertes im Liquor unterschieden. Zusammenfassend zeigen sich folgende Resultate: im Rahmen der standardisierten Messungen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Auch im Rahmen der nicht-standardisierten Messung im häuslichen Umfeld war kein signifikanter Unterschied erkennbar. Diese Ergebnisse werden nun in Zusammenhang mit der bestehenden Literatur detaillierter diskutiert.

Ein innovativer Ansatz dieser Studie ist die Gegenüberstellung von standardisiert und nicht-standardisiert erhobenen quantitativen Daten. Dieser Aspekt ist aus verschiedenen Gründen hochrelevant und wird vermutlich in Zukunft, insbesondere auch für klinische Studien und für die klinische Evaluation von Patienten weiter an Gewicht gewinnen:

Die bisher verwendeten subjektiven Fragebögen und die klinischen Untersuchungen der IPS-Patienten sind jeweils nur Momentaufnahmen ohne quantifizierbare und qualitative Beurteilung. Zudem konnte gezeigt werden, dass Bewegungen unter Supervision anders ausgeführt werden, als im gewohnten Umfeld (183). Des Weiteren könnte man durch Vergleiche von klinischen Tests und häuslichen, Sensor-gestützten Bewegungsmessungen gute klinische Parameter finden, die schlussendlich klinisch erhoben werden könnten und gleichzeitig die Qualität der häuslichen Bewegungen widerspiegeln. Es gibt bereits eine Vielzahl an Apps, Fitness-Uhren etc. welche ebenso mit Drehratensensoren und Accelerometern ausgestattet sind und dies bereits für den modernen Alltag von gesunden Personen anschaulich darstellen. Diese können jedoch nicht den einzelnen Ansprüchen an klinischen, wissenschaftlichen Untersuchungen entsprechen, da einzelne Algorithmen entwickelt und für den jeweiligen Krankheits- oder Fachbereich validiert werden müssen (184).

Neben der qualitativen Bewertung von Bewegungen bei IPS-Patienten ist zudem die Prävention von Folgeschäden von äußerst großer Wichtigkeit. Dies gilt im Bereich des

IPS vor allem für Stürze. Generell lässt sich vermerken, dass unterschiedliche Bewegungsabläufe oder Körperpositionen Einfluss auf das Gleichgewicht bei IPS-Patienten haben, beziehungsweise Einfluss auf die Gefahr zu Stürzen haben. So können krankheitsbedingte Veränderungen der Fähigkeit zum Erhalt des ruhigen Standes, bei der Anpassung des Körpers auf Veränderungen im Umfeld des IPS-Patienten (z.B. Pull-Test des UPDRS), bei der Vorbereitung von willentlichen Bewegungen (wie z.B. Gewichtsverlagerungen vor der Initiierung eines Schrittes) oder zum Erhalt des Gleichgewichts während des Gehens, verändert sein und somit das Gleichgewicht beeinflussen (60). Letzteres wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit behandelt. So zeigten IPS-Patienten mit positiver Sturzanamnese oder Sturzangst im häuslichen Umfeld ein anderes Drehverhalten als bei Drehungen in einem standardisierten, klinischen Setting (150). Die Daten zur Arbeit um Haertner und Kollegen wurden im Rahmen der hier verwendeten Datenerhebung gewonnen und zeigten, dass die Angst zu Stürzen stärker mit erhobenen Messparametern bei Drehungen korreliert als eine positive Sturzanamnese. Diese Unterschiede zeigten sich bei standardisierten Messungen als auch bei nicht-standardisierten Messungen im häuslichen Umfeld. Des Weiteren lässt sich hervorheben, dass Unterschiede zwischen den standardisierten und nicht-standardisierten Bewegungsmessungen feststellbar sind. Dies weist auf die Wichtigkeit der Erhebung von nicht-standardisierten Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld hin. Eine weitere Studie führte eine standardisierte Bewegungsmessung im Bewegungslabor durch. Dabei entwickelten die Autoren einen Algorithmus, welcher dann dazu diente, bei Messungen im häuslichen Umfeld pathologische Drehungen zu erkennen. Die Autoren konnten mit dem eigens entwickelten Algorithmus signifikante Unterschiede zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollen zeigen. Zudem konnte in der Studie bei der Bewegungsmessung im häuslichen Umfeld gezeigt werden, dass IPS-Patienten mehr Variabilität in deren Bewegungen haben, als in einer standardisierten Untersuchung im klinischen Umfeld beobachtet oder aufgezeichnet werden kann (81). Auch Mancini und Kollegen konnten zeigen, dass Sensor-gestützte Messungen im häuslichen Umfeld ein anderes Ergebnis hervorbringen als Beobachtungen im klinischen Umfeld (160). Es zeigt sich also, dass bereits andere Arbeitsgruppen die Relevanz des Vergleiches zwischen standardisierten und nicht-standardisierten Messungen betrachtet haben. Diese Studien haben mit der

hier vorliegenden Arbeit gemein, dass untersucht wird, ob Sensor-basierte Messungen einen Vorteil gegenüber den standardisierten Messungen mit sich bringen.

Die Arbeit hat unseres Erachtens einen weiteren innovativen Aspekt: Die Untersuchung der Assoziation eines biochemischen Markers im Liquor,  $A\beta_{1-42}$  (was u.a. beim IPS mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von kognitiven Defiziten assoziiert ist (23,126)), mit Körperdrehungen von IPS-Patienten (komplexe Bewegung mit erhöhtem Risiko zu stürzen (80–82)) über die Annahme, dass die beiden genannten Aspekte über ein cholinerges Defizit assoziiert sein können. Letztere Annahme beruht darauf, dass eine cholinerge Therapie, die im Prinzip für die Therapie von Alzheimer-assoziierten Symptomen entwickelt wurde, das Gangbild und die Gleichgewichtsfähigkeit bei IPS-Patienten signifikant verbessern kann (86,94,95).

Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe von standardisierten und nicht-standardisierten Messverfahren potentielle Unterschiede zwischen den Bewegungsparametern von Drehungen bei  $A\beta_{1-42}$ -positiven und  $A\beta_{1-42}$ -negativen IPS-Patienten zu untersuchen. Die Hypothese wurde widerlegt, da in beiden Verfahren (standardisiert und nicht-standardisiert) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte. Diese Feststellung steht im Widerspruch zu bisherigen Studien (79,88), welche nahelegen, dass ein pathologischer  $A\beta_{1-42}$ -Wert sich auf das Gleichgewicht und Drehverhalten auswirkt. In der Studie um Müller und Kollegen (79) wurde der IPS-Subtyp jedoch nur anhand standardisierten Parametern, wie dem UPRDS, definiert und nicht an häuslichen Sensor-gestützten Bewegungsmessungen. Die vorliegende Arbeit betrachtete jedoch Sensor-gestützte Messwerte. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit argumentieren dafür, dass die Drehbewegung als komplexe dynamische Bewegung durch die  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie nicht relevant beeinflusst wird.

Ein Grund für die abweichenden Ergebnisse könnte außerdem sein, dass die hier eingeschlossenen Probanden in einem noch zu frühen Krankheitsstadium waren, sodass die  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie noch zu schwach ausgeprägt war um einen klinischen „Effekt“ auf dem Bereich der Mobilität / des Drehvermögens zu zeigen. Das durchschnittlich gute Ergebnis beim *MMSE* mit einer Punktzahl von 28 weist darauf hin, dass sich die Probanden zum Zeitpunkt der Bewegungsmessungen in einem guten kognitiven Zustand befanden (Tabelle 1, Tabelle 2; demente Patienten waren ausgeschlossen). Es besteht bei IPS-Patienten offensichtlich ein Zusammenhang zwischen (wenig

fortgeschrittener) zerebraler  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie und (gutem) kognitiven Status (87,126). Diese Studien zeigten, dass ein pathologischer  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor und auch erhöhte  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen im Gehirn, genauer kortikale Ablagerungen, mit einem erhöhten und beschleunigten Auftreten einer Demenz bei IPS korrelieren.

Ein Zusammenhang besteht auch zwischen dem kognitivem Status und dem cholinergen System (71,75,78). Es konnte gezeigt werden, dass bei IPS-Patienten die Enzymaktivität der aktivierenden und inaktivierenden Enzyme von Acetylcholin mit dem kognitiven Zustand korreliert und diese Aktivität bei IPS-Patienten sogar im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduziert ist (71,76–78).

Eine Korrelation zwischen Stürzen, motorischen Scores und AChE-Aktivität fanden auch Bohnen und Kollegen. Bei häufig stürzenden IPS-Patienten war die kortikale AChE-Aktivität im Vergleich zu nicht-stürzenden IPS-Patienten reduziert (72). Die Arbeitsgruppe um Bohnen und Kollegen untersuchten auch, inwiefern eine reduzierte cholinerge Konzentration im basalen Vorderhirn mit einer reduzierten Schrittgeschwindigkeit assoziiert ist (185). In der Studie um Chung und Kollegen wurde untersucht, ob eine Therapie mit cholinergem Therapie Stürze unter IPS-Patienten reduziert und ob deren Gleichgewicht beeinflusst ist. Dabei ließ sich eine positive Korrelation erkennen (86).

In den genannten Studien wurde sich nicht direkt auf den  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor bezogen und die Parameter wurden – anders als bei der vorliegenden Arbeit – nur anhand klinischer Tests erhoben. Daher lässt sich nur im weiteren Sinne ein Zusammenhang von cholinergen Strukturen und dem damit assoziierten  $A\beta_{1-42}$  mit Gleichgewichtsstörungen erkennen .

Pal und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen global kognitiven Funktionen und Ergebnissen aus Sensor-gestützten Untersuchungen wie der *iSWAY* und *iWALK*. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen reduzierten kognitiven Fähigkeiten und reduzierter Drehgeschwindigkeit. Die Probanden waren im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit jedoch bereits kognitiv auffällig (131).

Somit ist über die bereits beschriebenen Zusammenhänge (i) zwischen cholinergem System und Gang- und Gleichgewichtsfunktion, (ii) zwischen cholinergem System und Kognition und (iii) und zwischen Kognition und  $A\beta_{1-42}$  ein Zusammenhang von eine durch  $A\beta_{1-42}$  verursachte Gang- und Gleichgewichtseinschränkung möglich (71).

Ein Grund für unser nicht signifikantes Ergebnis im Vergleich zu der dargestellten Literatur könnte auch sein, dass die  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie nur bestimmte Gleichgewichtsaspekte betrifft. Müller und Kollegen fanden eine positive Korrelation zwischen neokortikalen  $A\beta_{1-42}$ -Ablagerungen mit dem PIGD-Motortyp, jedoch keine Korrelation mit subkortikalen Ablagerungen. Zudem gilt der PIGD-Motortyp als Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz (79) und stellt somit die Verknüpfung zwischen  $A\beta_{1-42}$  und Gleichgewicht her. Wir haben aufgrund der hier gegebenen Gruppengröße auf die Bildung von Subgruppen verzichtet. Ein anderes Beispiel für den unterschiedlichen Einfluss von  $A\beta_{1-42}$ , abhängig von der Lokalisation der Ablagerungen, ist die Studie von Shah und Kollegen. Sie haben in ihrer Studie herausgefunden, dass kortikale und striatale  $A\beta_{1-42}$ -Ablagerungen nur zusammen einen signifikanten Einfluss auf die Kognition von IPS-Patienten haben. Kortikale  $A\beta_{1-42}$ -Ablagerungen wie bei Müller und Kollegen sind laut Shah und Kollegen nicht ausreichend für einen kognitiven Abbau (127). Hierbei zeigt sich, dass  $A\beta_{1-42}$  generell einen Einfluss auf Kognition und Gleichgewicht hat. Die genaue Lokalisation ist jedoch umstritten. In der vorliegenden Arbeit wurde nur der  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor betrachtet. Rückschlüsse, an welchen Stellen im Gehirn das cerebrale  $A\beta_{1-42}$  nachweisbar sein kann, können aus einem pathologischen Liquor nicht gewonnen werden.

Neben den bisher diskutierten negativen Einflüssen von  $A\beta_{1-42}$  auf das Gleichgewicht und die Kognition bei IPS-Patienten könnte auch ein positiver Aspekt der  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie eine Erklärung für unsere negativen Ergebnisse sein. Beispielhaft dafür ist eine Studie mit Mausmodell von Stover und Kollegen. Untersucht wurden die motorischen Fähigkeiten von gentechnisch veränderten 3xTg-AD Mäusen. Deren Gene beinhalten eine Mutation für eine verstärkte  $A\beta_{1-42}$ - und tau-Produktion, welche die Symptome der AD induzieren. Diese 3xTg-AD Mäuse zeigten bei den motorischen Teilsymptomen im Vergleich zu den Wildtypmäusen schlechtere Teilergebnisse. Jedoch erlangten sie das gleiche funktionelle Gesamtergebnis wie die Wildtypmäuse. Die Autoren vermuteten, dass es einen kompensatorischen Mechanismus gibt, der die durch genetische Veränderung induzierten motorischen Symptome abschwächt (186). Laut Morgan und Kollegen ist die tau-Pathologie für eine bessere motorische Performance der Mäuse verantwortlich (187). Dies wurde in der hier vorliegenden Studie nicht untersucht. Gleichzeitig entwickeln Mäuse, die nur die tau-Pathologie tragen, im Alter

motorische Symptome. Bei den 3xTg-Mäusen ist dies im Alter nicht der Fall (186). Dies lässt vermuten, dass die A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Pathologie zumindest teilweise förderlich für eine bessere motorische Performance der Mäuse sein kann. Überträgt man dies auf den Menschen, könnte man unsere nicht signifikanten Ergebnisse so erklären, dass die motorischen Symptome durch das Vorhandensein von A $\beta$ <sub>1-42</sub> kompensiert bzw. unterschiedlich beeinflusst wurden.

Für den Alltag eines IPS-Patienten ist neben der Wichtigkeit der Sturzprävention, ebenso der Erhalt und die Qualität der Alltagsaktivität relevant. Einige Studien befassten sich damit. Alltagsaktivität zeichnet sich bei mobilen Probanden durch Bewegung aus. Ein Großteil an alltäglichen Bewegungsabläufen nehmen Drehungen ein (162). Somit assoziieren wir für die folgenden zwei Studien Drehungen mit Alltagsaktivität: In einer Studie mit gesunden, kognitiv unauffälligen Probanden und Probanden mit MCI, aber ohne manifeste, weitere neurologische Grunderkrankung, konnte eine signifikante Korrelation zwischen Amyloid-Ablagerungen im Gehirn und Verlust der Alltagsfähigkeit nachgewiesen werden. Am stärksten galt diese Korrelation bei Probanden mit MCI. Zu den Alltagsaktivitäten zählten z.B. Einkaufen, Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel und Haushaltsführung, welche anhand eines Fragebogens erhoben wurden. Die Amyloid-Ablagerungen wurden anders als in der hier vorliegenden Studie mittels Pittsburgh Compound B (PiB) PET-Untersuchung festgestellt (188). Lilamand und Kollegen bestätigen diese Korrelation in einem ähnlichen Studienkonzept. Allerdings konnten sie bereits einen Zusammenhang zwischen A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Ablagerungen und Alltagsbeschränkung bei Probanden ohne neurologische Diagnose feststellen. Zu vermerken bleibt jedoch, dass diese Probanden anamnestisch kognitive Defizite angaben, welche noch nicht einer MCI oder einer Demenz entsprechen (189). Betrachtet man die Anzahl der Drehungen pro Tag im häuslichen Umfeld bei unseren IPS-Patienten, so lag die Anzahl bei beiden Gruppen bei ca. 1000 pro Tag und pro Proband (Tabelle 4, A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Negative ca. 960/Tag, A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Positive ca. 1050/Tag). Somit kann man deuten, dass die A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Pathologie bei nicht-dementen IPS-Patienten, unabhängig vom A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Wert, keinen relevanten Einfluss auf die alltäglichen Bewegungsabläufe hat. Vergleicht man nun oben genannte Studien mit der vorliegenden Arbeit, zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse: Zum einen kann man anhand der Anzahl der Drehungen deuten, dass unsere Probanden keine

Beeinträchtigung im Alltag verzeichnen. Da in den genannten Studien die Alltagsaktivität mit Amyloid/ $A\beta_{1-42}$ -Werten korreliert wurde und bei der vorliegenden Arbeit kein Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar war, könnte dieses Ergebnis auch den bereits erwähnten protektiven Faktor von  $A\beta_{1-42}$  unterstützen. Jedoch könnten die unterschiedlichen Erhebungsmethoden des Amyloid/ $A\beta_{1-42}$ -Wertes in den genannten Studien zu den abweichenden Ergebnissen führen. Des Weiteren wurde die Alltagsaktivität bei den genannten Studien anhand von Fragebögen erhoben. Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten mittels quantitativer Datenerhebung erfasst. Der Einfluss des  $A\beta_{1-42}$  auf die Alltagsaktivität von IPS-Patienten sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden. Bekräftigt wird die fehlende Reduktion der Alltagsaktivität jedoch durch eine Studie von van Uem und Kollegen, welche eher unserem Studiendesign ähnelt: sie untersuchten die Lebensqualität von IPS-Patienten in Abhängigkeit von deren Mobilität mit tragbaren Sensoren. Dabei kamen sie unter anderem zu dem Ergebnis, dass IPS-Patienten, die viel Zeit im Sitzen verbringen, eine schlechtere Lebensqualität haben (190). Unsere Gruppen zeigten keinen Unterschied bei der Anzahl der Drehungen, welche für körperliche Aktivität stehen (162). Daher kann man annehmen, dass unterschiedliche  $A\beta_{1-42}$ -Werte und daraus folgend die Pathologie keinen signifikanten Einfluss auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität von IPS-Patienten –zumindest in den von uns untersuchten Krankheitsstadien (keine schwere Ausprägung eingeschlossen) nimmt. Der Einfluss des  $A\beta_{1-42}$  auf das Leben eines IPS-Patienten wird im folgenden Teil dargestellt.

#### 4.1 Schematische Zusammenfassung des Einflusses von $A\beta_{1-42}$ bei ISP-Patienten anhand des ICF-Modells

Die vorliegende Arbeit verbindet einen biochemischen Parameter mit einem Surrogatmarker (*iTUG*) und Daten aus dem häuslichen Umfeld (ökologisch relevante Marker (191)). Sie stellt damit strukturell ein modernes und innovatives Konzept vor, das sich an dem International Classification of Functioning (ICF) Rahmenkonzept der World Health Organisation, kurz WHO, (von 2001) orientiert. Abbildung 6 wurde in Anlehnung an dieses ICF Schema der WHO entwickelt. Es beschreibt menschliche Lebensbereiche, die durch eine Erkrankung relevant beeinflusst werden können.



Abbildung 6: Erstellt in Anlehnung an das Schema des „International Classification of Functioning and Health model“ der WHO <sup>2</sup>

Für die vorliegende Arbeit wurde dieses Schema weiterentwickelt (s. Abbildung 7). Dies soll beispielhaft am IPS den Einfluss einer Erkrankung auf unterschiedliche Bereiche hervorheben. Der Bereich „Körperfunktion & -aufbau“ wird durch die Säule „klinischen Symptome“ dargestellt. Die Symptome des IPS können durch standardisierte Messungen, wie z.B. Laborparameter, etablierte diagnostische Scores wie z.B. der *UPDRS*-Test oder der *MMSE*-Test, erfasst werden. Diese gelten als standardisierte Untersuchungen und sind beschränkt auf definierte Situationen. In diesen Testungen werden die untersuchten Körperfunktionen bewertet.

Eine Erkrankung wie das IPS hat jedoch auch Einfluss auf weitere Bereiche des Lebens. So ist auch der Bereich „Aktivität“ oder – hier abgeändert – der „Alltag“ davon betroffen.

<sup>2</sup> <http://www.rehab-scales.org/international-classification-of-functioning-disability-and-health.html>; 27.03.17;

Des Weiteren beeinflusst das IPS auch die Bereiche des Lebens, die neben dem Alltag, der Persönlichkeit und der Individualität eines Menschen, die „individuelle Lebensgestaltung“ ausmacht. Dieser Begriff ersetzt die dritte Säule „Teilhabe“ des WHO-Schemas (Abbildung 7).

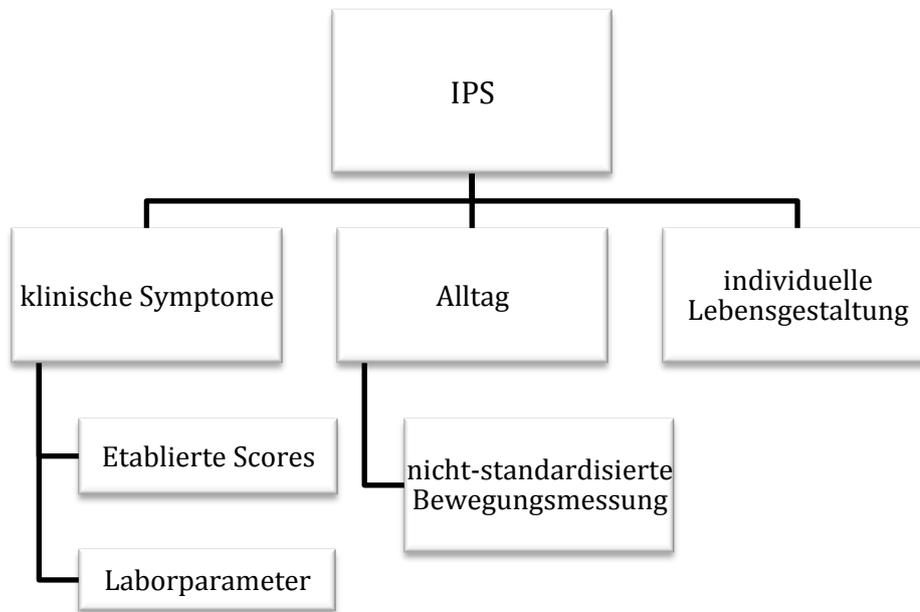


Abbildung 7: Abgeänderte Version des ICF Schemas. Das IPS nimmt Einfluss auf klinische Untersuchungen, den Alltag und die Freizeit<sup>3</sup>

Mit der hier vorgestellten Weiterentwicklung des WHO-Schemas lässt sich eine Übersicht über die in dieser Arbeit verwendeten diagnostischen Instrumente darstellen. Die klinischen Symptome wurden stellvertretend durch den *iTUG* erfasst. Um auch die Auswirkung des IPS im Alltag besser und objektiver messen zu können, wurden diese Auswirkungen im häuslichen Umfeld anhand von Sensoren erfasst (Home-Assessment). Dies gilt als nicht-standardisierte Messung.

Die „individuelle Lebensgestaltung“ wird in dieser Arbeit nicht näher beleuchtet. Dies ist ein weitreichender Bereich, der sehr individuell ist und demnach nicht standardisiert werden kann. Zukünftige Studien sollten auch Parameter aus diesem Bereich abbilden, da er für die Lebensqualität von PD-Patienten offensichtlich hochrelevant ist (191).

Somit lässt sich zuletzt in Abbildung 8 eine Zusammenfassung dieser Arbeit darstellen: die linke, standardisierte Säule (mit dem *iTUG*), die mittlere, nicht-standardisierte Säule

<sup>3</sup> Intern erstellte Version, abgeändertes ICF Schema

(mit Sensor-gestützter Bewegungsmessung im häuslichen Umfeld) und zuletzt die rechte Säule, die „individuelle Lebensgestaltung“. Alle drei Säulen können vom  $A\beta_{1-42}$ -Wert beeinflusst sein: So kann  $A\beta_{1-42}$  über die Assoziation zum cholinergen Transmittersystem standardisiert gemessene, motorische Funktionen und die kognitiven Fähigkeiten beeinflussen, (1. Säule). Außerdem kann es die Alltagsfähigkeit beeinflussen (2. Säule), welche durch nicht-standardisierte Messungen erhoben wurden. Und auch die „individuelle Lebensgestaltung“ wird durch individuelle Veränderungen, die im Laufe der Erkrankung auftreten, beeinflusst (3. Säule).

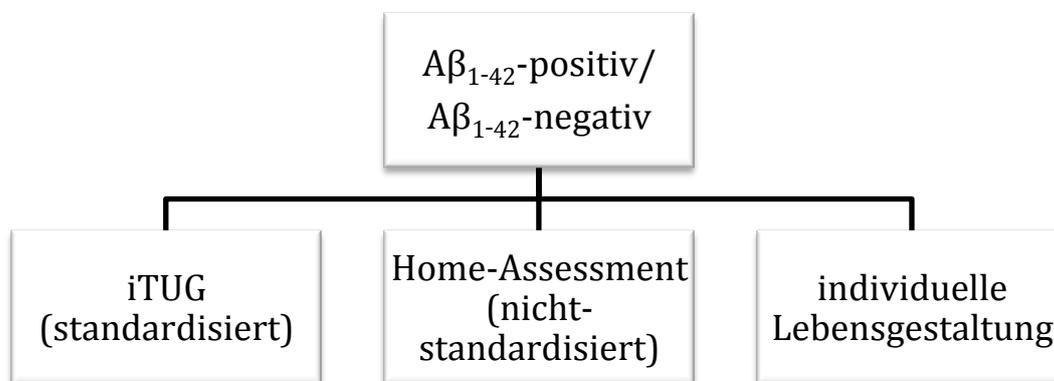


Abbildung 8: Potentieller Einfluss des  $A\beta_{1-42}$ -Wertes im Liquor ( $A\beta_{1-42}$ -positiv/negativ) auf den *iTUG* als standardisiertes Assessment, auf das nicht-standardisierte Home-Assessment und auf die individuelle Lebensgestaltung.<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Intern erstellte Version, abgeändertes ICF Schema

## 4.2 Limitationen der Studie

Eine Limitation der hier vorliegenden Studie ist die relativ geringe Fallzahl von eingeschlossenen Probanden. Dies liegt an dem aufwändigen Studiendesign. Nach Abschluss der Gesamtstudie wird es jedoch möglich sein, derartige Kalkulationen am gesamten Kollektiv (im optimalen Fall 50 versus 50) durchzuführen. Diesen Zeitpunkt konnten wir aus logistischen Gründen für diese Arbeit nicht abwarten. Wir sehen die hier vorgelegte Analyse jedoch für eine explorative und Hypothesen-generierende Arbeit als gerechtfertigt und relevant an.

Eine weitere Limitation ist, dass die Probanden gemäß der  $A\beta_{1-42}$ -Werte im Liquor in die jeweiligen Gruppen eingeteilt wurden. Die meisten Studien, welche sich mit  $A\beta_{1-42}$ -Werten, Kognition und mit dem cholinergen Spiegel bei IPS-Patienten befassten, bildeten die Gruppen jedoch nach motorischen Subtypen, beziehungsweise hoben den PIGD-dominanten Subtyp hervor (23,79) . Aufgrund der geringen Gruppengröße verzichteten wir auf die Bildung von motorischen Subgruppen. Da diese Unterscheidung bei dieser Studie nicht vorgenommen wurde, könnten sich unsere nicht signifikanten Ergebnisse durch die fehlende Unterscheidung der Subtypen unter den Probanden erklären lassen.

Des Weiteren konnten wir in dieser Pilotstudie für sicherlich vorhandene Einflussfaktoren nicht in letzter Konsequenz kontrollieren, was in Folgestudien berücksichtigt werden sollte. Dazu zählen z.B. Umgebungsfaktoren (Räumlichkeiten, Bewegung im Haus oder außerhalb des Hauses, Fahrradfahren). Auch konnte im Rahmen dieser Arbeit keine Auswertung der Tagebücher erfolgen. Dies wird derzeit im Rahmen weiterer Doktorarbeiten durchgeführt, wozu die Programmierung einer geeigneten Datei notwendig ist. Da die Auswertung der Tagebücher in dieser Arbeit nicht mit eingeschlossen war, wurde der genaue Einnahmezeitpunkt der Medikamente nicht erfasst, sodass nicht nachzuvollziehen war, wann die Probanden über den Tagesverlauf im ON- oder OFF-Stadium waren. Der verwendete Algorithmus zeigt jedoch unterschiedlich starke Korrelationen für die Detektion von Drehungen im ON- oder OFF-Stadium auf (181). Eine Unterscheidung, ob der IPS-Patient sich im ON- oder OFF-Stadium befand ist deshalb wichtig, da unter Levodopa Therapie vermehrt Dyskinesien auftreten können. Diese können den Rigor verbessern, zu Instabilitäten führen, und dadurch das Drehen beeinflussen (192).

Zudem könnte es vorgekommen sein, dass die Sensoren durchgängig Bewegungen jeglicher Art aufzeichneten. So könnten auch Drehungen beim Tanzen oder beim Sport erfasst worden sein, wo bewusste und z.T. auch schnellere Drehung ausgeführt worden sind.

Neben den personenbezogenen Faktoren waren die Messsensoren grundlegend für diese Studie. Diese filigrane Technik war jedoch nicht immer störungsfrei. So kam es unter anderem zu technischem Versagen des Messsystems. Dieses Defizit sollte im Rahmen von Folgeanalysen – dann mit größeren Gruppen (die Rekrutierung ist ja weiterhin im Gange) – insbesondere darum aufgegriffen werden, da ein besseres Verständnis der Assoziation zwischen standardisierten (d.h. Parameter, die vermutlich vorrangig physikalische Kapazität erfassen) und nicht-standardisierten Assessments (d.h. Parameter v.a. für die Erfassung von physikalischer Aktivität) dringend notwendig ist (153) (siehe Kapitel „1.4.2 Testungen unter nicht-standardisierten Bedingungen im häuslichen Umfeld“).

### **4.3 Konklusion**

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei  $A\beta_{1-42}$ -positiven und  $A\beta_{1-42}$ -negativen Gruppen bei standardisierten und nicht-standardisierten Bewegungsmessungen von Drehungen feststellbar waren. Somit lässt sich anhand der vorliegenden Arbeit schlussfolgern, dass die  $A\beta_{1-42}$ -Pathologie, gemessen anhand des  $A\beta_{1-42}$ -Wertes im Liquor, bei kognitiv unauffälligen IPS-Patienten keinen Einfluss auf das Drehverhalten, folglich auf das Gleichgewicht, hat.

## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Doktorarbeit war es, zu untersuchen, ob bei IPS-Patienten, abhängig von deren Amyloid- $\beta_{1-42}$ -Wertes ( $A\beta_{1-42}$ ) im Liquor, im Rahmen von Bewegungsmessungen Unterschiede bei Drehungen feststellbar sind.

Die Bewegungsmessungen wurden mit Hilfe von Sensoren, die sich der Technik von Accelerometern und Gyroskopen bedienen, gemessen. Als standardisierte Messungen wurde der *iTUG* verwendet. Die nicht-standardisierte Messung verwendete dieselbe Sensortechnik und wurde über 14 Tage mit tragbaren Sensoren im häuslichen Umfeld durchgeführt.

Die Arbeitshypothese dieser Arbeit beruhte auf folgender Ausgangssituation: Es wurde bereits gezeigt, dass (i) ein erniedrigter  $A\beta_{1-42}$ -Wert im Liquor beim IPS prädiktiv für die Entwicklung einer Demenz ist, sowie für ein cholinerges Defizit im Gehirn; (ii) dieses wiederum zu Gleichgewichtsstörungen führen kann, welche sich besonders bei Drehungen zeigen, bei welchen wiederum bevorzugt Stürze auftreten und (iii) sich mit cholinergischer Therapie die Gleichgewichtsprobleme von IPS-Patienten bessern können. In der hier durchgeführten Untersuchung wurde das Drehverhalten unter standardisierten und nicht-standardisierten Bedingungen zwischen den  $A\beta_{1-42}$ -positiven und -negativen IPS-Patienten untersucht. Die Bewegungsmessungen mit Hilfe des *iTUGs* und die Bewegungsmessungen im häuslichen Umfeld untersuchten einzelne Parameter von Drehungen genauer. Hierbei ließ sich kein Unterschied zwischen den zwei Gruppen feststellen. Alle teilnehmenden IPS-Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung kognitiv unauffällig. Dies könnte bedeuten, dass das cholinerge Defizit in Abhängigkeit des  $A\beta_{1-42}$ -Wertes noch nicht ausgeprägt genug war, um die vermuteten Gleichgewichtsprobleme feststellen zu können. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass  $A\beta_{1-42}$  eine protektive Wirkung auf motorische Defizite hat, und das Gleichgewichtssystem deshalb in einem (hier vorliegenden, da demente Patienten ausgeschlossen) kognitiv unauffälligen Stadium noch nicht betroffen ist. Auch individuelle, personenbezogene Faktoren können die Ergebnisse beeinflussen.

Bewegungsmessungen mit Hilfe von tragbaren Sensoren werden für zukünftige Forschungsstudien immer bedeutsamer und könnten in Zukunft eventuell auch zur Diagnostik degenerativer Erkrankungen eingesetzt werden. Diese Daten wurden im Rahmen einer Longitudinalstudie erhoben.

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Demographische und klinische Daten der 43 Probanden der *iTUG* Messung.

Tabelle 2:

Demographische und klinische Daten der 40 Probanden der Messung im häuslichen Umfeld.

Tabelle 3:

Ergebnisse der *iTUG* Messung der zwei Gruppen, A $\beta$ <sub>1-42</sub>-negativ und A $\beta$ <sub>1-42</sub>-positiv.

Tabelle 4:

Ergebnisse der Messung im häuslichen Umfeld der zwei Gruppen, A $\beta$ <sub>1-42</sub>-negativ und A $\beta$ <sub>1-42</sub>-positiv.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-3:

Darstellung der Position an der die Rehagait®-Sensoren getragen wurden.

Abbildung 4 und 5:

Set aus Sensoren und Laptop, welches die Probanden zur Messung im häuslichen Umfeld gestellt bekamen.

Abbildung 6:

Teil des ICF Schema der WHO.

Abbildung 7:

Schema, bei welchem der Einfluss des IPS auf das Leben dargestellt ist (in Anlehnung an das ICF Modell).

Abbildung 8:

Schema, bei welchem der Einfluss des A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Wertes auf die Messmethoden dargestellt ist (in Anlehnung an das ICF Modell).

## 8 Quellen

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223–36; discussion 222.
2. De Lau L, Breteler M. Epidemiology of parkinson's disease. *Neurol Asia*. 2013;18(3):231–8.
3. De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MMB, Dartigues J-F, Baldereschi M, et al. Ovid: Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. [Internet]. 2000. p. 21–3. Available from: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.12.0b/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8c59ef91306b1fac6174e0c7c3f40298b4b99214281742729573d411cf17b445314bfb5f4190619c483e56f34da1e13937766d383800baeeb75c5d21f498474a938031fdf0f7dda8b2392ec87558946dffdb464d8b72f7a14bc5e64b41f3>
4. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(20):1916–25.
5. Hughes a J, Daniel SE, Kilford L, Lees a J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1992;55(3):181–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1564476> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1014720>
6. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601.
7. Zach H, Walter U, Liepelt-Scarfone I, Maetzler W. Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Nervenarzt* [Internet]. 2017;356–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00115-017-0290-6>
8. Arnold SE, Toledo JB, Appleby DH, Xie SX, Wang LS, Baek Y, et al. Comparative survey of the topographical distribution of signature molecular lesions in major neurodegenerative diseases. *J Comp Neurol*. 2013;521(18):4339–55.
9. Takahashi H, Wakabayashi K. The cellular pathology of Parkinson's disease. *Neuropathology*. 2001;21(4):315–22.
10. Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord*. 2016;31(1):135–8.
11. Miki Y, Tomiyama M, Ueno T, Haga R, Nishijima H, Suzuki C, et al. Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2010;469(3):357–9.
12. Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P. Lewy pathology in gastric and duodenal biopsies in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2012;27(6):708.
13. Mattila PM, Roytta M, Torikka H, Dickson DW, Rinne JO. Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* [Internet]. 1998;95(6):576–82. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9650749](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9650749)
14. Dettmer U, Newman AJ, Luth ES, Bartels T, Selkoe D. In vivo cross-linking reveals principally oligomeric forms of alpha-synuclein and beta-synuclein in neurons and non-neural cells. *J Biol Chem*. 2013;288(9):6371–85.
15. Conway K a., Harper JD, Lansbury PT. Fibrils formed in vitro from ??-synuclein and two mutant forms linked to Parkinson's disease are typical amyloid. *Biochemistry*. 2000;39(10):2552–63.
16. Dettmer U, Newman AJ, Soldner F, Luth ES, Kim NC, von Saucken VE, et al. Parkinson-causing  $\alpha$ -synuclein missense mutations shift native tetramers to monomers as a mechanism for disease initiation. *Nat Commun* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;6:7314. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms8314>
17. Busquets MA, Espargaró A, Estelrich J, Sabate R. Could alpha -synuclein amyloid-like aggregates trigger a prionic neuronal invasion? *Biomed Res Int*. 2015;2015.

18. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder? *Mov Disord.* 2013;28(1):31–40.
19. Freundt EC, Maynard N, Clancy EK, Roy S, Bousset L, Sourigues Y, et al. Neuron-to-neuron transmission of  $\alpha$ -synuclein fibrils through axonal transport. *Ann Neurol.* 2012;72(4):517–24.
20. Langston JW. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the Iceberg. *Ann Neurol.* 2006;59(4):591–6.
21. Pellicano C, Benincasa D, Pisani V, Buttarelli FR, Giovannelli M, Pontieri FE. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(1):145–51.
22. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(5):617–26.
23. Petrou M, Bohnen NI, Muller MLTM, Koeppe R a., Albin RL, Frey K a. Abeta -amyloid deposition in patients with Parkinson disease at risk for development of dementia. *Neurology [Internet].* 2012;79(11):1161–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3525303&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Abdo WF, Warrenburg BPC Van De, Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol [Internet].* Nature Publishing Group; 2010;6(1):29–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.196>
25. Klockgether T. Parkinson's disease: Clinical aspects. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):115–20.
26. Arnold C, Gehrig J, Gispert S, Seifried C, Kell C a. Pathomechanisms and compensatory efforts related to Parkinsonian speech. *NeuroImage Clin [Internet].* The Authors; 2014;4:82–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.10.016>
27. Berardelli a, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 2001;124(Pt 11):2131–46.
28. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso J a. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(6):1032–41.
29. LeWitt P a., Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology.* 2016;86(14):S3–12.
30. Sharma S, Singh S, Sharma V, Singh VP, Deshmukh R. Neurobiology of l-DOPA induced dyskinesia and the novel therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother [Internet].* Elsevier Masson SAS; 2015;70(C):283–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2015.01.029>
31. Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of parkinson's disease: From clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov Disord.* 2002;17(SUPPL. 3):28–40.
32. Jahnsen BYH, Llinas R. Ionic Basis for the Electroresponsiveness. *J Physiol.* 1984;227–47.
33. Doder M, Rabiner E a., Turjanski N, Lees a. J, Brooks DJ. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction. *Neurology [Internet].* 2003;60(4):601–5. Available from: <http://www.neurology.org/content/60/4/601.abstract>  
<http://www.neurology.org/content/60/4/601.full>  
<http://www.neurology.org/content/60/4/601.full.pdf>  
<http://www.neurology.org/content/60/4/601.short>
34. Parent M, Wallman MJ, Gagnon D, Parent A. Serotonin innervation of basal ganglia in monkeys and humans. *J Chem Neuroanat.* 2011;41(4):256–65.
35. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: A tale of two circuits? *Brain.* 2012;135(11):3206–26.
36. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600–11.
37. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med [Internet].* Elsevier B.V.; 2013;14(8):744–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>

38. Jellinger K a. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm* [Internet]. Springer Vienna; 2015;122(10):1429–40. Available from: "http://dx.doi.org/10.1007/s00702-015-1405-5"
39. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: Does it exist and if so how long is it? *Mov Disord*. 2008;23(13):1799–807.
40. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos R a I, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.
41. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63(2):167–73.
42. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*. 2002;288(18):2307–12.
43. Siderowf a, Newberg a, Chou KL, Lloyd M, Colcher a, Hurtig HI, et al. [<sup>99m</sup>Tc] TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. 2008;
44. Ziemssen T, Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;289(1-2):74–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.031>
45. Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: Association between decreased water intake and constipation. *J Neurol*. 2004;251(SUPPL. 7):18–23.
46. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2008;115(3):443–60.
47. Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: The etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(3):271–82.
48. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira a H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235–45.
49. Benarroch EE, Schmeichel a. M, Sandroni P, Low P a., Parisi JE. Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology*. 2006;66(3):378–83.
50. Braak H, De Vos R a I, Bohl J, Del Tredici K. Gastric  $\alpha$ -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*. 2006;396(1):67–72.
51. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(15):2175–86.
52. Politis M, Wu K, Loane C, Turkheimer FE, Molloy S, Brooks DJ, et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology*. 2010;75(21):1920–7.
53. Leentjens AFG, Scholtissen B, Vreeling FW, Verhey FRJ. The serotonergic hypothesis for depression in Parkinson's disease: an experimental approach. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1009–15.
54. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005;128(6):1314–22.
55. Gagnon J, Bédard M, Fantini ML, Petit D, Panisset M. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. 2002;585–9.
56. Fantini ML, Corona a., Clerici S, Ferini-Strambi L. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2005;65(7):1010–5.
57. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;13(6):385–401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2008.11.003>
58. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* [Internet]. 2000;123 ( Pt 2):331–9. Available

from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648440>  
<http://brain.oxfordjournals.org/content/123/2/331.full.pdf>

59. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2010;20(3):633–9.
60. Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for Understanding Balance Dysfunction in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2013;28(11):1474–82.
61. Williams HG, Woollacott MH, Ivry R. Timing and Motor Control in Clumsy Children. *J Mot Behav.* 1992;24:165–72.
62. Błaszczyk JW, Orawiec R, Duda-Kłodowska D, Opala G. Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2007;183(1):107–14.
63. Frenklach A, Louie S, Koop MM, Bronte-Stewart HM. Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(3):377–85.
64. Mancini M, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Zampieri C, King L, Chiari L, et al. ISway: a sensitive, valid and reliable measure of postural control. *J Neuroeng Rehabil [Internet]. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation;* 2012;9(1):59. Available from: *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*
65. Mancini M, Horak FB, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Chiari L. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2011;17(7):557–62.
66. Heinzel S, Maechtel M, Hasmann SE, Hobert M a., Heger T, Berg D, et al. Motor dual-tasking deficits predict falls in Parkinson's disease: A prospective study. *Park Relat Disord [Internet]. Elsevier Ltd;* 2016;26:73–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.007>
67. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn P a. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75(2):116–24.
68. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(5):585–9.
69. Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications - Phenomenology. *Mov Disord.* 2008;23(SUPPL. 3).
70. Chung K, Horak F. Objective Measurement of Dyskinesia in Parkinson Disease using a Force Plate. 2011;25(5):602–8.
71. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res.* 2011;221(2):564–73.
72. Bohnen NI, Müller M, Koeppe R, Studenski S, Kilbourn M, Frey K, et al. History of falls in Parkinson's disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology.* 2009;73(20):1670–6.
73. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe R a, Davis JG, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol.* 2003;60:1745–8.
74. Jellinger K a. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: Heterogenous mechanisms. *J Neural Transm.* 2013;120(1):157–67.
75. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol.* 2006;253(2):242–7.
76. Müller MLTM, Bohnen NI. Cholinergic dysfunction in parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(9):1–16.
77. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(14):2496–503.

78. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham C a, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1985;48(5):413–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1028327&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
79. Müller MLTM, Frey KA, Petrou M, Kotagal V, Koeppe RA, Albin RL, et al.  $\beta$ -amyloid and postural instability and gait difficulty in Parkinson disease at risk for dementia. *Changes*. 2013;29(6):997–1003.
80. Robinovitch PS, Feldman F, Yang Y, Schonnop R, Lueng PM, Sarraf T, et al. Video capture of the circumstances of falls in elderly people residing in long-term care: an observational study. *Lancet Neurol*. 2013;47–54.
81. El-Gohary M, Pearson S, McNamers J, Mancini M, Horak F, Mellone S, et al. Continuous monitoring of turning in patients with movement disability. *Sensors (Basel)*. 2013;14(1):356–69.
82. Mellone S, Mancini M, King L a., Horak FB, Chiari L. The quality of turning in Parkinson's disease: a compensatory strategy to prevent postural instability? *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*; 2016;13(1):39. Available from: <http://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12984-016-0147-4>
83. Müller MLTM, Albin RL, Kotagal V, Koeppe R a., Scott PJH, Frey K a., et al. Thalamic cholinergic innervation and postural sensory integration function in Parkinson's disease. *Brain*. 2013;136(11):3282–9.
84. Bohnen NI, Albin RL. Cholinergic denervation occurs early in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(4):256–7.
85. Karachi C, Grabli D, Bernard F a., Tand?? D, Wattiez N, Belaid H, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest*. 2010;120(8):2745–54.
86. Chung K a., Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(14):1263–9.
87. Siderowf a., Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin a., et al. CSF amyloid  $\beta$  1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(12):1055–61.
88. Lleó A, Cavedo E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreasen N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. *Nat Rev Neurol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;11(1):41–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.232>
89. Lowry KA, Brach JS, Nebes RD, Studenski SA, Van Swearingen JM. Contributions of cognitive function of straight - and curved - path walking in older adults. 2012;93(5):802–7.
90. Mancini M, Schlueter H, El-Gohary M, Mattek N, Duncan C, Kaye J, et al. Continuous Monitoring of Turning Mobility and Its Association to Falls and Cognitive Function: A Pilot Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2016;00(00):glw019. Available from: <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/gerona/glw019>
91. Mirelman A, Weiss A, Buchman AS, Bennett DD, Giladi N, Hausdorff JM. Association Between Performance on the Timed Up and Go Subtasks and Mild Cognitive Impairment: Further Insight into the Links Between Cognitive and Motor Function. 2014;62(4):673–8.
92. Bohnen NI, Muller MLTM, Albin RL. Parkinson ' s disease : what role do pedunclopontine cholinergic neurons play ? *Future Neurol*. 2014;0:7–11.
93. McNeely ME, Duncana RP, Earharta GM. Medication improves balance and complex gait performance in Parkinson disease. 2011;72(2):181–204.
94. Henderson EJ, Lord SR, Brodie M a., Gaunt DM, Lawrence AD, Close JCT, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. Henderson et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2016;15(3):249–58. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00389-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00389-0)

95. Montero-Odasso M, Muir-Hunter SW, Oteng-Amoako A, Gopaul K, Islam A, Borrie M, et al. Donepezil improves gait performance in older adults with mild Alzheimer's disease: a phase II clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(1):193–9.
96. Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;22 Suppl 1:S144–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411499>
97. Cerff B, Maetzler W, Sulzer P, Kampmeyer M, Prinzen J, Hobert M a., et al. Home-Based Physical Behavior in Late Stage Parkinson Disease Dementia: Differences between Cognitive Subtypes. *Neurodegener Dis.* 2017;17(4-5):135–44.
98. Liepelt-Scarfone I, Jamour M, Maetzler W. Co-occurrence of parkinsonism and dementia in clinical practice: Relevant differential diagnoses Based. *Z Gerontol Geriatr.* 2012;45(1):23–33.
99. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(9):1272–7.
100. Kehagia A a., Barker R a., Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;9(12):1200–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)
101. Mollenhauer B, Sixel-Döring F, Storch A, Schneider C, Hilker R, Kalbe E. Früherkennung der Parkinson-Krankheit: Objektivierbare nichtmotorische Symptome und Biomarker. *Nervenarzt.* 2013;84(8):918–26.
102. Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:188–95.
103. Apaydin H, Ahlskog E, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease Later developing Dementia and Loss of the Levodopa Response. *Ann Intern Med.* 2002;157(9).
104. Celebi O, Temucin CM, Blibor B, Saka E. Short Latency Afferent Inhibition in Parkinson's Disease Patients with Dementia. *Mov Disord.* 2012;27(8):1047–51.
105. Hall H, Reyes S, Landeck N, Bye C, Leanza G, Double K, et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain.* 2014;137(9):2493–508.
106. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004;61(12):1906–11.
107. Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease - A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol.* 1984;64(1):43–52.
108. Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman a H, Remler MP, Roos R a. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996;11(5):509–21.
109. Di Giulio I, St George RJ, Kalliolia E, Peters AL, Limousin P, Day BL. Maintaining balance against force perturbations: impaired mechanisms unresponsive to levodopa in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* [Internet]. 2016;jn.00996.2015. Available from: <http://jn.physiology.org/lookup/doi/10.1152/jn.00996.2015>
110. Mancini M, Rocchi L, Horak FB, Chiari L. Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability. *Clin Biomech.* 2008;23(4):450–8.
111. Taylor J-P, Rowan EN, Lett D, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. Poor attentional function predicts cognitive decline in patients with non-demented Parkinson's disease independent of motor phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1318–23.
112. Le Y, Gong W, Tiffany HL, Tumanov a, Nedospasov S, Shen W, et al. Amyloid (beta)42 activates a G-protein-coupled chemoattractant receptor, FPR-like-1. *J Neurosci.* 2001;21(2):RC123.
113. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One.* 2010;5(3):1–10.

114. De Strooper B. Proteases and Proteolysis in Alzheimer Disease: A Multifactorial View on the Disease Process. *Physiol Rev* [Internet]. 2010;90(2):465–94. Available from: <http://physrev.physiology.org/content/90/2/465.abstract>
115. Koldamova RP, Lefterov IM, Lefterova MI, Lazo JS. Apolipoprotein A-I directly interacts with amyloid precursor protein and inhibits A beta aggregation and toxicity. *Biochemistry*. 2001;40(12):3553–60.
116. Nalivaeva NN, Turner AJ. The amyloid precursor protein: A biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Lett* [Internet]. Federation of European Biochemical Societies; 2013;587(13):2046–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2013.05.010>
117. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease at 25 years. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2016;8(6):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27025652>
118. Blancas-Mejia L, Ramirez-Alvaro M. Systemic Amyloidoses. 2014;(507):745–74.
119. Eisenberg D, Jucker M. The amyloid state of proteins in human diseases. 2010;48(Suppl 2):1–6.
120. Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, Donald J, Vedders L, Peterson LK, et al. Parkinson’s disease with dementia: Comparing patients with and without Alzheimer Pathology. 2010;23(3):295–7.
121. Jellinger K a., Attems J. Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2008;115(4):427–36.
122. Irwin DJ, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Parkinson’s disease dementia: Convergence of alpha -synuclein, tau and amyloid-beta Pathologies. *Nat rev Neurosci*. 2013;100(2):626–36.
123. Galvin, JE., Pollack, J., Morris J. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*. 2006;67:1605–11.
124. Gomperts SN. Imaging the role of amyloid in PD dementia and dementia with Lewy bodies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(8).
125. Kotzbauer P, Cairns N, Campbell MC. Pathologic Accumulation of  $\alpha$ -Synuclein and A $\beta$  in Parkinson Disease Patients With Dementia. 2013;69(10):1326–31.
126. Compta Y, Parkkinen L, Sullivan SSO, Vandrovcova J. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson’s disease dementia : which is more important ? 2014;134(0 5):1493–505.
127. Shah N, Frey K a., L.T.M Müller M, Petrou M, Kotagal V, Koeppe R a., et al. Striatal and Cortical beta-Amyloidopathy and Cognition in Parkinson’s Disease. *Mov Disord*. 2015;31(1):111–7.
128. Kalaitzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RKB. Striatal beta-amyloid deposition in Parkinson disease with dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67(2):155–61.
129. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, et al. Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid  $\beta$ -Amyloid 42. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014;71(10):1282. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2014.1358>
130. Dibilio V, Stummer C, Drenthen L, Bloem BR, Nonnekes J, Weerdesteyn V. Secondary task performance during challenging walking tasks and freezing episodes in Parkinson’s disease. *J Neural Transm* [Internet]. Springer Vienna; 2016; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-016-1516-7>
131. Pal G, O’Keefe J, Robertson-Dick E, Bernard B, Anderson S, Hall D, et al. Global cognitive function and processing speed are associated with gait and balance dysfunction in Parkinson’s disease. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation; 2016;13(1):94. Available from: <http://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12984-016-0205-y>
132. Amar K, Stack E, Fitton C, Ashburn a., Roberts HC. Fall frequency, predicting falls and participating in falls research: Similarities among people with Parkinson’s disease with and without cognitive impairment. *Park Relat Disord* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;21(1):55–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.001>

133. Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: The impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord*. 2010;25(15):2563–70.
134. Mollenhauer B, Bibl M, Wiltfang J, Steinacker P, Ciesielczyk B, Neubert K, et al. Total tau protein, phosphorylated tau (181p) protein, beta-amyloid(1-42), and beta-amyloid(1-40) in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2006;44(2):192–5. Available from: <Go to ISI>://WOS:000235777200012
135. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of  $\beta$ -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2012;69(1):98–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22213792>
136. Post B, Merkus MP, de Bie RM a, de Haan RJ, Speelman JD. Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination: Are ratings of nurses, residents in neurology, and movement disorders specialists interchangeable? *Mov Disord*. 2005;20(12):1577–84.
137. Maetzler W, Domingos J, Srulijes K, Ferreira JJ, Bloem BR. Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(12):1628–37.
138. Hobert M a., Maetzler W, Aminian K, Chiari L. Technical and clinical view on ambulatory assessment in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(3):139–47.
139. Cancela J, Pastorino M, Arredondo MT, Nikita KS, Villagra F, Pastor M a. Feasibility Study of a Wearable System Based on a Wireless Body Area Network for Gait Assessment in Parkinson's Disease Patients. *Sensors* [Internet]. 2014;14(3):4618–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608005>
140. Fisher JM, Hammerla NY, Rochester L, Andras P, Walker RW. Body-Worn Sensors in Parkinson's Disease: Evaluating Their Acceptability to Patients. *Telemed e-Health* [Internet]. 2015;22(1):150717121943005. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/tmj.2015.0026>
141. Ferreira JJ, Godinho C, Santos AT, Domingos J, Abreu D, Lobo R, et al. Quantitative home-based assessment of Parkinson's symptoms: The SENSE-PARK feasibility and usability study. *BMC Neurol* [Internet]. *BMC Neurology*; 2015;15:89. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1186/s12883-015-0343-z/fulltext.html>
142. Zijlstra W, Aminian K. Mobility assessment in older people: New possibilities and challenges. *Eur J Ageing*. 2007;4(1):3–12.
143. Schaeffer E, Maetzler W, Liepelt-Scarfone I, Sass C, Reilmann R, Berg D. Quantitative motor assessment of dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm* [Internet]. 2015; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-015-1383-7>
144. Hossen A, Muthuraman M, Al-Hakim Z, Raethjen J, Deuschl G, Heute U. Discrimination of Parkinsonian tremor from essential tremor using statistical signal characterization of the spectrum of accelerometer signal. *Biomed Mater Eng*. 2013;23(6):513–31.
145. King L a, Mancini M, Priest K, Salarian A, Rodrigues-de-Paula F, Horak F. Do clinical scales of balance reflect turning abnormalities in people with Parkinson's disease? *J Neurol Phys Ther* [Internet]. 2012;36(1):25–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3290336&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
146. Dewey DC, Miocinovic S, Bernstein I, Khemani P, Query R, Chitnis S, et al. Automated gait and balance parameters diagnose and correlate with severity in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2014;345(1):131–8.
147. Zampieri C, Salarian A, Carlson-kuhta P, Aminian K, John G, Horak FB. The instrumented Timed Up and Go test: Potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. 2010;81(2):171–6.

148. Van Lummel RC, Walgaard S, Hobert M a., Maetzler W, Van Dieën JH, Galindo-Garre F, et al. Intra-rater, inter-rater and test-retest reliability of an instrumented timed up and Go (iTUG) test in patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2016;11(3):1–11.
149. Heldman DA, Espay AJ, Yende-zuma N, Gengiah TN. Clinician Versus Machine: Reliability and Responsiveness of Motor Endpoints in Parkinson's Disease. 2015;19(2):161–9.
150. Haertner L, Elshehabi M, Zaunbrecher L, Pham MH, Maetzler C, van Uem JMT, et al. Effect of fear of falling on turning performance in Parkinson's disease in the lab and at home. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(MAR):1–8.
151. Toosizadeh N, Mohler J, Lei H, Parvaneh S, Sherman S, Najafi B. Motor performance assessment in Parkinson's disease: Association between objective in-clinic, objective in-home, and subjective/semi-objective measures. *PLoS One*. 2015;10(4):1–15.
152. Popovic MB, Djuric-Jovicic M, Radovanovic S, Petrovic I, Kostic V. A simple method to assess freezing of gait in Parkinson's disease patients. *Brazilian J Med Biol Res*. 2010;43(9):883–9.
153. Van Lummel RC, Walgaard S, Pijnappels M, Elders PJM, Garcia-Aymerich J, Van Dieën JH, et al. Physical performance and physical activity in older adults: Associated but separate domains of physical function in old age. *PLoS One*. 2015;10(12):1–16.
154. Giannouli E, Bock O, Mellone S, Zijlstra W. Mobility in old age: Capacity is not performance. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
155. Weiss A, Sharifi S, Plotnik M, van Vugt JPP, Giladi N, Hausdorff JM. Toward Automated, At-Home Assessment of Mobility Among Patients With Parkinson Disease, Using a Body-Worn Accelerometer. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(9):810–8.
156. Patel S, Chen BR, Buckley T, Rednic R, McClure D, Tarsy D, et al. Home monitoring of patients with Parkinson's disease via wearable technology and a web-based application. 2010 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBC'10. 2010;(July):4411–4.
157. Zampieri C, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB. Assessing mobility at home in people with early Parkinson's disease using an instrumented Timed Up and Go test. *Park Relat Disord*. 2011;17(4):277–80.
158. Bergmann JHM, McGregor a. H. Body-worn sensor design: What do patients and clinicians want? *Ann Biomed Eng*. 2011;39(9):2299–312.
159. Van Uem JMT, Maier KS, Hucker S, Scheck O, Hobert M a, Santos AT, et al. Twelve-Week Sensor Assessment in Parkinson's Disease: Impact on Quality of Life. *Mov Disord*. 2016;00(00):under revision.
160. Mancini M, El-Gohary M, Pearson S, McNames J, Schlueter H, Nutt JG, et al. Continuous Monitoring of Turning in Parkinson's disease: Rehabilitation Potential. 2015;8(12):1699–712.
161. Patel S, Chen B, Mancinelli C, Paganoni S, Shih L, Welsh M, et al. Longitudinal monitoring of patients with Parkinson's disease via wearable sensor technology in the home setting. 2011 Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;(July):1552–5.
162. Glaister BC, Bernatz GC, Klute GK, Orendurff MS. Video task analysis of turning during activities of daily living. *Gait Posture*. 2007;25(2):289–94.
163. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689–707.
164. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, et al. Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid beta-Amyloid 42: A cross - validation Study Against Amyloid Positron Emission Tomography. 2014.
165. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129–70.
166. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset , progression , and mortality. *Neurology*. 1967;17(May).

167. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
168. Moms JC, Heyman a., Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part 1. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1989;39(9):1159–65.
169. Fillenbaum GG, Belle G Van, Morris JC, Richard C, Mirra SS, Davis PC, et al. CERAD. The first 20 years. *2010;4(2):96–109.*
170. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary Clinical Validity. *J Clin Exp Neuropsychol (Neuropsychology, Dev Cogn Sect A)* [Internet]. 1998;20(3):310–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/jcen.20.3.310.823>
171. Aster M, Neubauer A, Horn R. Wechsler Intelligenztest für Erwachsene WIE. Deutschsprachige Bearbeitung und Adaption des WAIS-III von David Wechsler. Frankfurt/Main, Ger Harcourt Test Serv. 2006;2006.
172. Sturm W, Willems K, Horn W. Leistungsprüfungssystem für 50-90jährige (LPS 50+). Göttingen Hogrefe, Verlag für Psychol. 1993;1993.
173. Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL, Heald a, Levy R, Philpot M, et al. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain* [Internet]. 1988;(3):695–718. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3382917>
174. Jurica PJ, Leitten CL, S. Dementia Rating Scale-2 (DRS-2). *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2004;19(1):145–7. Available from: <https://academic.oup.com/acn/article-lookup/doi/10.1016/j.acn.2003.07.003>
175. Mattis S. Dementia Rating Scale Professional Manual. *Psychol Assess Resour.* 1988;1988.
176. Mattis S. Mental Status Examination for Organic Mental Syndrome in the Elderly Patients. 1976;77–121.
177. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment , MoCA : A Brief Screening. *J Am Geriatr Soc.* 2005;695–9.
178. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. ' Sniffin ' Sticks ' : Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification , Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses.* 1997;39–52.
179. Herman T, Giladi N, Hausdorff JM. Properties of the "Timed Up and Go" test: More than meets the eye. *Gerontology.* 2011;57(3):203–10.
180. Mancini M, King L, Salarian A, Holmstrom L, McNames J, Horak FB. Mobility Lab to Assess Balance and Gait with Synchronized Body-worn Sensors. *J Bioeng Biomed Sci* [Internet]. 2011;Suppl 1:007. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4062543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
181. Pham MH, Elshehabi M, Haertner L, Heger T, Hobert M a., Faber GS, et al. Algorithm for turning detection and analysis validated under home-like conditions in patients with Parkinson's disease and older adults using a 6 degree-of-freedom inertial measurement unit at the lower back. *Front Neurol.* 2017;8(APR):1–8.
182. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4).
183. Hammerla NY, Fisher JM, Andras P, Rochester L, Walker R, Plötz T. PD Disease State Assessment in Naturalistic Environments using Deep Learning. *Conf Innov Appl Artif Intell.* 2015;1742–8.
184. Hansen C. Bedeutung der Mobilitätsmessung – Zukunftsmusik oder sinnvoll? 2018;13(2):34–6.

185. Bohnen NI, Frey K a., Studenski S, Kotagal V, Koeppe R a., Scott PJH, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology*. 2013;81(18):1611–6.
186. Stover KR, Campbell M a., Van Winssen CM, Brown RE. Analysis of motor function in 6-month-old male and female 3xTg-AD mice. *Behav Brain Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;281:16–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.046>
187. Morgan D, Munireddy S, Alamed J, DeLeon J, Diamond DM, Bickford P, et al. Apparent Behavioral Benefits of Tau Overexpression in P301L Tau Transgenic Mice. 2010;3(1):1–19.
188. Marshall G a., Olson LE, Frey MT, Maye J, Becker JA, Rentz DM, et al. Instrumental activities of daily living impairment is associated with increased amyloid burden. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(6):443–50.
189. Lilamand M, Cesari M, del Campo N, Cantet C, Soto M, Ousset P-J, et al. Brain Amyloid Deposition Is Associated With Lower Instrumental Activities of Daily Living Abilities in Older Adults. Results From the MAPT Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2016;71(3):391–7. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/glv155>
190. Van Uem JMT, Cerff B, Kampmeyer M, Prinzen J, Zuidema M, Hobert M a., et al. The association between objectively measured physical activity, depression, cognition, and health-related quality of life in Parkinson’s disease. *Park Relat Disord*. 2018;48:74–81.
191. Van Uem JMT, Marinus J, Canning C, van Lummel R, Dodel R, Liepelt-Scarfone I, et al. Health-Related Quality of Life in patients with Parkinson’s disease-A systematic review based on the ICF model. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;61:26–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.014>
192. Rocchi L, Chiari L, Horak FB. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(3):267–74.
193. Hasmann SE, Berg D, Hobert M a., Weiss D, Lindemann U, Streffer J, et al. Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson’s disease from controls. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(OCT):1–7.

## 9 Erklärung zum Eigenanteil

Die hier verwendeten Daten wurden von der Promovendin als Studienassistentin im Rahmen der ABC-PD Studie erhoben. Dies beinhaltete die innerklinische Bewegungsmessung anhand des TREND-Protokolls bei 43 Probanden. Des Weiteren war die Promovendin für die Einführung in das Sensorsystem und Betreuung für die 40 Probanden zuständig, sowie die anschließende Abholung der Sensoren im Rahmen der im häuslichen Umfeld durchgeführten Bewegungsmessung.

Beim Motor-Assessments wurden neben den hier verwendeten Daten im Rahmen des Messprotokolls weitere Daten erhoben: So wurde auch der *instrumented Stand-and-Walk-Test (iSAW)* erhoben. Dieser ähnelt dem *iTUG*. Der einzige Unterschied ist der Start aus dem Stehen. Anschließend wurde mit dem *instrumented Test of postural sway (iSWAY)* das Gleichgewicht geprüft, indem die Probanden in Schrittstellung für 30 Sekunden auf einer Schaumstoffmatte das Gleichgewicht halten mussten, jeweils mit offenen und geschlossenen Augen. Daran schloss sich eine Übung mit vier Teilen an. Die Probanden wurden gebeten für jeweils eine Minute in normalem oder schnellem Gehtempo zu gehen und parallel zu schnellem Gehen *dual tasking* auszuführen (Kreuze in Kästchen setzen und sieben von einer dreistelligen Zahl subtrahieren). Danach standen die Probanden fünfmal von einem Stuhl auf und setzten sich wieder (*5-Chair-Rise-Test*). Darauf folgte ein modifizierter *iTUG* mit nur 3 m Gehstrecke und eigener Entscheidung über die Drehrichtung. Bei der *funktionellen Reichweite* (193) lehnten sich die Probanden aus dem aufrechten Stand, im rechten Winkel zu einer Wand stehend, so weit wie möglich nach vorne und mussten die Position für 15 Sekunden halten. Dabei wurde die Differenz der Handpositionen zur Ausgangsposition gemessen. Das Motor-Assessment wurde erneut mit dem „5-Chair-Rise“ abgeschlossen. Im Anschluss daran wurde die Handkraft erfasst und Frailty und Sturzereignisse erfragt.

Für die Algorithmus-Entwicklung war vorrangig Minh Pham (Hertie Institut Universität Tübingen, DZNE Tübingen, jetzt Universitätsklinik Kiel), Morad Elshehabi (Hertie Institut Universität Tübingen, DZNE Tübingen, jetzt Universitätsklinik Kiel) und Linda Härtner (Hertie Institut Universität Tübingen, DZNE Tübingen) zuständig. Linda Härtner führte die Validierung des Algorithmus im Rahmen ihrer Dissertation durch. Aus dieser Zusammenarbeit ist eine Publikation mit der Promovendin als Co-Autorin entstanden (*Effect of Fear of Falling on Turning Performance in Parkinson's Disease in*

*the Lab and at Home*; Linda Haertner, Morad Elshehabi, Laura Zaunbrecher, Minh H. Pham, Corina Maetzler, Janet M.T. van Uem, Markus A. Hobert, Svenja Hucker, Susanne Nussbaum, Daniela Berg, Inga Liepelt-Scarfone, Walter Maetzler; *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018, Volume 10, Seiten 1-8).

Die Auswertung der Bewegungsdaten der Sensoren wurde von Hoang Minh Pham durchgeführt. Die anschließende statistische Auswertung wurde von der Promovendin durchgeführt. Unter Supervision von Prof. Dr. Maetzler (Universitätsklinik Tübingen, DZNE, jetzt Universitätsklinik Kiel) erfolgte die Erstellung der Arbeitshypothese, sowie die Interpretation der Daten durch die Promovendin. Die Literaturrecherche erfolgte in Eigenarbeit.

Die Promovendin versichert, das hier vorliegende Manuskript in Eigenarbeit verfasst und keine anderen Quellen als die hier angegebenen verwendet zu haben.

---

Ort, Datum

---

Svenja Hucker (Promovendin)

## **10 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Walter Maetzler danken, der mir diese Arbeit ermöglicht hat. Ich konnte bei Dir sehr viel lernen! Vielen Dank, Walter, für deine Unterstützung und dass du mir die Möglichkeit gegeben hast!!

Außerdem vielen Dank an Janet van Uem, die als meine direkte Betreuerin stets ein offenes Ohr hatte und mir ebenfalls mit Rat und Tat zur Seite stand, Danke auch Dir, Janet! Ein weiteres Dankeschön gilt auch Linda Härtner und Morad Elshehabi – vielen Dank für die hervorragende Zusammenarbeit.

Und auch ein ganz großes Danke an die gesamte Arbeitsgruppe und Studien-Gruppe ABC-PD, die mich so herzlich aufgenommen haben, mir viele Einblicke in die klinische Forschung ermöglicht haben und mit wertvollen Tipps sehr viel geholfen haben! Vielen Dank Susanne, Tanja, Corina, Inga, Sara, Markus, Morad und Minh!

Und nicht zu vergessen meine Eltern, mein Freund und meine Freunde, die aufmerksam Korrektur gelesen haben und mich immer wieder motiviert haben!

Danke!