

**Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen**

**Transferbewegungen als Prodromalmarker der
Parkinsonerkrankung**

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

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

vorgelegt von

Rieger, David Georg

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler

2. Berichterstatter: Professor Dr. I. Krauß

Tag der Disputation: 02.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS).....	2
1.1.1. Definition, Pathophysiologie und Ätiologie.....	2
1.1.2. Klinik - Leitsymptome des IPS.....	3
1.1.2.1. Bradykinese.....	4
1.1.2.2. Rigor.....	4
1.1.2.3. Tremor.....	5
1.1.3. Mobilität und Transferbewegungen	5
1.1.3.1. Mobilitätseinschränkungen bei Parkinsonpatienten	5
1.1.3.2. Ausgewählte Transferbewegungen - Sit-to-Stand/Turn-to-Sit.....	7
1.1.3.2.1. Sit-to-Stand (STS).....	7
1.1.3.2.2. Turn-to-Sit (TTS).....	10
1.1.4. Risiko- und Prodromalmarker des IPS	11
1.1.4.1. Risikomarker	12
1.1.4.2. Prodromalmarker.....	13
1.1.4.2.1. Nicht-motorische Prodromalmarker.....	13
Hyposmie	13
Rapid-Eye-Movement Schlafverhaltensstörungen (RBD).....	14
Depression	14
1.1.4.2.2. Motorische Prodromalmarker	15
1.2. Bewertungsskalen und Messinstrumente	18
1.2.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS).....	18
1.2.2. Quantitative Erfassung von Bewegungsabläufen	19
1.2.2.1. instrumented Timed up and Go Test (iTUG).....	19

1.2.2.2. Tragbare Sensorsysteme	20
1.3. Fragestellung.....	22
2. Methoden	23
2.1. Definition der untersuchten Kohorten	23
2.1.1. Parkinsonkohorte	23
2.1.2. Kontrollkohorte.....	23
2.1.3. Risikokohorte	23
2.1.4. Erster Auswertungsschritt	24
2.1.5. Zweiter Auswertungsschritt	24
2.2. Beurteilungsskalen	24
2.2.1. Hyposmie: Sniffin' Sticks Test.....	25
2.2.2. RBD: REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire	25
2.2.3. Depression: ICD-10, DSM-IV, lifetime depression.....	26
2.3. Studiendesign.....	27
2.3.1. Die COEN-Studie.....	27
2.3.1.1. Probandenrekrutierung und Zusammensetzung der Stichprobe	27
2.3.1.2. Durchführung.....	27
2.3.2. Die TREND-Studie.....	28
2.3.2.1. Probandenrekrutierung und Zusammensetzung der Stichprobe	28
2.3.2.2. Durchführung.....	29
2.3.2.2.1. Bewegungsanalyse.....	30
2.4. Sensorfunktion - Mobility Lab	34
2.5. Statistische Auswertung.....	35
2.5.1. Demographische und klinische Daten	35
2.5.2. Analyse der Bewegungsparameter	36
3. Ergebnisse	37
3.1. Demographische und klinische Daten	37
3.1.1. Vergleich der Parkinson- und der Kontrollkohorte	37

3.1.2. Vergleich der Niedrig- und der Hochrisiko-Kohorte	38
3.2. Vergleich ausgewählter Bewegungsparameter zwischen Parkinsonpatienten und einer alters- und geschlechts-gematchten Kontrollkohorte	39
3.3. Untersuchung ausgewählter Bewegungsparameter sowie des MDS- UPDRS-III in Risikopopulationen für die Parkinsonerkrankung im 2- Jahresverlauf	40
3.3.1. Baseline-Untersuchung	40
3.3.2. Follow-up-Untersuchung	41
3.3.3. Differenz zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung.....	41
3.4. Untersuchung des Einflusses von klinischen und demographischen Parametern auf die ausgewählten Bewegungsparameter	43
3.4.1. Einfluss nicht-motorischer Prodromalmarker	43
3.4.2. Einfluss des Zeitpunkts der Diagnosestellung	44
3.4.3. Einfluss des Geschlechts der Probanden.....	45
4. Diskussion	47
4.1. Vergleich ausgewählter Bewegungsparameter zwischen Parkinsonpatienten und einer Kontrollkohorte.....	48
4.2. Untersuchung ausgewählter Bewegungsparameter sowie des MDS- UPDRS-III in Risikopopulationen für die Parkinsonerkrankung im 2- Jahresverlauf	52
4.3. Untersuchung des Einflusses von demographischen und klinischen Parametern auf die ausgewählten Bewegungsparameter	55
4.4. Limitationen	58
4.5. Ausblick	60
5. Zusammenfassung.....	61
6. Literaturverzeichnis	63
7. Erklärung zum Eigenanteil	83
8. Danksagung.....	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Ablaufs der STS-Bewegung. (aus Schenkman et al. 1990)	8
Abbildung 2: Darstellung der verschiedenen Phasen des IPS. (aus Heinzl et al. 2016)	11
Abbildung 3: Schematische Darstellung des instrumented Timed up and Go Tests. (adaptiert nach Salarian et al. 2010).....	32
Abbildung 4: Bestandteile des Mobility Lab® Sensorsystems von APDM. (aus Laurie King et al. 2013)	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1A: Demographische und klinische Daten – IPS vs. Kontrollen.....	38
Tabelle 1B: Demographische und klinische Daten – NK vs. HK.....	38
Tabelle 2: IPS vs. Kontrollen	39
Tabelle 3A: Baseline-Untersuchung – NK vs. HK.....	40
Tabelle 3B: Follow-up-Untersuchung – NK vs. HK.....	41
Tabelle 4: Untersuchung im 2-Jahresverlauf – NK vs. HK.....	42
Tabelle 5: Untersuchung in Abhängigkeit von Prodromalmarkern.....	44
Tabelle 6: Untersuchung in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt	44
Tabelle 7: Untersuchung in Abhängigkeit vom Geschlecht	46

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activity of Daily Living
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
COMPASS 31	Composite Autonomic Symptom Score
EQ-5D	EuroQol-5D - Gesundheitsfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität
FoG	Freezing of Gait
GDS	Geriatric Depression Scale
HK	Hochrisiko-Kohorte
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICD-10	International Classification of Disease 10th Edition
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
i.e.	id est
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
iTUG	instrumented Timed up and Go Test
MDI	Major Depression Inventory
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MPS	Mild Parkinsonian Signs

NK	Niedrigrisiko-Kohorte
PM	Prodromalmarker
PRIPS	Prospective validation of risk markers for Parkinson's disease
RBD	Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder / Rapid Eye Movement-Schlafverhaltensstörung
RBD-SQ	Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid Eye Movement
RM	Risikomarker
SCOPA-AUT	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic Questionnaire
SF-12	12-Item Short Form Health Survey
SMI	Subjective Memory Impairment / Subjektive Gedächtnisstörungen
SN+	Hyperechogenität der Substantia Nigra
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
STS	Sit-to-Stand
TCS	Transcranial Ultrasound
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
TTS	Turn-to-Sit
u.a.	unter anderem
UKBBS	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
v.a.	vor allem
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen des älteren Menschen (Von Campenhausen et al. 2005; Elbaz et al. 2016). In Deutschland sind etwa 250 000 bis 300 000 der über 50-Jährigen betroffen (Nerius, Fink & Doblhammer 2016), wobei Männer häufiger als Frauen erkranken (Elbaz et al. 2002). Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu und weist insbesondere bei älteren Männern (>70 Jahre) eine steigende Tendenz auf (De Lau et al. 2004; Pringsheim et al. 2014; Savica et al. 2016; Wong, Gilmour & Ramage-Morin 2014). Außerdem geht das IPS mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate einher (Macleod, Taylor & Counsell 2014). Die reduzierte Lebenserwartung ist vor allem (v.a.) auf kognitive und motorische Beeinträchtigungen, sowie psychotische Begleitsymptome zurückzuführen (De Lau et al. 2014). Die Lebensqualität ist insbesondere in den Bereichen der körperlichen und sozialen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (Schrag, Jahanshahi & Quinn 2000).

Durch die zunehmende Überalterung der Bevölkerung in Industriestaaten gewinnt das IPS immer mehr an Bedeutung und rückt stärker in den Fokus der Wissenschaft. Ein aktueller Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf den motorischen und nicht-motorischen Frühzeichen der Erkrankung, um die Früherkennung zu verbessern und damit vorzeitig neuroprotektive Therapieinterventionen zu ermöglichen (Berg et al. 2015; Postuma & Berg 2016).

In der vorliegenden Arbeit werden ausgewählte Transferbewegungen bei Risikopersonen für das IPS ausgewertet und hinsichtlich ihres Potentials als Frühmarker untersucht. Zentraler Ausgangspunkt ist die Definition von älteren Personen, die sich aufgrund ihrer Dynamik in den Transferbewegungen „Aufstehen“ und „Hinsetzen“ über einen zweijährigen Verlauf sehr wahrscheinlich in einer prodromalen motorischen Phase eines IPS befinden („Pro-Parkinson-Gruppe“). Einleitend wird die aktuelle Studienlage des IPS, insbesondere zu den Risiko- und Prodromalmarkern, aufgezeigt sowie auf die

Möglichkeiten der quantitativen Erfassung von Bewegungsabläufen und die hierzu verwendeten Sensorsysteme eingegangen. Im Anschluss wird die zentrale Fragestellung entwickelt und das Studiendesign der zugrundeliegenden Studien sowie die darin verwendeten Untersuchungsmethoden und Rating-Skalen beschrieben. Zuletzt werden die Ergebnisse diskutiert, interpretiert und in den Kontext des aktuellen Forschungsstandes eingeordnet.

1.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

1.1.1. Definition, Pathophysiologie und Ätiologie

Das IPS ist eine 1817 von James Parkinson („Essay on the Shaking Palsy“) erstmalig beschriebene neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der insbesondere die Basalganglien betroffen sind (Elbaz et al. 2016). Der Untergang von Dopamin-produzierenden Neuronen in der Substantia nigra pars compacta wird als Ursache der klassischen motorischen Leitsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor beschrieben (Magrinelli et al. 2016; Poewe et al. 2017). Zusätzlich können nicht-motorische Begleitsymptome wie Depression, Hyposmie, Rapid Eye Movement (REM) - Schlafverhaltensstörungen (RBD) und Autonome Dysfunktionen auftreten. Sie werden durch den Mangel an verschiedenen Neurotransmittern (Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin) sowie der diffusen, multilokulären Ablagerung von α -Synuclein enthaltenen Lewy-Körpern erklärt (Chaudhuri & Schapira 2009; Dickson 2017; Fernandez 2015; Wolters & Braak 2006). Aufgrund des häufig frühzeitigen Auftretens, i.e. während der Prodromalphase, spielen diese Symptome eine wichtige Rolle in der IPS-Früherkennung (Berg 2012; D Berg et al. 2013).

Trotz intensiver Forschung und einhergehendem stetigen Wissenszuwachs über das IPS, ist die Ätiologie weitgehend unbekannt. Die Kombination mehrerer Faktoren wird als Ursache der Erkrankung vermutet, insbesondere genetische Faktoren und Umweltfaktoren sind von zentraler Bedeutung

(Corrigan et al. 1998; Kalia & Lang 2015; Schapira & Jenner 2011). Außerdem tragen metabolische, immunologische sowie inflammatorische Prozesse zur Krankheitsentstehung bei, indem sie zum Untergang dopaminerger Neurone führen (Meles et al. 2017; De Virgilio et al. 2016).

Das IPS kann nach den Kriterien der *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) anhand des Krankheitsverlaufs in drei verschiedene Stadien eingeteilt werden. Im ersten, „präklinischen“ Stadium treten bereits pathologische neurodegenerative Veränderungen im ZNS auf, allerdings sind noch keine sicheren Krankheitszeichen oder Symptome erkennbar. Anschließend folgt das „prodromale“ Stadium, welches durch das Vorkommen von motorischen und nicht-motorischen Frühzeichen charakterisiert wird. Diese erlauben allerdings noch keine eindeutige Diagnosestellung. Erst im dritten, „klinischen“ Stadium zeigen die betroffenen Personen erstmals die notwendige Kombination aus den motorischen Kardinalsymptomen Bradykinese (muss zwingend vorhanden sein), Rigor und Tremor, mit deren Hilfe das IPS diagnostiziert werden kann. (Berg et al. 2014, 2015; Stern, Lang & Poewe 2012)

1.1.2. Klinik - Leitsymptome des IPS

Die klinische Diagnose des IPS erfolgt primär anhand der motorischen Kardinalsymptome (Fernandez 2015), die bei einer Verminderung der striatalen Dopamin-Konzentration um mindestens 70-80% (entspricht dem Verlust von 50% der dopaminerger Neurone im Corpus Striatum) auftreten (Rodriguez-Oroz et al. 2009; Stoessl 2007). Als Ursache der Symptome werden unter anderem (u.a.) metabolische Veränderungen im motorischen Cortex diskutiert (Lindenbach & Bishop 2013). Nach den Kriterien der *UK Parkinson's Disease Brain Bank (UKBBS)* ist das IPS durch das gleichzeitige Vorliegen von *Bradykinese* und mindestens einem der weiteren Leitsymptome *Rigor*, *Tremor* bzw. *posturale Instabilität* charakterisiert (Hughes et al. 1992). Die Diagnosekriterien des IPS werden durch die MDS regelmäßig überarbeitet und aktualisiert. In den neuen MDS-Kriterien ist die *posturale Instabilität* nicht mehr als Leitsymptom aufgeführt, da sie sich häufig erst im Spätstadium manifestiert

und ebenfalls bei atypischen Parkinsonsyndromen auftreten kann (Köllensperger et al. 2008; Postuma, Berg, et al. 2015). Nach den aktuellen Leitlinien erfolgt die klinische Diagnose des IPS daher ausschließlich anhand der motorischen Leitsymptome *Bradykinese*, *Rigor* und *Tremor* (Zach et al. 2017).

1.1.2.1. Bradykinese

Bradykinese beschreibt die Verlangsamung willkürlicher Bewegungsabläufe, die sich sowohl in der Bewegungsinitiierung als auch Bewegungsausführung manifestiert (Berardelli 2001; Motility 1925). Sie bedingt u.a. das charakteristische Gangbild des IPS und kann anhand der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) (s. Kapitel 1.2.3.) klassifiziert werden (Postuma, Berg, et al. 2015). Die Testung erfolgt mittels repetitiver Bewegungen, wie beispielsweise (bspw.) Drehbewegungen des Unterarms (Pronation/Supination) oder das Aufeinandertippen von Fingern. Faktoren, die die Ausprägung der Bradykinese verstärken, sind einerseits zusätzliche Symptome wie Muskelschwäche, Tremor oder Rigor und andererseits die gleichzeitige Ausführung einer weiteren Tätigkeit („Dual Tasking“) (Berardelli 2001; Hobert et al. 2011).

1.1.2.2. Rigor

Rigor bezeichnet einen Zustand, bei dem die passive Beweglichkeit aufgrund eines gesteigerten Muskeltonus der Skelettmuskulatur reduziert ist (Rodriguez-Oroz et al. 2009). Bei der klinischen Untersuchung werden die Extremitäten durchbewegt, um die Beweglichkeit der Gelenke zu testen (Fernandez 2015). IPS-Patienten weisen dabei häufig ein stufenweises Nachgeben der bewegten Gliedmaße auf, welches als Zahnradphänomen bezeichnet wird (Rodriguez-Oroz et al. 2009). Sowohl Flexoren als auch Extensoren sind betroffen, wobei der muskuläre Widerstand bei langsamen Bewegungen stärker ausgeprägt ist (Andrews, Burke & Lance 1972). Pathophysiologisch wird eine Funktionsstörung der inhibitorischen Interneurone des Rückenmarks als eine mögliche Ursache vermutet (Delwaide, Pepin & De Noordhout 1991).

1.1.2.3. Tremor

Als Tremor werden unwillkürliche, rhythmische Kontraktionen der Muskulatur bezeichnet (Deuschl, Bain & Brin 1998). Verschiedene Tremorformen können anhand ihrer Ätiologie, Pathophysiologie und klinischen Erscheinungsformen eingeteilt werden (Crawford & Zimmerman 2011). Die häufigste bei IPS-Patienten vorkommende Tremorform ist der Ruhetremor (Hallett 2014), auch klassischer Parkinson-Tremor genannt. Er tritt in Ruhe mit einer Frequenz von 4-6 Hz auf und manifestiert sich v.a. an den distalen Extremitäten (Hallett 2014; Postuma, Berg, et al. 2015; Rodriguez-Oroz et al. 2009). Zusätzliche motorische und kognitive Reize bzw. Aufgaben bewirken eine Verstärkung des Tremors (Deuschl, Bain & Brin 1998). Im Gegensatz zu den Leitsymptomen Bradykinese und Rigor, wird die Tremorsymptomatik weniger auf den Mangel an Dopamin zurückgeführt, sondern vielmehr mit einer Dysfunktion von Basalganglien und Kleinhirn assoziiert (Hallett 2012).

1.1.3. Mobilität und Transferbewegungen

1.1.3.1. Mobilitätseinschränkungen bei Parkinsonpatienten

Das IPS geht mit motorischen und nicht-motorischen Symptomen einher. Erstere führen bei IPS-Patienten häufig zu Mobilitätseinschränkungen und Gangstörungen (Jankovic 2015). Mit zunehmender Krankheitsprogression entwickelt sich das charakteristische akinetisch-rigide Gangbild, welches durch ein verlangsamtes Gehtempo, verkürzte Schrittlänge, eine gebückte Körperhaltung sowie einen reduzierten Armschwung gekennzeichnet ist (Pirker & Katzenschlager 2017). Zusätzlich haben IPS-Patienten bei der Ausführung komplexerer Teilbewegungen wie der Wendebewegung deutlich erkennbare Schwierigkeiten. Die Bewegungsausführung ist hierbei erheblich verlangsamt und die Anzahl der Schritte nimmt signifikant zu, was zu einer verminderten Vorwärtsbewegung sowie einer erhöhten lateralen Instabilität führt (Yang et al. 2016). Dieses Phänomen kann bis zum *Freezing of Gait* (FoG) führen. Es tritt insbesondere bei der Ganginitiierung und während Wendebewegungen, aber auch bei räumlicher Enge (Engpässe, Hindernisse) sowie in

Belastungssituationen auf (Bloem et al. 2004; Okuma 2014). Das klinische Bild des FoG ist durch kurzzeitige Episoden mit vollständiger Bewegungsblockade oder kleinschrittigem, schlurfendem Gangbild ohne deutliche Vorwärtsbewegung charakterisiert (Nutt et al. 2011). Die Häufigkeit und Dauer der FoG-Episoden können mit Hilfe von dopaminergem Medikation bei einem Teil der Patienten reduziert werden (Schaafsma et al. 2003). Daher tritt FoG üblicherweise während der Off-Phasen des IPS mit verminderter Wirkung von Levodopa auf, allerdings kann es aufgrund der Entwicklung einer Medikamentenresistenz im Verlauf der Erkrankung auch zum Auftreten von FoG-Episoden während On-Phasen mit guter Levodopa-Wirkung kommen (Pirker & Katzenschlager 2017).

Ein weiteres bei IPS-Patienten häufig vorkommendes motorisches Defizit ist die Störung der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts aufgrund von verminderten posturalen Reflexen. Die posturale Instabilität ist eines der motorischen Hauptsymptome des IPS, welches sich oftmals erst im Spätstadium mit klinischer Relevanz manifestiert (Kim et al. 2013) und mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert ist (Crouse et al. 2016). Stürze treten häufig und bereits im frühen Krankheitsstadium des IPS auf (Bloem et al. 2001). Annähernd 70% der IPS-Patienten berichten von einem Sturzereignis pro Jahr, etwa 51% stürzen mindestens zweimal jährlich und werden daher in der Literatur auch als *recurrent fallers* bezeichnet (Wood et al. 2002). Neben den bereits genannten motorischen Defiziten können auch nicht-motorische Faktoren zu einer erhöhten Sturzneigung führen. Die Sturzrisikofaktoren werden abhängig von ihrer Ursache in intrinsische und extrinsische unterteilt. Intrinsische Risikofaktoren sind durch die Krankheit bedingt. Hierzu zählen bspw. in der Vergangenheit aufgetretene Sturzereignisse, übermäßige Sturzangst sowie ein mit Hilfe der Hoehn und Yahr Skala ermittelter hoher Schweregrad des IPS (Hoskovcová et al. 2015; Pickering et al. 2007). Als extrinsische Risikofaktoren werden umweltbedingte Faktoren aus der unmittelbaren Umgebung wie bspw. Hindernisse definiert (Bloem et al. 2001).

Ashburn und Kollegen haben mit Hilfe von Sturztagebüchern die Aktivitäten, während denen die Stürze passieren, erfragt und konnten zeigen, dass 21% der

IPS-Patienten bei Transferbewegungen wie Aufstehen von einem Stuhl oder Hinsetzen stürzen (Ashburn et al. 2008). Die Durchführung dieser Transferbewegungen ist eine wichtige Aktivität des täglichen Lebens, insbesondere für die Aufrechterhaltung der Selbstständigkeit (Inkster & Eng 2004; Zijlstra et al. 2012), jedoch ist sie bei IPS-Patienten häufig mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden (Brod, Mendelsohn & Roberts 1998). Daher werden diese Transferbewegungen in der vorliegenden Arbeit genauer auf deren potentiell Vorkommen bereits im Prodromalstadium untersucht.

1.1.3.2. Ausgewählte Transferbewegungen - Sit-to-Stand/Turn-to-Sit

Die Untersuchung der Transferbewegungen „Aufstehen“ (Sit-to-Stand (STS)) und „Hinsetzen“ (Turn-to-Sit (TTS)) ermöglicht ein besseres Verständnis der menschlichen Bewegungsabläufe sowie ihrer Verschlechterung bei Vorliegen eines IPS.

1.1.3.2.1. Sit-to-Stand (STS)

Schenkman und Kollegen haben die STS-Bewegung in 4 Phasen unterteilt (vgl. Abbildung 2). Die erste Phase (*flexion-momentum phase*) umfasst den ersten Teilabschnitt von der Bewegungsinitiierung bis kurz vor dem Anheben des Gesäßes von der Sitzfläche des Stuhls. Hierbei werden der Rumpf und das Becken nach vorne gebeugt, um den Oberkörper und infolgedessen den Körperschwerpunkt nach vorne zu verlagern. Die Position der unteren Extremitäten bleibt dabei unverändert. Die zweite Phase (*momentum-transfer Phase*) schließt sich unmittelbar an die erste Phase an und endet bei maximaler Dorsalextension des Sprunggelenks. Während dieser Phase wird der Körperschwerpunkt weiter nach vorne und oben verlagert. Anschließend folgt die dritte Phase (*extension phase*), in welcher die Extension der Hüfte und daraus resultierend die Aufrichtung des Körpers bis in den aufrechten Stand stattfindet. Die abschließende vierte Phase (*stabilization phase*) ist durch stabilisierende Bewegungen charakterisiert. (Schenkman et al. 1990)

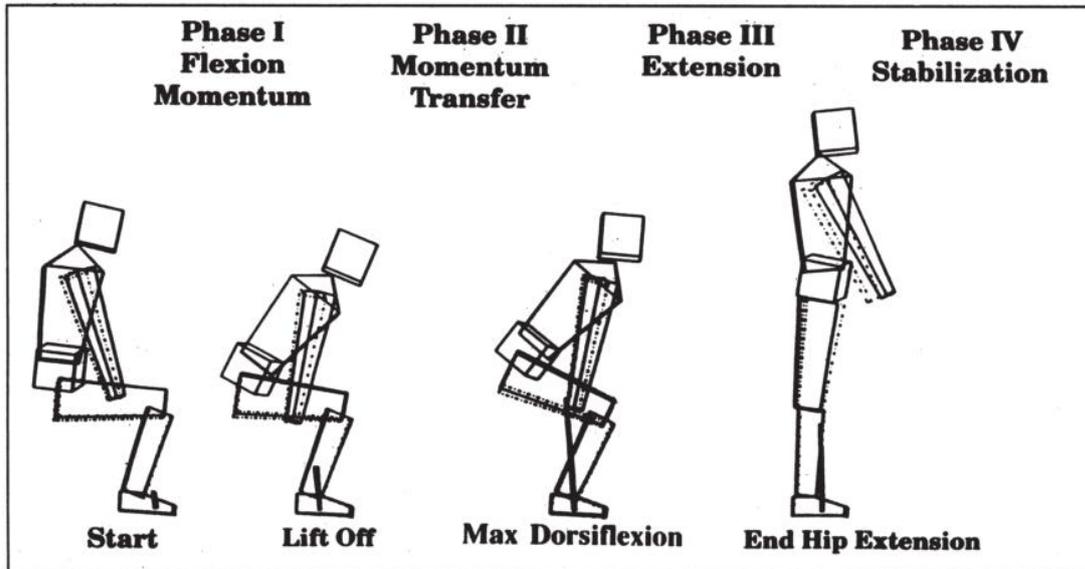


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Ablaufs der STS-Bewegung. (aus Schenkman et al. 1990)

Etwa 30-50% der IPS-Patienten haben Schwierigkeiten bei der STS-Bewegung (Munton et al. 1981). Dabei ist insbesondere die zweite Phase potenziell instabil und erfordert aufgrund der Verlagerung des Körperschwerpunkts von einer stabilen in eine weniger stabile Position eine adäquat ausgeprägte Oberschenkelmuskulatur. (Nikfekar et al. 2002). Die Dauer sowohl der einzelnen Phasen als auch der gesamten STS-Bewegung ist bei IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen signifikant verlängert, die größte zeitliche Differenz zeigt sich dabei in Phase II (Mak & Hui-Chan 2002).

In der ersten Phase der STS-Bewegung weisen IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen bei der Hüftbeugung ein um 40% verringertes Spitzendrehmoment auf (Mak et al. 2003). Dies ist möglicherweise auf eine gestörte Rekrutierung motorischer Einheiten, eine Muskelinsuffizienz der Hüftflexoren infolge der bei IPS-Patienten als Kardinalsymptom auftretenden Rigidität oder eine gesteigerte Ko-Aktivierung der antagonistischen Muskulatur zurückzuführen (Beckley et al. 1991; Dengler et al. 1986; Frank, Horak & Nutt 2000; Horak, Nutt & Nashner 1992). Um diese Abnahme des Spitzendrehmoments und die damit einhergehende zunehmende Instabilität zu kompensieren, zeigt der Rumpfwinkel bei IPS-Patienten während der Hüftbeugung eine Erhöhung der maximalen Winkelgeschwindigkeit, wodurch

ein verstärkter Vorwärtsimpuls des Rumpfes (signifikant erhöhte Geschwindigkeit der Vertikalbewegung) erzeugt wird (Nikfekar et al. 2002). Dies ermöglicht IPS-Patienten eine stärkere Flexion der Hüfte und konsekutiv eine Verlagerung des Körperschwerpunkts weiter nach vorne, womit sie einem möglichen Gleichgewichtsverlust nach hinten entgegenwirken und Schwung für die nachfolgende Phase der STS-Bewegung generieren können (Mak et al. 2003).

Die zweite Phase ist abhängig von einer adäquaten Quadrizepskraft, um mit ihr das Gesäß entgegen der Schwerkraft inklusive des Körpergewichts von der Sitzfläche des Stuhls anzuheben (Nikfekar et al. 2002). IPS-Patienten weisen hier einen Kraftverlust der unteren Extremität auf, am besten erklärt durch eine insuffizient ausgebildete Quadrizepsmuskulatur (Stevens-Lapsley, Kluger & Schenkman 2012), was zu Schwierigkeiten bei der Bewegungsausführung führt sowie eine erhöhte Anfälligkeit für Stürze nach hinten bedingt (Inkster et al. 2003; Nikfekar et al. 2002). An dieser Stelle ist erwähnenswert, dass nicht nur IPS-Patienten sondern auch Personen mit erhöhtem IPS-Risiko offenbar eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von (Prä-)Sarkopenie aufweisen (Drey et al. 2017). Daher zeigen IPS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen eine übermäßige Flexion des Rumpfes (*exaggerated flexion strategy*), um den Körperschwerpunkt vor die Füße zu verlagern (Bhatt et al. 2013; Hutchinson, Riley & Krebs 1994; Inkster & Eng 2004; Scarborough, McGibbon & Krebs 2007). Diese Bewegungsstrategie gibt den IPS-Patienten mehr Stabilität und Sicherheit, da hierdurch das sagittale Bewegungsmoment und somit das Risiko für Stürze nach hinten verringert und gleichzeitig die Dauer der instabilen zweiten Phase reduziert werden kann (Mancini et al. 2008; Nikfekar et al. 2002; Schultz, Alexander & Ashton-Miller 1992).

In der dritten Phase konnte bei IPS-Patienten eine erhöhte Geschwindigkeit bei der Vorwärtsbewegung des Rumpfes festgestellt werden, die kinetische Energie resultiert dabei hauptsächlich aus der erhöhten Winkelgeschwindigkeit sowie der übermäßigen Hüftflexion (Nikfekar et al. 2002). Die schnellere Vertikalbewegung ermöglicht es damit den IPS-Patienten die Schwäche ihrer

Oberschenkelmuskulatur, insbesondere der Extensoren, auszugleichen (Inkster et al. 2003).

Die kompensatorischen Bewegungsstrategien können allerdings während der vierten Phase zu Schwierigkeiten bei der Kontrolle der posturalen Stabilität führen und das Risiko für Stürze nach vorne erhöhen (van der Burg et al. 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass IPS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen eine signifikant verlangsamte Bewegungsausführung aufweisen (Mak & Hui-Chan 2005) und ihre motorischen Defizite im Wesentlichen mit Hilfe zweier Bewegungsstrategien kompensieren: einer erhöhten Winkelgeschwindigkeit in Phase I sowie einer übersteigerten Flexion des Rumpfes in Phase II (Bhatt et al. 2013; Inkster & Eng 2004; Nikfekar et al. 2002).

1.1.3.2.2. Turn-to-Sit (TTS)

Die TTS-Bewegung besteht aus den Teilbewegungen „Körperdrehung“ (*Turn*) und „Hinsetzen“ (*Sit*). Weiss und Kollegen konnten bei der Bewegungsanalyse von gesunden älteren Menschen (Durchschnittsalter 80 Jahre) mit Hilfe des Timed up and Go Tests (TUG) zwei unterschiedliche Bewegungsstrategien bei der TTS-Bewegung detektieren. Etwa 80% der Probanden beginnen mit dem Hinsetzen erst nachdem die Körperdrehung vollständig abgeschlossen ist (*distinct transition strategy*), ca. 20% der Probanden hingegen haben schon während der Körperdrehung mit dem Hinsetzen begonnen (*overlapping transition strategy*). (Weiss et al. 2016)

IPS-Patienten zeigen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte bei der Durchführung der TTS-Bewegung eine verringerte durchschnittliche und maximale Winkelgeschwindigkeit sowie einen verminderten Bewegungsumfang sowohl bei der Flexionsbewegung als auch bei der Extensionsbewegung, was zu einer signifikant verlängerten Dauer der kompletten TTS-Bewegung führt. Die ungleichmäßigere Bewegungsausführung bei IPS-Patienten ist möglicherweise auch mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden. Es wird angenommen, dass die Ursache in einer eingeschränkten Beweglichkeit durch die Kombination aus der für IPS-Patienten typischen gebückten Körperhaltung

und einer erhöhten Aufmerksamkeit bei der Bewegungsausführung, welche eine zusätzlich gesteigerte Flexion des Rumpfes bewirkt, liegt. (Van Uem et al. 2016)

Bei der Ausführung der Transferbewegungen STS und TTS zeigen IPS-Patienten bereits im Frühstadium der Erkrankung erhebliche motorische Defizite und unterscheiden sich deutlich gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Daher ist es sinnvoll, das Potential der quantitativen Bewegungsanalyse dieser Transferbewegungen als Progressions- und Frühmarker zu explorieren.

1.1.4. Risiko- und Prodromalmarker des IPS

Die Entstehung des IPS kann durch verschiedene Faktoren begünstigt werden und geht mit diversen Frühzeichen einher. Die Kombination mehrerer Risiko- bzw. Prodromalmarker erhöht hierbei das Erkrankungsrisiko (Gaenslen et al. 2014; Ross et al. 2012; Siderowf et al. 2012). Die Risiko- und Prodromalmarker werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Außerdem veranschaulicht die nachfolgende Abbildung von Heinze et al. 2016 schematisch die Phasen des IPS, welche durch das Auftreten von Risiko- und Prodromalmarkern gekennzeichnet sind.

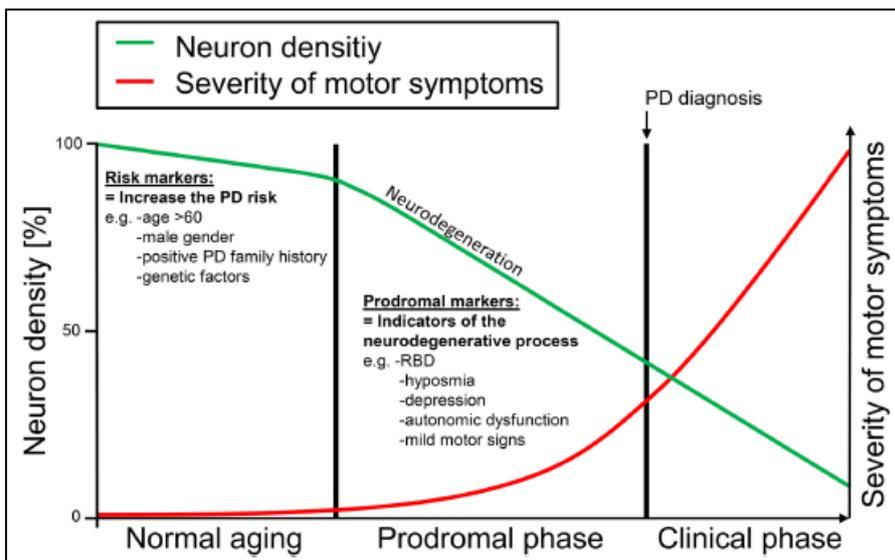


Abbildung 2: Darstellung der verschiedenen Phasen des IPS. Das Erkrankungsrisiko wird durch diverse Risikofaktoren wie bspw. das männliche Geschlecht, eine positive

Familienanamnese oder genetische Faktoren erhöht. In der prodromalen Phase treten Prodromalmarker wie Hyposmie, Depression sowie milde motorische Defizite als Zeichen fortschreitender neurodegenerativer Prozesse auf. Der Schweregrad der motorischen Symptome nimmt mit zunehmender Krankheitsdauer zu. (aus Heinzl et al. 2016)

1.1.4.1. Risikomarker

Unter Risikomarkern (RM) versteht man Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Erkrankung erhöhen, wie bspw. individuelle Faktoren oder Umwelteinflüsse (Lerche, Seppi, et al. 2014).

Im Hinblick auf das IPS werden mehrere RM diskutiert (Ascherio & Schwarzschild 2016; Noyce et al. 2012).

Als ein sehr bedeutender Risikofaktor gilt das Alter. Das Risiko an IPS zu erkranken, nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu (Baldereschi et al. 2000; Collier, Kanaan & Kordower 2011; Reeve, Simcox & Turnbull 2014).

Des Weiteren ist das Erkrankungsrisiko bei Männern größer als bei Frauen (Baba et al. 2005). Die Bedeutung des Geschlechts als Risikofaktor spiegelt sich ebenfalls in der erhöhten Prävalenz bzw. Inzidenz bei Männern wider (Prävalenz- bzw. Inzidenzrate bei Personen ≥ 50 Jahre: 820 Männer vs. 779 Frauen /100000; 203 Männer vs. 187 Frauen /100000/Jahr) (Elbaz et al. 2002; Nerius, Fink & Doblhammer 2016).

Das IPS wird außerdem mit verschiedenen genetischen Mutationen und Konstellationen assoziiert, mehrere Gene bzw. Genloci mit erhöhter Empfänglichkeit für die Erkrankung sind bereits erforscht (z.B. Mutationen in den Genen *Parkin* und *LRRK2*) (Hernandez, Reed & Singleton 2016). Es gibt eine große Anzahl von Genen, die zwar nicht per se ein IPS auszulösen scheinen, das Auftreten aber begünstigen (single nucleotide polymorphisms) (Nalls et al. 2011). Eine positive Familienanamnese gilt daher ebenfalls als Risikofaktor (Sellbach et al. 2006) und wird von ungefähr 10-15% der Patienten mit typischem IPS berichtet (Gasser 2007). Erstgradige Verwandte haben dabei ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko an IPS zu erkranken (Marder et al. 2003).

Einen weiteren Risikofaktor stellt die Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) dar, welche mithilfe der transkranialen Sonographie nachgewiesen

werden kann (Berg et al. 2011). Sie tritt bei circa 90% der IPS-Patienten auf (Berg, Godau & Walter 2008; Ressler et al. 2007) und geht mit einer Funktionseinschränkung des nigrostriatalen Systems einher (Berg, Siefker & Becker 2001). Die zugrundeliegenden morphologischen Veränderungen können am ehesten durch eine vermehrte Eisenablagerung erklärt werden (Berg et al. 2002).

1.1.4.2. Prodromalmarker

Prodromalmarker (PM) sind Frühzeichen, die während der Frühphase (prodromale Phase) einer Erkrankung auftreten. Sie markieren den Beginn neurodegenerativer Veränderungen, erlauben allerdings keine eindeutige Diagnosestellung. (Heinzel et al. 2016; Lerche, Seppi, et al. 2014)

Beim IPS können motorische und nicht-motorische PM unterschieden werden (Schrag et al. 2015).

1.1.4.2.1. Nicht-motorische Prodromalmarker

In der präklinischen Phase des IPS treten häufig auch nicht-motorische Symptome auf (Stern & Siderowf 2010). Insbesondere die PM Hyposmie, RBD und Depression sind stark mit einer zukünftigen Entwicklung eines IPS assoziiert (Postuma, Gagnon & Montplaisir 2010). Sie dienen daher in der vorliegenden Arbeit als Grundlage für die Einteilung der untersuchten Gruppen.

Hyposmie

Eine Hyposmie beschreibt eine Störung des Riechvermögens (Gaines 2010). Zur Diagnostik der Hyposmie werden verschiedene Testverfahren, wie bspw. der *Sniffin' Sticks test* (Hummel et al. 1997) oder der *University of Pennsylvania Smell Identification test* (Doty, Shaman & Dann 1984) verwendet. Über 80% der IPS-Patienten leiden an einer Riechstörung (Hawkes, Shephard & Daniel 1997; Ronald B. Postuma et al. 2012), die häufig bereits mehrere Jahre vor der klinischen Diagnose des IPS nachweisbar ist (Ross et al. 2008; Schrag et al. 2015; Siderowf et al. 2012). Als Ursache hierfür wird die Aggregation von α -Synuclein in Form von intraneuronalen Lewykörpern bzw. Lewy-Neuriten im

Tractus olfactorius und im Nucleus olfactorius anterior vermutet (Braak et al. 2003). Die Verminderung des Riechvermögens ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS assoziiert (Ponsen et al. 2004; Ross et al. 2012) und hat einen recht hohen Vorhersagewert (Bohnen et al. 2008). Hyposmie ist ein hochsensitiver PM für das IPS, die Spezifität ist aufgrund des häufigen Auftretens bei unterschiedlichen Krankheiten allerdings eher gering (Ronald B. Postuma et al. 2012).

Rapid-Eye-Movement Schlafverhaltensstörungen (RBD)

Die RBD ist nach der *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)* durch wiederholte Episoden mit Vokalisationen oder komplexen Bewegungen während der REM-Schlafphase definiert (American Academy of Sleep Medicine 2014). Die mit Hilfe der Polysomnographie diagnostizierte RBD hat die höchste Spezifität und den größten positiven Vorhersagewert aller bekannten PM des IPS (Ronald B. Postuma et al. 2012; Postuma & Berg 2016). Postuma und Kollegen konnten zeigen, dass bei Vorliegen einer idiopathischen RBD das Risiko an IPS zu erkranken in den folgenden 5 Jahren um ca. 18%, in 10 Jahren um ca. 41% sowie in 12 Jahren um mehr als 50% erhöht ist (Postuma et al. 2009). Es wird vermutet, dass Patienten mit RBD ebenfalls Ablagerungen von α -Synuclein aufweisen und daher ein erhöhtes Risiko für das Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen haben (Boeve et al. 2013; Iranzo et al. 2013; Mahowald & Schenck 2013). Bis zu 90% der Patienten mit idiopathischer RBD erkranken an einer Synucleinopathie (Iranzo et al. 2014; Postuma, Gagnon, et al. 2015; Postuma, Iranzo, et al. 2015).

Depression

Annähernd 30% der IPS-Patienten weisen depressive Symptome vor Beginn der motorischen Symptome auf (Santamaria, Tolosa & Valles 1986), die Inzidenz scheint dabei insbesondere in der Spätphase des prodromalen IPS anzusteigen (Schrag et al. 2015). Die Diagnose der Depression wird anhand der ICD-10 Diagnosekriterien der WHO gestellt, wobei mindestens 2 der 3 Hauptkriterien depressive Stimmung, Interessen- oder Freudeverlust und verminderter Antrieb sowie zusätzlich mindestens ein Nebenkriterium wie

Verlust des Selbstvertrauens, Schuldgefühle, Suizidgedanken, vermindertes Denk- oder Konzentrationsvermögen, psychomotorische Agitiertheit, Schlafstörungen oder Appetitverlust über einen Zeitraum von mindestens ca. 2 Wochen erfüllt sein müssen (World Health Organization 1992). Das Vorliegen einer Depression ist mit einem 2-3-fach erhöhten Erkrankungsrisiko für das IPS assoziiert (Fang et al. 2010; Ishihara & Brayne 2006; Leentjens et al. 2003).

Einige Studien berichten, dass auch autonome Dysfunktionen wie bspw. Obstipation (Lin et al. 2014; Plouvier et al. 2014) sowie orthostatische Hypotonie (Gibbons & Freeman 2015; Velseboer et al. 2011) in der Prodromalphase des IPS auftreten und mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Außerdem erhöhen neben der Depression auch psychische Erkrankungen wie Angst- oder Persönlichkeitsstörungen das Risiko an IPS zu erkranken, allerdings ist ihr Vorhersagewert eher gering (Bower et al. 2010; Weisskopf et al. 2003).

Das Vorliegen eines PM geht meistens mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit weiterer PM einher (Liepelt et al. 2011; Siderowf et al. 2012). Auch Daten aus der TREND-Studie (siehe Kapitel 2.1.1) zeigen, dass Personen mit einem der PM Hyposmie, RBD und Depression eine erhöhte Prävalenz für weitere PM aufweisen (Gaenslen et al. 2014). Darüber hinaus steigt das Risiko an IPS zu erkranken mit der Zahl der PM, das Vorliegen von 3 oder mehr PM führt zu einem bis zu 10-fach erhöhten Erkrankungsrisiko (Ross et al. 2012).

1.1.4.2.2. Motorische Prodromalmarker

Die motorischen Symptome Bradykinese, Tremor und Rigor spielen bei der klinischen Diagnose des IPS eine zentrale Rolle, wobei gemäß der MDS-Kriterien eine Bradykinese sowie mindestens ein weiteres Symptom (Rigor bzw. Ruhetremor) nachweisbar sein müssen (Postuma, Berg, et al. 2015; Zach et al. 2017).

Allerdings können in der prodromalen Phase des IPS bereits subtile motorische Einschränkungen (*Mild Parkinsonian Signs (MPS)*) wie bspw. ein einseitig reduzierter Armschwung, Störungen der posturalen Stabilität oder

Gangstörungen als Zeichen fortschreitender neurodegenerativer Prozesse auftreten (Berg 2012; Lerche et al. 2015; Maetzler & Hausdorff 2012). Personen mit MPS weisen ähnliche motorische Defizite sowie RM und PM wie IPS-Patienten auf (Lerche, Hobert, et al. 2014), weshalb die MPS zu den PM des IPS gezählt werden (Postuma, Gagnon & Montplaisir 2010). Sie treten bei etwa 40% der älteren Menschen (Durchschnittsalter von 75-80 Jahren) auf (Louis & Bennett 2007) und zeigen eine klinisch messbare zeitliche Progression (Wilson et al. 2003).

Ein weiterer, im Kontext der MPS beschriebener, motorischer PM ist möglicherweise die Verschlechterung der posturalen Stabilität. Hochrisikopersonen für das IPS mit mehreren RM bzw. PM zeigen bei vergleichenden Gleichgewichtstests messbare motorische Defizite, die sich mit zunehmender Schwierigkeit der Aufgabenstellung verschlimmern (Hasmann et al. 2014; Maetzler et al. 2012). Chen und Kollegen konnten bei Untersuchungen des Gleichgewichts mit Hilfe eines tragbaren Accelerometers im Bereich der lumbalen Wirbelsäule zeigen, dass Patienten mit RBD verglichen mit einer gesunden alters- und geschlechts-gematchten Kontrollkohorte eine erhöhte Variabilität der Rumpfbewegung sowie vermehrt unregelmäßige Bewegungen beim Halten des Gleichgewichts aufweisen (Chen et al. 2014). Die axialen Symptome scheinen insbesondere in der Spätphase des prodromalen IPS zu bestehen (Schrag et al. 2015).

Mit Hilfe klinischer Diagnoseverfahren, wie etwa dem MDS-UPDRS, kann die zeitliche Progression motorischer PM erfasst werden (Wilson et al. 2003). Die Ergebnisse des gesamten UPDRS von Patienten mit idiopathischer RBD unterscheiden sich bspw. ab ca. 4.5 Jahren vor der klinischen Diagnose des IPS von den Werten gesunder Kontrollpersonen, wobei die frühesten motorischen Defizite bereits ca. 10 Jahre vor Diagnosestellung im Bereich der Mimik und Sprache (Hypophnie) festgestellt werden können (Postuma et al. 2012).

Die motorische Untersuchung im Rahmen des UPDRS sollte möglichst von einem qualifizierten Untersucher durchgeführt werden (Postuma & Berg 2016) und ist häufig zeitintensiv (Martinez-Martin et al. 1994). Außerdem müssen

Störfaktoren bzw. Komorbiditäten, die das Ergebnis des UPDRS zusätzlich beeinflussen (Alter, Geschlecht, rheumatische Erkrankungen), bestimmt und berücksichtigt werden (Keezer, Wolfson & Postuma 2016).

Mehrere aktuelle Studien belegen, dass subtile motorische Veränderungen bereits in der Prodromalphase des IPS mit Hilfe von tragbaren Sensoren erfasst werden können (Chen et al. 2014; Gaenslen et al. 2014; Hasmann et al. 2014; Maetzler et al. 2012; Maetzler & Hausdorff 2012; Mirelman et al. 2016). Mirelman und Kollegen haben mit Hilfe von tragbaren Sensoren gezeigt, dass Träger der LRRK2-Mutation, welche ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung eines IPS darstellt, einen vermehrt asymmetrischen Armschwung sowie eine eingeschränkte axiale Rotation des Rumpfes während des Gehens aufweisen (Mirelman et al. 2016). Der verminderte bzw. zunehmend asymmetrische Armschwung beim Gehen ist eine der am häufigsten berichteten motorischen Defizite bei IPS-Patienten (Nieuwboer et al. 1998) und wird vermutlich durch die Verschlechterung der Koordination der Armbewegungen beim Gehen bedingt (Huang et al. 2012).

Tragbare Sensoren werden daher zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der prodromalen motorischen Defizite im Rahmen von quantitativen Bewegungstests wie bspw. dem TUG-Test eingesetzt (Maetzler, Domingos, et al. 2013). Dies ermöglicht die Aufzeichnung und anschließende Auswertung komplexer Bewegungsabläufe (Weiss et al. 2010; Zampieri et al. 2010). Die quantitative Bewegungsanalyse zeigt eine höhere Objektivität, Test-Retest-Reliabilität und Veränderungssensitivität als die motorische Untersuchung im Rahmen des UPDRS (UPDRS Teil III) (Francois et al. 1997; Haaxma et al. 2008). Bei der Untersuchung von Patienten mit idiopathischer RBD konnten mittels quantitativer Assessments bereits 6 bis 9 Jahre vor der klinischen Diagnose des IPS motorische Defizite detektiert werden (R. B. Postuma et al. 2012).

Die oben angeführten Studien haben gezeigt, dass die Detektion subtiler motorischer Defizite in der Prodromalphase des IPS zur Identifizierung von Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko beitragen kann. Die Verwendung von

tragbaren Sensorsystemen scheint dabei zunehmend an Bedeutung zu gewinnen. Allerdings sind zusätzliche longitudinale, prospektive Studien nötig, um Sensitivität, Spezifität und Reliabilität der MPS weiter zu untersuchen und damit ihre Eignung als PM zu unterstreichen.

1.2. Bewertungsskalen und Messinstrumente

1.2.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) ist eine 1987 publizierte Bewertungsskala zur klinischen (Verlaufs-)Beurteilung und Einstufung der durch das IPS hervorgerufenen Beeinträchtigungen bzw. Symptome (Fahn & Elton 1987). Sie wurde 2001 von einer Arbeitsgruppe der MDS überarbeitet und eine neue Version, welche als MDS-UPDRS bezeichnet wird, entwickelt (Goetz et al. 2007). Die MDS-UPDRS hat eine hohe faktorielle Validität (Goetz et al. 2008) und ist in vier Abschnitte unterteilt, die jeweils unterschiedliche motorische und nicht-motorische Beeinträchtigungen bzw. Symptome des IPS untersuchen (Dubois et al. 2008):

- Teil I: Erfahrungen des täglichen Lebens – nicht-motorische Aspekte
- Teil II: Erfahrungen des täglichen Lebens – motorische Aspekte
- Teil III: motorische Untersuchung
- Teil IV: motorische Komplikationen

In der vorliegenden Arbeit wird der Teil III der MDS-UPDRS als Messparameter für motorische Defizite herangezogen. Er evaluiert anhand von 18 Fragen bzw. Übungen den Schweregrad der motorischen Symptome des IPS, die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 33 Punkte (Dubois et al. 2008; Goetz et al. 2008). Der Untersucher ist dabei angehalten das zu „bewerten, was er sieht“ (Dubois et al. 2008). Verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten können das Ergebnis der motorischen Untersuchung beeinflussen. Keezer und Kollegen konnten bei gesunden Erwachsenen im Alter von 45-85 Jahren zeigen, dass das weibliche Geschlecht, Arthritis oder Spondylosis, Diabetes mellitus sowie Essentieller Tremor zu einer statistisch signifikant erhöhten

Punktzahl führen und zusätzlich das Ergebnis pro Alterszunahme um 10 Jahre um durchschnittlich 2,2 Punkte zunimmt (Keezer, Wolfson & Postuma 2016). Bereits in der Prodromalphase des IPS können mit Hilfe der motorischen Untersuchung im Rahmen der MDS-UPDRS subtile motorische Defizite detektiert werden (MDS-UPDRS >6, Ausschluss von Aktions- oder Haltetremor) (Berg et al. 2015; Goetz, Stebbins & Tilley 2012). Allerdings trägt dies nicht zuverlässig zu einer Zunahme der Erkennung von Hochrisiko-Personen für das IPS bei (Haaxma et al. 2008). Der Teil III der MDS-UPDRS detektiert verhältnismäßig einfache Bewegungen und ist letztlich nicht für die Erfassung von in der Prodromalphase auftretenden subtilen motorischen Defiziten konzipiert (Maetzler & Hausdorff 2012). Eine vielversprechende Alternative hierzu bietet die quantitative Erfassung von Bewegungsabläufen mittels tragbaren Sensoren.

1.2.2. Quantitative Erfassung von Bewegungsabläufen

Die quantitative Bewegungsanalyse ist eine objektive Untersuchungsmethode zur Evaluation von Mobilität und Gleichgewicht. Hierbei werden u.a. tragbare Sensorsysteme eingesetzt (Maetzler, Domingos, et al. 2013).

Nachfolgend werden die inertialen tragbaren Sensorsysteme sowie ihre Anwendung bei klinischen Mobilitätstests, wie dem TUG-Test, ausführlicher erläutert.

1.2.2.1. instrumented Timed up and Go Test (iTUG)

Der *Timed up and Go Test* (TUG-Test) ist ein von Podsiadlo und Richardson 1991 erstmals publizierter klinischer Test zur Beurteilung der Mobilität bei geriatrischen sowie neurologischen Patienten (Podsiadlo & Richardson 1991). Dabei wird die Zeit gemessen, die für die Ausführung einer vorgegebenen Bewegungsabfolge (s. Kapitel 5.2.1) benötigt wird. Der TUG-Test ist für die Untersuchung der Mobilität bei IPS-Patienten geeignet, da er Alltagsbewegungen wie bspw. die Transferbewegungen Aufstehen und Hinsetzen oder Drehbewegungen beinhaltet, welche IPS-Patienten häufig Probleme bereiten (Morris, Morris & Iansek 2001; S. et al. 2014; Van Uem et al.

2016). Um motorische Bewegungsabläufe noch sensitiver und objektiver erfassen zu können, wurde der TUG-Test durch die zusätzliche Verwendung von tragbaren Sensorsystemen weiterentwickelt (*instrumented Timed up and Go Test* (iTUG)) (Laurie King et al. 2013).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass der diagnostische Wert des TUG-Tests durch den Einsatz von Inertialsensoren erhöht werden kann (Giansanti & Maccioni 2006; Herman et al. 2014; Janssen et al. 2008; Marschollek et al. 2009; Najafi et al. 2002; Nguyen et al. 2017; Palmerini et al. 2013). Bei der Diagnostik des IPS liefert der iTUG-Test verglichen mit dem herkömmlichen TUG-Test wichtige Zusatzinformationen, die eine detailliertere Bewegungsanalyse erlauben (Salarian et al. 2010; Weiss et al. 2010). Mit Hilfe der tragbaren Sensoren können die einzelnen Teilbewegungen des TUG-Tests separat und multidimensional analysiert werden. Dadurch können bereits subtile motorische Veränderungen, wie sie in der Prodromalphase des IPS auftreten, erfasst werden (Salarian et al. 2010). Sowohl bei Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines IPS als auch bei Personen in der Frühphase des IPS konnten mit Hilfe von tragbaren Sensorsystemen bereits motorische Defizite detektiert werden (Hasmann et al. 2014; Maetzler et al. 2012; Mancini et al. 2012; Mirelman et al. 2011). Der iTUG-Test scheint damit ein potenzielles Messverfahren zur Erfassung von subtilen motorischen Defiziten in der Prodromalphase des IPS zu sein, um daraus frühzeitige Behandlungs- und Präventionsstrategien zu entwickeln (Maetzler, Nieuwhof, et al. 2013; Van Uem et al. 2016).

1.2.2.2. Tragbare Sensorsysteme

Die quantitative Erfassung von Bewegungsabläufen mittels tragbaren Sensorsystemen ist ein objektives, ökologisch valides und vergleichsmäßig kostengünstiges Messverfahren zur Beurteilung von Mobilität und Gleichgewicht (Lanovaz et al. 2017; Maetzler, Domingos, et al. 2013). Hierbei können in Abhängigkeit der zu untersuchenden motorischen Defizite bzw. Symptome mehrere unterschiedliche Sensorsysteme verwendet werden (Maetzler, Domingos, et al. 2013; Sánchez-Ferro et al. 2016). Die tragbaren

Sensorsysteme sind aufgrund der einfachen Handhabbarkeit vielfältig einsetzbar und können neben der Anwendung im klinischen Umfeld auch im ambulanten Setting eingesetzt werden (Aminian et al. 2002; Zampieri et al. 2011). Dies ermöglicht die Durchführung von Langzeitmessungen unter Realbedingungen, welche bspw. bei der Verlaufskontrolle der Rehabilitation motorischer Symptome beim IPS zur Anwendung kommen (Hobert et al. 2014). Weitere Anwendungsbereiche der tragbaren Sensorsysteme sind instrumentierte klinische Bewertungsskalen (UPDRS) und Mobilitätstests (TUG-Test) sowie die Erfassung der Alltagskompetenz (*Activity of Daily Living* (ADL)) (Hansen, Sanchez-Ferro & Maetzler 2018; Hobert et al. 2014).

Beim IPS spielen quantitative Messmethoden besonders in den Bereichen Forschung, Diagnostik und Therapie eine bedeutende Rolle. So konnten etwa Salarian und Kollegen mit Hilfe von tragbaren Sensoren Veränderungen des Gangbilds bei IPS-Patienten detektieren und eine Verbesserung der untersuchten Gangparameter bei der Therapie mit tiefer Hirnstimulation feststellen (Salarian et al. 2004).

Die Bewegungsdaten der vorliegenden Arbeit wurden mit dem Mobility Lab® Sensorsystem von APDM erhoben. Es ist unseres Wissens das erste für die klinische Forschung konzipierte, tragbare Messinstrument zur Beurteilung von Mobilität und Gleichgewicht (Laurie King et al. 2013). Je nach Versuchsprotokoll und der zu bestimmenden Parameter stehen bis zu acht Inertialsensoren, bestehend aus unterschiedlichen Sensortypen (triaxialer Accelerometer, Gyroskop, Magnetometer) zur Verfügung. Sie werden eng am Körper getragen und ermöglichen so eine direkte und genaue Detektion der Bewegungen (Shany et al. 2012).

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass der Einsatz von tragbaren Sensorsystemen eine vielversprechende quantitative Messmethode für die (Früh-)Diagnostik und Therapiekontrolle von bewegungseinschränkenden Erkrankungen, wie dem IPS, darstellt.

1.3. Fragestellung

Das IPS führt häufig zu Mobilitätseinschränkungen (Jankovic 2015), welche als subtile motorische Defizite bereits während der Prodromalphase auftreten können (Lerche et al. 2015; Schrag et al. 2015). Veränderungen definierter Bewegungen, wie bspw. der Transferbewegungen STS und TTS, können daher möglicherweise schon frühzeitig mittels quantitativer Messmethoden oder dem MDS-UPDRS detektiert werden und somit als PM des IPS dienen.

Hieraus ergeben sich folgende Arbeitshypothesen:

- 1) IPS-Patienten unterscheiden sich von einer Kontrollgruppe hinsichtlich der Transferbewegungen STS und TTS sowie dem Ergebnis der motorischen Untersuchung des MDS-UPDRS;
- 2) Niedrigrisiko-Populationen (0/1 PM) und Hochrisiko-Populationen (2/3 PM) weisen Unterschiede bei den Transferbewegungen STS und TTS sowie im Ergebnis der motorischen Untersuchung des MDS-UPDRS sowohl „konstitutionell“ wie auch im Verlauf auf;
- 3) Die Veränderung der Parameter der STS- und TTS-Bewegungen im 2-Jahresverlauf ist abhängig von der Art der PM.

2. Methoden

2.1. Definition der untersuchten Kohorten

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich spezifischer Bewegungsdaten von IPS-Patienten sowie Gruppen mit unterschiedlichem Risikoprofil für das IPS. Hierfür wurden die folgenden drei Kohorten rekrutiert und untersucht.

2.1.1. Parkinsonkohorte

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Parkinsonkohorte umfasste 113 IPS-Patienten, davon waren 72 (64%) männlich und 41 (36%) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 67 Jahre. Die IPS-Patienten wurden aus der Studienpopulation der COEN-Studie, welche die Krankheitsprogression des IPS untersucht (s. Kapitel 2.2.1.), rekrutiert. Voraussetzung war ein vollständiger Datensatz, bestehend aus den Bewegungsdaten sowie demographischen und klinischen Parametern. Die motorische Untersuchung der IPS-Patienten erfolgte in der Off-Phase der Parkinsontherapie.

2.1.2. Kontrollkohorte

Als Kontrollkohorte dienten 113 gesunde, alters- und geschlechts-gematchte Probanden, deren Datensätze der TREND-Studie (s. Kapitel 2.2.2.) entnommen wurden. Die Zusammensetzung der Kontrollkohorte entsprach daher mit 72 (64%) männlichen und 41 (36%) weiblichen Probanden sowie einem Durchschnittsalter von 67 Jahren der Zusammensetzung der Parkinsonkohorte. Bei allen Kontrollen lagen keine Hinweise für das Vorliegen eines manifesten IPS vor.

2.1.3. Risikokohorte

Die untersuchten Risikopersonen wurden dem Probandenpool der TREND-Studie entnommen und anhand der Anzahl der diagnostizierten PM (Hyposmie, RBD, Depression) zum Zeitpunkt der zweiten Follow-up-Untersuchung in zwei

Risikokohorten eingeteilt. Hierzu wurden Probanden mit keinem bzw. einem Prodromalmarker als Niedrigrisikokohorte (NK) sowie Probanden mit zwei bzw. drei Prodromalmarkern als Hochrisikokohorte (HK) definiert. Die NK umfasste 412 Probanden, wobei der Anteil der Männer mit 201 Probanden (49%) und der Frauen mit 211 Probandinnen (51%) nahezu identisch war. In die HK wurden 68 Probanden eingeteilt, mit ebenfalls annähernd ausgeglichenem Verhältnis von 26 Männern (51%) und 25 Frauen (49%). Alle Probanden wiesen einen vollständigen Datensatz, bestehend aus den Bewegungsparametern der zweiten und dritten Follow-up-Untersuchung der TREND-Studie sowie den demographischen und klinischen Parametern, auf.

2.1.4. Erster Auswertungsschritt

Im ersten Teil der Auswertung wurden die Bewegungsdaten der IPS-Patienten in Off-Medikation aus der COEN-Studie mit den Daten der 113 Probanden umfassenden, alters- und geschlechts-gematchten Kontrollkohorte aus dem TREND-Pool verglichen.

2.1.5. Zweiter Auswertungsschritt

Im zweiten Auswertungsschritt wurden insgesamt 463 Probanden der TREND-Studie anhand der Anzahl der diagnostizierten PM (Hyposmie, RBD, Depression) in zwei Risikokohorten für das IPS eingeteilt, wobei die TREND-Probanden aus dem ersten Auswertungsschritt bei Vorliegen eines vollständigen Datensatzes hier miteinbezogen wurden.

2.2. Beurteilungsskalen

Die nachfolgenden Beurteilungsskalen wurden für die Diagnostik der PM Hyposmie, RBD und Depression verwendet und dienten somit als Grundlage für die Gruppeneinteilung der Risikokohorten.

2.2.1. Hyposmie: Sniffin' Sticks Test

Der *Sniffin' Sticks Test* dient zur Beurteilung des Riechvermögens und besteht aus den Untertests Schwellenbestimmung, Diskrimination und Identifikation. Zur Diagnostik der Hyposmie wurden den Probanden 16 Sticks mit unterschiedlichen Geruchsproben präsentiert und die Anzahl richtig erkannter Riechstifte notiert. Die Auswertung erfolgte anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten, die einer von Hummel et al (2007) publizierten Studie entnommen wurden. Werte bis einschließlich der 10. Perzentile wurden als hyposmisch definiert, in den relevanten Altersgruppen entsprach dies 12 richtig erkannten Proben bei Männern zwischen dem 36. und 55. Lebensjahr, 11 richtigen Proben bei Frauen zwischen dem 36. und 55. Lebensjahr sowie 9 richtigen Proben bei Männern und Frauen nach dem 55. Lebensjahr (Hummel et al. 2007). Zum Zeitpunkt der Untersuchung durften weder organische Ursachen für eine Riechstörung noch aktuelle gesundheitliche Einschränkungen, wie bspw. eine akute Rhinitis oder Heuschnupfen, vorliegen.

2.2.2. RBD: REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire

Der *REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ) ist ein Fragebogen zum Screening von RBD. Er enthält insgesamt 10 Fragen, wobei eine Maximalpunktzahl von 13 Punkten erzielt werden kann. Basierend auf einer Studie von Stiasny-Kolster und Kollegen (2007) wurde ein Cut-Off ≥ 5 Punkten festgelegt (Stiasny-Kolster et al. 2007). Probanden mit einer Epilepsie oder Narkolepsie wurden ausgeschlossen, da der RBDSQ nicht ausgewertet werden konnte.

Zusätzlich wurden die Kriterien des 1990 von der *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) erstmals veröffentlichten Klassifikationssystems *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) berücksichtigt. Diese wurden mit Hilfe des RBDSQ abgefragt, wobei das obligatorische Kriterium „Traumbezogene Bewegung des Körpers im Schlaf“ sowie mindestens eines der fakultativen Kriterien „Potentiell gefährdendes Schlafverhalten“, „Auslebung von

spezifischen Traumbewegungen“ bzw. „Beeinträchtigung des Schlafs durch die Bewegung“ zur Diagnostik der RBD erfüllt sein mussten.

2.2.3. Depression: ICD-10, DSM-IV, lifetime depression

Die *International Classification of Diseases, 10th revision* (ICD-10) ist ein 1992 von der *World Health Organization* (WHO) veröffentlichtes und international anerkanntes Klassifikationssystem. Die Diagnose einer Depression bzw. einer depressiven Episode wird darin anhand charakteristischer Haupt- (3) und Nebensymptome (7) gestellt. Die Anzahl der vorliegenden Symptome sowie der Zeitraum des Auftretens (mind. 2 Wochen) ist dabei entscheidend für die Klassifizierung des Schweregrads der Erkrankung.

Das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, forth edition* (DSM-IV) wurde 1994 von der American Psychiatric Organisation (APA) publiziert und dient der Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen. Zur Diagnose einer Depression bzw. einer depressiven Episode werden 9 Symptome aufgeführt, wobei mindestens 5 Symptome über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen vorliegen müssen. Die Symptome dürfen außerdem nicht anderweitig erklärbar sein.

Zur Diagnostik und Differenzierung der Depression wurden die ICD-10 und DSM-IV Kriterien mittels *Major Depression Inventory* (MDI) abgefragt (Bech et al. 2001). Das MDI ist ein Fragebogen mit 10 Fragen und erfasst depressive Symptome in den vorangegangenen 14 Tagen. Dabei kann eine Gesamtpunktzahl von 50 Punkten erreicht werden. Die Auswertung ist sowohl nach ICD-10 Kriterien als auch nach DSM-IV Kriterien möglich.

Das Diagnosekriterium „lifetime depression“ beinhaltet depressive Erkrankungen in der Vorgeschichte und wurde eigenanamnestisch erhoben.

2.3. Studiendesign

2.3.1. Die COEN-Studie

Die COEN-Studie ist eine prospektiv, longitudinal angelegte Studie zur Untersuchung der Krankheitsprogression des IPS, mit dem Ziel möglicherweise einen inflammatorischen Endophänotyp zu identifizieren. Hierzu wurden bei verschiedenen IPS-Subtypen ausgewählte Immunmarker im Serum analysiert und hinsichtlich ihres Potenzials zur Differenzierung klinischer IPS-Phänotypen untersucht (Yilmaz et al. 2018). Die Studie wurde vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Kooperation mit dem Canadian Institute of Health Research in Toronto, Kanada durchgeführt.

2.3.1.1. Probandenrekrutierung und Zusammensetzung der Stichprobe

Die Studienpopulation umfasste zu Beginn insgesamt 218 IPS-Patienten, die aus der Allgemeinen Parkinson-Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neurologie, rekrutiert wurden. Die Einschlusskriterien waren ein anhand standardisierter klinischer Kriterien diagnostiziertes IPS, ein Mindestalter von 50 Jahren sowie die Vorlage einer schriftlichen Einverständniserklärung. Zum Ausschluss führten eine manifeste Demenzerkrankung oder erhöhte Entzündungsparameter im Serum (CRP > 1.0 mg/dl).

2.3.1.2. Durchführung

Folgende Untersuchungen wurden im Rahmen der COEN-Studie durchgeführt:

1. Anamnese (Allgemeine Angaben, Krankheitsdaten, Medikamentenanamnese)
2. Neurologische Untersuchung
3. Fragebögen zur Erfassung von RBD (RBDSQ), Tagesmüdigkeit (Epworth Sleepiness Scale (Johns 1991)), Depression (BDI), Ängstlichkeit (STAI) sowie autonomen Dysfunktionen (SCOPA-AUT)
4. Untersuchung von Kognition bzw. Beurteilung kognitiver Einschränkungen (MoCA)

5. Tremor-Klassifizierung mittels Tremor Rating Scale und Fragebögen
6. Riechtestung (Sniffin' Sticks)
7. Quantitative Bewegungsanalyse
8. Entnahme von Blutproben sowie DNA- und Serumanalysen

2.3.2. Die TREND-Studie

Die TREND-Studie („Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration“, Ethiknummer 90/2009BO2) ist eine prospektiv angelegte, nicht bevölkerungsbasierte, longitudinale Studie. Sie untersucht mögliche Risikofaktoren für die neurodegenerativen Erkrankungen Morbus Parkinson und Alzheimer-Demenz, mit dem Ziel frühzeitige neurodegenerative Veränderungen nachzuweisen und somit ein besseres Verständnis der Krankheiten und deren Früherkennung zu erhalten. Die Studie wird vom Universitätsklinikum Tübingen, Fachbereich Neurologie mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen gemeinsam mit der Tübinger Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchgeführt. Außerdem sind das DZNE (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen) und das HIH (Hertie-Institut für klinische Hirnforschung) sowie das CIN (Centre for Integrative Neuroscience) und das Geriatrische Zentrum des Universitätsklinikums Tübingen beteiligt.

2.3.2.1. Probandenrekrutierung und Zusammensetzung der Stichprobe

Die TREND-Studie startete im Jahr 2009 mit der Baseline Untersuchung (Frühjahr 2009 bis Frühjahr 2010), seitdem findet die Datenerhebung im 2-Jahresabstand statt. Die Rekrutierung der Stichprobe erfolgte zuvor mit Hilfe öffentlicher Medien, wie Presse und Rundfunk. Außerdem wurden Informationsbroschüren ausgelegt und die regionalen, niedergelassenen Neurologen und Hals-Nasen-Ohren-Ärzte informiert. Dabei sollten Hochrisikokohorten mit jeweils ca. 200 Personen, die an den bekannten PM Depression, Hyposmie oder RBD leiden (Kombination mehrerer Prodromalmarker war möglich) sowie eine Kontrollkohorte mit ca. 200 gesunden, älteren Personen gebildet werden. Insgesamt konnten 715 Probanden für die Baseline-Kohorte rekrutiert werden. Bei der 2 Jahre später

durchgeführten ersten Follow-up-Untersuchung (Frühjahr 2011 bis Frühjahr 2012) wurden weitere Probanden aus der bevölkerungsbasierten PRIPS-Studie („Prospective validation of risk markers for Parkinson’s disease“) aufgenommen und 57 Probanden nachrekrutiert. Die Stichprobe umfasste zu diesem Zeitpunkt 1201 Probanden. Davon nahmen 1017 Probanden an der zweiten Follow-up-Untersuchung (Frühjahr 2013 bis Frühjahr 2014) teil, sowie 957 Probanden an der dritten Follow-up-Untersuchung (Frühjahr 2015 bis Ende 2016). Die Untersuchungen erfolgten überwiegend am Universitätsklinikum Tübingen. Die Bewegungsdaten der vorliegenden Arbeit wurden der zweiten und dritten Follow-up-Untersuchung entnommen.

Die Einschlusskriterien der TREND-Studie waren ein Mindestalter von 50 Jahren und ein Höchstalter von 80 Jahren sowie die Vorlage einer schriftlichen Einverständniserklärung. Die festgelegten Ausschlusskriterien beinhalteten neurologische und psychiatrische Erkrankungen wie bspw. Schlaganfall oder Schizophrenie, allerdings ohne Einbezug von Depression und RBD. Weitere Kriterien waren kognitive Defizite, aktuelle bzw. anamnestische Anzeichen einer Abhängigkeitserkrankung, Demenz sowie Immobilität mit einer Pflegestufe > 1. Außerdem führte die Einnahme klassischer Neuroleptika oder des Antiepileptikums Valproat in den letzten 3 Monaten oder anamnestisch in der Vergangenheit mindestens einmal über einen längeren Zeitraum von 3 Monaten und die Einnahme von Benzodiazepinen (Äquivalenzdosis > 1,5 mg Lorazepam/Tag) zum Ausschluss von der Studie.

2.3.2.2. Durchführung

Die Durchführung der TREND-Studie wird nachfolgend beispielhaft am Ablauf der dritten Follow-up-Untersuchung beschrieben.

Der Aufbau der dritten Follow-up-Untersuchung umfasste fünf Stationen, die im Sinne eines Zirkeltrainings pro Untersuchungsrunde von maximal fünf Probanden gleichzeitig durchlaufen wurden. Der Zeitumfang betrug knapp drei Stunden (35 Minuten pro Station), wobei wöchentlich drei

Untersuchungsrunden stattfanden (jeweils donnerstags und freitags). Folgende Untersuchungen wurden hierbei durchgeführt:

1. Anamnese (Vorerkrankungen, Vegetative Anamnese, Medikamentenanamnese, Familienanamnese)
2. Fragebögen zu Lebensqualität (SF-12, IADL, EQ-5D, 6-item Loneliness Scale), Depression (BDI-I, GDS, MDI) und RBD (RBDSQ, RBD single question)
3. Erhebung der Körpermaße (Größe, Gewicht, BMI, Bauchumfang, Bioimpedanz (BIA))
4. Neurologische Untersuchung
5. Neuropsychologische Untersuchung (CERAD, Log. Gedächtnis I+II, MoCA, SMI)
6. Riechtestung (Sniffin' Sticks)
7. Ultraschall (TCS, Intima Media Dicke)
8. Autonome Testung (UMSARS, COMPASS 31)
9. Bewegungsanalyse (axiale Motorik und Feinmotorik)
10. Bioproben (Blut, Speichel, Stuhl)

2.3.2.2.1. Bewegungsanalyse

Im Rahmen der Bewegungsanalyse wurde die quantitative Bewegungsmessung der axialen Motorik durchgeführt. Diese bestand aus acht verschiedenen Teilmessungen. Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Bewegungsdaten wurden hierbei mit Hilfe der dritten nachfolgend aufgeführten Untersuchung erhoben.

1. *Single Task - Serial subtraction*: Der Versuchsteilnehmer erhielt zu Beginn eine dreistellige Zahl (413) und sollte von dieser so schnell wie möglich im Stehen in 7er Schritten subtrahieren (war dies nicht möglich, konnte stattdessen in 3er Schritten subtrahiert werden). Die für zehn Subtraktionen benötigte Zeit sowie die Anzahl der Fehler wurden notiert.
2. *Single Task - Kreuzen alleine im Stehen*: Auf einem Blatt Papier mit 32 weißen Kästchen (4 Spalten mit jeweils 8 Kästchen) sollte der Proband

im Stehen in jedes Kästchen so schnell wie möglich ein Kreuz setzen. Die benötigte Zeit wurde gestoppt.

3. *Instrumented Timed up and Go Test (iTUG)*: Zu Beginn dieser Übung saß der Versuchsteilnehmer auf einem Stuhl ohne Armlehnen, der Rücken war dabei vollständig angelehnt und die Füße schulterbreit vor dem Stuhl auf dem Boden abgestellt. Nach dem Ertönen eines Startkommandos stand der Proband ohne Fremdhilfe auf, ging in normalem Gehtempo eine vorher abgemessene Strecke bis zu einer am Boden angebrachten Markierung und drehte sich dahinter um. Anschließend ging die Versuchsperson zurück und setzte sich wieder in die Ausgangsposition auf den Stuhl.

Insgesamt wurden drei Messungen durchgeführt, wobei die Länge der Gehstrecke sowie die Vorgaben zur Bewegungsausführung variierten. Bei der ersten Messung musste der Proband eine Strecke von drei Metern gehen. Das Startbein sowie die Drehrichtung wurden dabei nicht vorgegeben und konnten daher vom Probanden frei gewählt werden. Bei der zweiten Messung startete die Versuchsperson nach dem Aufstehen mit dem linken Bein, ging eine Strecke von sieben Metern, drehte sich hinter der Markierung nach links um und kehrte wieder zum Stuhl zurück. Bei der dritten Messung erfolgte der erste Schritt mit dem rechten Bein und der Proband drehte sich nach sieben Metern nach rechts um.

Die Bewegungsdaten, mit denen sich die vorliegende Arbeit beschäftigt, wurden mit Hilfe der zweiten und dritten Messung aufgezeichnet.

Die folgende Abbildung zeigt den Ablauf des iTUG nochmals schematisch:

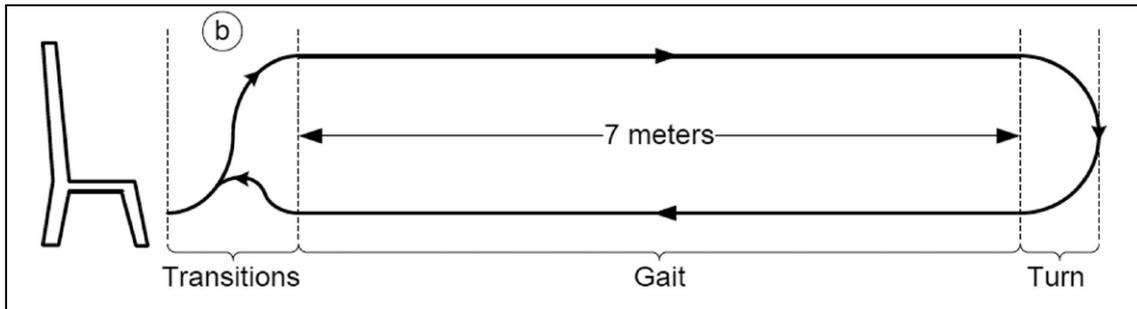


Abbildung 3: Schematische Darstellung des instrumented Timed up and Go Tests.
(adaptiert nach Salarian et al. 2010)

4. *instrumented Stand-and-Walk Test (iSAW)*: Der Proband stand zunächst schulterbreit auf einer Startmarkierung, die Arme seitlich am Körper hängend. In dieser Position blieb er 30 Sekunden lang möglichst bewegungsarm stehen. Nach Ablauf der 30 Sekunden gab der Untersucher das Startkommando und der Proband ging in normalem Tempo eine Strecke von sieben Metern bis zu einer Markierung am Boden. Dahinter drehte er sich um und ging anschließend zur Startmarkierung zurück. Dort blieb er in Laufrichtung stehen. Der Test wurde insgesamt zweimal durchgeführt. Bei der ersten Messung startete die Versuchsperson mit dem linken Bein und drehte sich nach der Markierung nach links um. Anschließend wurde das Startbein gewechselt, der Proband begann mit dem rechten Bein und drehte sich nach der Markierung nach rechts um.

5. *Gleichgewichtstest (iSWAY)*: Der Gleichgewichtstest bestand ebenfalls aus zwei Messdurchgängen. Der Proband stand dabei im Semitandemstand (Fußabstand möglichst < 5cm) auf einer rechteckigen Schaumstoffmatte (AIREX Matte) und hielt diese Position freistehend 30 Sekunden lang. War dies für die Probanden nicht möglich, konnte der Stand variiert werden (Semitandemstand mit Fußabstand > 5cm, geschlossener Stand, offener Stand). Die erste Messung wurde mit geschlossenen Augen durchgeführt, im Anschluss folgte eine zweite Messung mit geöffneten Augen.

6. *instrumented Walking (iWalk)*: Diese Untersuchung umfasste vier Messdurchläufe. Der Proband stand zu Beginn schulterbreit auf einer Startmarkierung, die Arme seitlich am Körper hängend. Nach dem Startkommando ging die Versuchsperson eine 20 m-Gehstrecke in einem etwa 2-3 Meter breiten, gut beleuchteten und hindernisfreien Korridor eine Minute lang auf und ab. Zunächst im schnellst möglichen Gehtempo (Rennen war nicht erlaubt), anschließend in normalem Gehtempo. Bei der dritten Messung musste der Proband während dem Gehen (schnelles Gehtempo) auf einem Blatt Papier so viele Kästchen wie möglich mit einem Kreuz versehen. Bei der abschließenden Messung subtrahierte die Versuchsperson während dem Gehen (schnelles Gehtempo) so schnell wie möglich von einer vorgegebenen dreistelligen Zahl (408) in 7er Schritten (war dies nicht möglich, konnte stattdessen in 3er Schritten subtrahiert werden). Die Anzahl der Subtraktionen und der Rechenfehler wurde protokolliert.

7. *Five-Chair-Rise Test*: Ausgangspunkt der Messung ist die sitzende Startposition. Dabei saß der Proband auf einem Stuhl ohne Armlehnen, wobei der Rücken bündig an die Rückenlehne angelehnt war und die Füße schulterbreit vor den Stuhl abgestellt wurden. Der Versuchsteilnehmer erhielt die Anweisung, sich fünf Mal hintereinander komplett aufrecht hinzustellen und anschließend wieder hinzusetzen. Die Messung erfolgte zuerst im schnellst möglichen und anschließend in normalem Tempo.

8. *Functional Reach*: Für diese Messung stand der Proband zunächst seitlich mit ausgestrecktem Arm an einer Wand, ohne diese zu berühren. Nach dem Startsignal des Untersuchers, beugte sich der Versuchsteilnehmer soweit wie möglich nach vorne, ohne dabei das Gleichgewicht zu verlieren. Der Arm sollte möglichst gestreckt und horizontal in der gleichen Höhe gehalten werden. Nach etwa 15-20 Sekunden richtete der Proband sich wieder auf und kehrte in die

Ausgangsposition zurück. Die Anfangs- und Endposition der Hand wurde auf einem an der Wand befestigten Blatt Papier markiert und die dazwischenliegende Strecke mit einem Maßband abgemessen.

Im Rahmen der quantitativen Bewegungsmessung wurden zusätzlich bewegungseinschränkende Erkrankungen, „Gebrechlichkeit“ sowie Stürze und Gangunsicherheit mittels Fragebögen anamnestisch abgefragt.

2.4. Sensorfunktion - Mobility Lab

Zur Datenaufzeichnung der in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Messwerte wurde das Mobility Lab Sensorsystem verwendet.

Das *Mobility Lab® Sensorsystem* von APDM (www.apdm.com) ist ein multisensorisches Messsystem zur Aufzeichnung von Bewegungsabläufen. Die Kombination mehrerer Sensortypen (Accelerometer, Gyroskop, Magnetometer) und die Messung in drei Raumebenen ermöglicht eine detaillierte, multidimensionale Erfassung menschlicher Bewegungsmuster. Die hierfür benötigten Sensoren mussten von den Probanden an bestimmten Körperregionen getragen werden. Zwei Sensoren befanden sich jeweils an beiden Handgelenken, an den Schienbeinen und auf den Fußrücken. Ein Sensor wurde auf dem Sternum in der Brustmitte angebracht und ein weiterer Sensor am Rücken auf Höhe des Lendenwirbels L5. Alle Sensoren wurden mittels elastischen Bändern mit Klettverschluss fixiert. Die aufgezeichneten Daten wurden während der Messung kontinuierlich per WLAN Verbindung an den Computer gesendet und abgespeichert. (Laurie King et al. 2013)

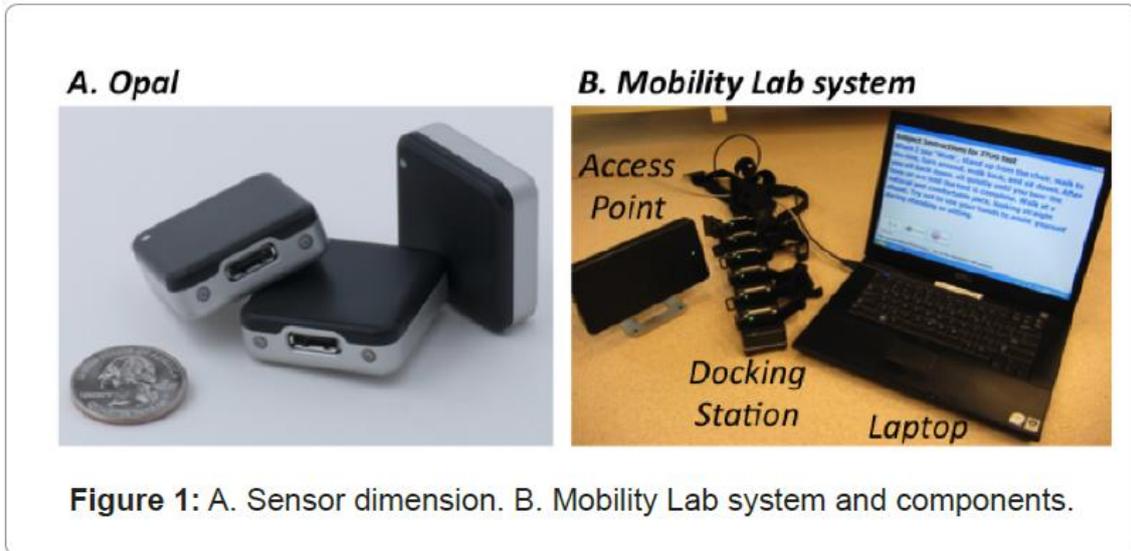


Abbildung 4: Bestandteile des Mobility Lab® Sensorsystems von APDM. (aus Laurie King et al. 2013)

2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware JMP, Version 12.2.0 von SAS. Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert < 0.05 festgelegt und die Alphafehlerkumulierung anschließend nach Bonferroni korrigiert. Die Daten werden nachfolgend mit Mittelwert (Standardabweichung) und berechnetem p-Wert dargestellt.

2.5.1. Demographische und klinische Daten

Für die statistische Analyse der demographischen und klinischen Parameter wurde abhängig von der Verteilungsart der jeweiligen Stichprobe der Zweistichproben-t-Test bzw. der Wilcoxon-Rangsummen Test verwendet. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Shapiro-Wilk Tests. Das Geschlecht wurde aufgrund des nominalen Skalenniveaus mittels Fisher's exact Test verglichen. Die statistische Analyse der MDS-UPDRS-III Werte erfolgte mit Hilfe einer multivariaten Regression, mit Einschluss von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht.

2.5.2. Analyse der Bewegungsparameter

Insgesamt wurden sechs Parameter des iTUG-Tests ausgewertet und verglichen, wobei zuvor der Mittelwert aus den beiden Testdurchgängen mit 7m-Gehstrecke berechnet wurde. Die Änderung der Bewegungsparameter im 2-Jahresverlauf wurde anhand der Differenz zwischen den Daten der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung analysiert. Der Vergleich der Bewegungsparameter zwischen der Parkinsonkohorte und der Kontrollkohorte erfolgte mit Hilfe einer multivariaten Regression, mit Einschluss von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht.

Für die Untersuchung der Änderung der Bewegungsparameter in Abhängigkeit von den PM wurden lediglich die Probanden mit einer „2 PM-Konstellation“ verglichen. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe einer multivariaten Regression, mit Einschluss von Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und Mini-Mental-Status-Test. Der Vergleich der Bewegungsparameter zwischen männlichen und weiblichen Probanden wurde abhängig von der Verteilungsart mittels Zweistrichproben-t-test bzw. Wilcoxon-Rangsummen Test durchgeführt.

3. Ergebnisse

Die nachfolgend tabellarisch aufgeführten Daten und die daraus resultierenden Ergebnisse stammen von der zweiten und dritten Follow-up-Untersuchung der TREND-Studie sowie der COEN-Studie. Bei der Darstellung der Ergebnisse sowie der anschließenden Diskussion wird die zweite Follow-up-Untersuchung als „Baseline-Untersuchung“ und die dritte Follow-up-Untersuchung als „Follow-up-Untersuchung“ definiert.

3.1. Demographische und klinische Daten

3.1.1. Vergleich der Parkinson- und der Kontrollkohorte

Die Parkinsonkohorte und die alters- und geschlechts-gematchten Kontrollen unterschieden sich nicht signifikant in den demographischen Parametern Körpergröße und Gewicht sowie der kognitiven Leistungsfähigkeit (MMST), wobei der Vergleich der Körpergröße mit einem p-Wert von 0.052 allerdings einen Trend zur Signifikanz ($0.05 \leq p < 0.10$) aufwies. Verglichen mit der Kontrollkohorte erzielten IPS-Patienten mit durchschnittlich 25 Punkten erwartungsgemäß signifikant höhere Punktwerte im MDS-UPDRS-III ($p < 0.0001$).

Tabelle 1A: Darstellung der demographischen und klinischen Daten einer Parkinsonkohorte (IPS) sowie einer alters- und geschlechts-gematchten Kontrollkohorte

Parameter	IPS (n=113)	Kontrollen (n=113)	p-Wert
Alter [Jahre]	67 (8)	67 (7)	1.0
Geschlecht	41(w)/72(m)	41(w)/72(m)	1.0
Körpergröße [cm]	173 (10)	170 (10)	0.052
Gewicht [kg]	78 (15)	79 (13)	0.66

MDS-UPDRS-III (0-132)	25 (11)	1.5 (3.7)	<0.0001
H&Y (0-5)	2.1 (0.5)	-	-
MMST (0-30)	27 (6)	29 (1)	0.26

Die Werte sind dargestellt mit Mittelwert (Standardabweichung). Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des t-Tests bzw. des Wilcoxon-Tests. Das Geschlecht wurde mittels Fisher's Exact Test verglichen. P-Werte < 0.05 werden als signifikant betrachtet und sind fett gedruckt, Werte $0.05 \leq p < 0.10$ weisen einen Trend zur Signifikanz auf und sind kursiv dargestellt. cm - Zentimeter; H&Y - Hoehn & Yahr Skala; IPS - Idiopathisches Parkinson-Syndrom; kg - Kilogramm; MDS-UPDRS-III - Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale Teil III: "motorische Untersuchung"; MMST - Mini-Mental-Status-Test.

3.1.2. Vergleich der Niedrig- und der Hochrisiko-Kohorte

Die Niedrigrisiko-Kohorte (NK) und die Hochrisiko-Kohorte (HK) zeigten keine signifikanten Unterschiede bei den demographischen Parametern Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht sowie der kognitiven Leistungsfähigkeit (MMST). Die Geschlechterverteilung war in beiden Studienpopulationen mit 211 weiblichen und 201 männlichen Probanden bzw. 25 weiblichen und 26 männlichen Probanden annähernd ausgeglichen. Der Vergleich des Durchschnittsalters wies mit einem p-Wert von 0.054 jedoch einen Trend zur Signifikanz auf.

Das Ergebnis des MDS-UPDRS-III unterschied sich zwischen den Risikokohorten signifikant ($p = 0.0001$). Die HK erzielte dabei im Durchschnitt höhere Punktzahlen (2.3) als die NK (0.8).

Tabelle 1B: Darstellung der demographischen und klinischen Daten einer Niedrigrisiko- (NK, 0/1 PM) sowie einer Hochrisiko-Kohorte (HK, 2/3 PM) für das IPS

Parameter	NK (n=412)	HK (n=51)	p-Wert
Alter [Jahre]	66 (7)	68 (8)	<i>0.054</i>
Geschlecht	211(w)/201(m)	25(w)/26(m)	0.77
Körpergröße [cm]	169 (9)	168 (8)	0.27
Gewicht [kg]	76 (15)	78 (12)	0.46
MDS-UPDRS-III (0-132)	0.8 (1.6)	2.3 (3.7)	0.0001
MMST (0-30)	29 (1)	29 (1)	0.80

Die Werte sind dargestellt mit Mittelwert (Standardabweichung). Die statistische Analyse der Parameter Alter, Körpergröße, Gewicht sowie MMST erfolgte mit Hilfe des t-Tests bzw. des Wilcoxon-Tests. Das Geschlecht wurde mittels Fisher's Exact Test verglichen. Die statistische Analyse des UPDRS-III erfolgte mit Hilfe einer multivariaten Regression, mit Einschluss von Alter,

Geschlecht, Körpergröße und Gewicht. P-Werte < 0.05 werden als signifikant betrachtet und sind fett gedruckt, Werte $0.05 \leq p < 0.10$ weisen einen Trend zur Signifikanz auf und sind kursiv dargestellt. cm – Zentimeter; HK - Hochrisiko-Kohorte; kg – Kilogramm; MDS-UPDRS-III - Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale Teil III: “motorische Untersuchung”; MMST - Mini-Mental-Status-Test; NK - Niedrigrisiko-Kohorte.

3.2. Vergleich ausgewählter Bewegungsparameter zwischen Parkinsonpatienten und einer alters- und geschlechts-gematchten Kontrollkohorte

Die Untersuchung der Transferbewegungen STS und TTS ergab in allen erhobenen Parametern signifikante Unterschiede zwischen IPS-Patienten und Kontrollen. Die IPS-Patienten benötigten im Vergleich zur Kontrollkohorte für die Ausführung der beiden untersuchten Transferbewegungen signifikant mehr Zeit und zeigten eine signifikant verminderte maximale Winkelgeschwindigkeit und Rumpfdrehung.

Tabelle 2: Vergleich der Parameter von STS und TTS zwischen einer Parkinsonkohorte (IPS) sowie einer alters- und geschlechts-gematchten Kontrollkohorte

Parameter	IPS (n=113)	Kontrollen (n=113)	p-Wert
Sit-to-Stand: Dauer [Sek.]	2.4 (0.5)	2.3 (0.4)	0.03
Sit-to-Stand: ω_{\max} [Grad/Sek.]	99 (48)	124 (54)	<0.0001
Sit-to-Stand: Rumpfdrehung [Grad]	33 (8)	37 (8)	<0.0001
Turn-to-Sit: Dauer [Sek.]	5.1 (2.1)	4.4 (2.5)	<0.0001
Turn-to-Sit: ω_{\max} [Grad/Sek.]	134 (36)	182 (38)	<0.0001
Turn-to-Sit: Rumpfdrehung [Grad]	19 (6)	24 (9)	<0.0001

Die Werte sind dargestellt mit Mittelwert (Standardabweichung). Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des t-Tests bzw. des Wilcoxon-Tests. P-Werte < 0.05 werden als signifikant betrachtet und sind fett gedruckt. IPS - Idiopathisches Parkinson-Syndrom; ω_{\max} - maximale Winkelgeschwindigkeit.

3.3. Untersuchung ausgewählter Bewegungsparameter sowie des MDS-UPDRS-III in Risikopopulationen für die Parkinsonerkrankung im 2-Jahresverlauf

Aufbauend auf den statistisch signifikanten Unterschieden zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollen, wurde die Änderung der erhobenen Bewegungsparameter der Transferbewegungen STS und TTS im Abstand von zwei Jahren untersucht.

3.3.1. Baseline-Untersuchung

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung zeigte die HK im Vergleich zur NK eine signifikant verminderte Rumpfdrehung bei der Transferbewegung TTS ($p = 0.01$) sowie ein signifikant höherer MDS-UPDRS-III Wert ($p = 0.0001$). Bei der Transferbewegung STS sowie den übrigen Parametern der Transferbewegung TTS konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Risikopopulationen gefunden werden.

Tabelle 3A: Vergleich der Parameter von STS und TTS zwischen zwei Risikopopulationen für das IPS zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung

Parameter	NK (n=412)	HK (n=51)	p-Wert
Sit-to-Stand: Dauer [Sek.]	2.2 (0.3)	2.3 (0.3)	0.48
Sit-to-Stand: ω_{\max} [Grad/Sek.]	132 (48)	127 (44)	0.79
Sit-to-Stand: Rumpfdrehung [Grad]	40 (8)	38 (8)	0.84
Turn-to-Sit: Dauer [Sek.]	4.1 (0.7)	4.1 (0.7)	0.91
Turn-to-Sit: ω_{\max} [Grad/Sek.]	187 (34)	177 (33)	0.42
Turn-to-Sit: Rumpfdrehung [Grad]	24 (7)	22 (6)	0.01
MDS-UPDRS-III (0-132)	0.8 (1.6)	2.3 (3.7)	0.0001

Die Werte sind dargestellt mit Mittelwert (Standardabweichung). Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe einer multivariaten Regression, mit Einschluss von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht. P-Werte < 0.05 werden als signifikant betrachtet und sind fett geruckt. HK - Hochrisiko-Kohorte; NK - Niedrigisiko-Kohorte; ω_{\max} - maximale Winkelgeschwindigkeit.

3.3.2. Follow-up-Untersuchung

Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung wies die HK verglichen mit der NK eine signifikant verringerte maximale Winkelgeschwindigkeit (ω_{\max}) bei der Transferbewegung TTS auf ($p = 0.01$). Außerdem unterscheiden sich die Ergebnisse im MDS-UPDRS-III signifikant bei den Risikopopulationen ($p = 0.003$), wobei die durchschnittliche Punktzahl der HK (4.0) um das 2.5-fache höher lag als bei der NK (1.6). Für die übrigen Bewegungsparameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3B: Vergleich der Parameter von STS und TTS und des MDS-UPDRS-III zwischen zwei Risikopopulationen für das IPS zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung

Parameter	NK (n=412)	HK (n=51)	p-Wert
Sit-to-Stand: Dauer [Sek.]	2.3 (0.4)	2.3 (0.3)	0.78
Sit-to-Stand: ω_{\max} [Grad/Sek.]	132 (56)	130 (66)	0.56
Sit-to-Stand: Rumpfdrehung [Grad]	38 (8)	36 (8)	0.20
Turn-to-Sit: Dauer [Sek.]	4.0 (0.8)	4.2 (0.7)	0.55
Turn-to-Sit: ω_{\max} [Grad/Sek.]	180 (34)	164 (35)	0.01
Turn-to-Sit: Rumpfdrehung [Grad]	23 (8)	23 (6)	0.55
MDS-UPDRS-III (0-132)	1.6 (3.5)	4.0 (6.0)	0.003

Die Werte sind dargestellt mit Mittelwert (Standardabweichung). Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe einer multivariaten Regression, mit Einschluss von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht. P-Werte < 0.05 werden als signifikant betrachtet und sind fett geruckt. HK - Hochrisiko-Kohorte; MDS-UPDRS-III - Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale Teil III: "motorische Untersuchung"; NK - Niedrigrisiko-Kohorte; ω_{\max} - maximale Winkelgeschwindigkeit.

3.3.3. Differenz zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung

Die Veränderung der erhobenen Bewegungsparameter der Transferbewegungen im 2-Jahresverlauf wurde zusätzlich anhand der Differenz der Werte der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung sowie der MDS-UPDRS-III Werte untersucht. Die beiden untersuchten TREND-Kohorten (NK und HK) zeigten hierbei keine signifikanten Unterschiede. Für die maximale Winkelgeschwindigkeit (ω_{\max}) bei der Transferbewegung TTS ergab sich

allerdings ein Trend, bei dem die HK eine stärkere Geschwindigkeitsabnahme gegenüber der NK zeigte ($p = 0.07$).

Tabelle 4: Vergleich der Differenz der Parameter von SST und TTS sowie des MDS-UPDRS-III zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung zweier Risikopopulationen für das IPS

Parameter	NK (n=412)	HK (n=51)	p-Wert
Sit-to-Stand: Dauer [Sek.]	0.0 (0.5)	0.0 (0.5)	0.80
Sit-to-Stand: ω_{\max} [Grad/Sek.]	0.0 (62)	3.0 (62)	0.52
Sit-to-Stand: Rumpfdrehung [Grad]	-2.0 (8.0)	-2.0 (8.0)	0.31
Turn-to-Sit: Dauer [Sek.]	0.0 (1.0)	0.1 (0.8)	0.65
Turn-to-Sit: ω_{\max} [Grad/Sek.]	-7 (30)	-13 (27)	<i>0.07</i>
Turn-to-Sit: Rumpfdrehung [Grad]	-1.0 (7.0)	1.0 (6.0)	0.14
MDS-UPDRS-III (0-132)	0.8 (3.1)	1.6 (4.6)	0.19

Die Werte sind dargestellt mit Mittelwert (Standardabweichung). Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe einer multivariaten Regression, mit Einschluss von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht. Werte $0.05 \leq p < 0.10$ weisen einen Trend zur Signifikanz auf und sind kursiv dargestellt. HK - Hochrisiko-Kohorte; MDS-UPDRS-III - Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale Teil III: "motorische Untersuchung"; NK - Niedrigrisiko-Kohorte; ω_{\max} - maximale Winkelgeschwindigkeit.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Transferbewegungen STS und TTS sowie des MDS-UPDRS-III im 2-Jahresverlauf lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Bei der Baseline-Untersuchung unterschieden sich die untersuchten Risikopopulationen signifikant hinsichtlich des Parameters Rumpfdrehung bei der TTS-Bewegung sowie dem Ergebnis der MDS-UPDRS-III. Bei der zwei Jahre später durchgeführten Follow-up-Untersuchung wies die HK gegenüber der NK eine signifikant verringerte maximale Winkelgeschwindigkeit bei der TTS-Bewegung sowie signifikant höhere MDS-UPDRS-III Werte (4.0 vs. 1.6) auf. Die Rumpfdrehung bei der TTS-Bewegung unterschied sich jedoch nicht mehr signifikant. Der Vergleich der Differenz der Parameter von STS und TTS sowie der MDS-UPDRS-III Werte zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung ergab einen Trend, bei dem die HK verglichen mit der NK eine

höhere Abnahme der maximalen Winkelgeschwindigkeit bei der TTS-Bewegung zeigte.

3.4. Untersuchung des Einflusses von klinischen und demographischen Parametern auf die ausgewählten Bewegungsparameter

Nachfolgend wurden die Bewegungsparameter der Transferbewegungen STS und TTS sowie deren Änderungen im 2-Jahresverlauf in Abhängigkeit von den vorliegenden PM, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie dem Geschlecht der Probanden untersucht.

3.4.1. Einfluss nicht-motorischer Prodromalmarker

Die Änderung des Parameters „maximale Winkelgeschwindigkeit (ω_{\max})“ bei der Transferbewegung TTS wurde in Bezug auf nicht-motorische PM untersucht. Probanden mit einer 2 PM-Konstellation mit einem der drei untersuchten PM (Depression, Hyposmie, RBD) unterschieden sich nicht signifikant gegenüber Probanden mit einer 2 PM-Konstellation ohne den jeweiligen PM hinsichtlich der Veränderung der maximalen Winkelgeschwindigkeit (ω_{\max}) im 2-Jahresverlauf. Es zeigte sich jedoch ein Trend, dass das Fehlen von Depression in der 2 PM-Konstellation eine stärkere Abnahme der maximalen Winkelgeschwindigkeit (ω_{\max}) bedingte ($p = 0.09$).

Tabelle 5: Vergleich von PM innerhalb der Gruppen mit zwei PM bezüglich der Veränderung der maximalen Winkelgeschwindigkeit (ω_{\max}) bei der Transferbewegung TTS zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung

2 PM mit DEP (n=40)	2 PM ohne DEP (n=9)	p-Wert
-9.9 (24)	-29.3 (35)	0.09
2 PM mit HYP (n=29)	2 PM ohne HYP (n=20)	
-13.6 (31)	-13.1 (21)	0.73
2 PM mit RBD (n=29)	2 PM ohne RBD (n=20)	

-18.1 (27)	-6.6 (27)	0.14
------------	-----------	------

Die Werte sind dargestellt mit Mittelwert (Standardabweichung). Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe einer multivariaten Regression, mit Einschluss von Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und Mini-Mental-Status-Test. Werte $0.05 \leq p < 0.10$ weisen einen Trend zur Signifikanz auf und sind kursiv dargestellt. DEP - Depression; HYP - Hyposmie; PM - Prodromalmarker; RBD - Rapid-eye-movement sleep Behaviour Disorder.

3.4.2. Einfluss des Zeitpunkts der Diagnosestellung

Drei TREND-Probanden entwickelten 31, 25 und 17 Monate nach Abschluss der Baseline-Untersuchung ein IPS. Die Bewegungsdaten der Transferbewegungen STS und TTS sowie die MDS-UPDRS-III Werte dieser Probanden zeigten, verglichen mit den Daten der Parkinson- und Kontrollkohorte (vgl. Tabelle 2), keine eindeutigen „Parkinson-gerichteten“ Veränderungen.

Tabelle 6: Vergleich der Bewegungsdaten und der MDS-UPDRS-III Werte der Baseline-Untersuchung dreier Probanden, die nach der Baseline-Untersuchung ein IPS entwickelt haben, mit den Daten der Kontroll- bzw. Parkinsonkohorte

Parameter	Kontrolle (n=113)	1	2	3	IPS (n=113)
Sit-to-Stand: Dauer [Sek.]	2.3 (0.4)	2.5	1.9	2.3	2.4 (0.5)
Sit-to-Stand: ω_{\max} [Grad/Sek.]	124 (54)	68	126	81	99 (48)
Sit-to-Stand: Rumpfdrehung [Grad]	37 (8)	20	37	31	33 (8)
Turn-to-Sit: Dauer [Sek.]	4.4 (2.5)	3.8	4.5	4.0	5.1 (2.1)
Turn-to-Sit: ω_{\max} [Grad/Sek.]	182 (38)	180	210	136	134 (36)
Turn-to-Sit: Rumpfdrehung [Grad]	24 (9)	12	23	15	19 (6)
MDS-UPDRS-III (0-132)	1.5 (3.7)	8	0	0	25 (11)

Die Werte sind dargestellt mit Mittelwert (Standardabweichung). Diagnosestellung 31 Monate (Patient 1), 25 Monate (Patient 2) und 17 Monate (Patient 3) nach der Baseline-Untersuchung. IPS - Idiopathisches Parkinson-Syndrom; MDS-UPDRS-III – Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale Teil III: “motorische Untersuchung”; ω_{\max} - maximale Winkelgeschwindigkeit.

3.4.3. Einfluss des Geschlechts der Probanden

Bei der Baseline-Untersuchung zeigten männliche Probanden gegenüber weiblichen Probanden eine signifikant verringerte maximale Winkelgeschwindigkeit (ω_{\max}) während den Transferbewegungen STS ($p < 0.0001$) und TTS ($p < 0.0001$) sowie eine signifikant reduzierte Rumpfdrehung bei der Transferbewegung STS ($p < 0.0001$).

Bei der Differenz zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung unterschieden sich die weiblichen und männlichen Probanden signifikant hinsichtlich der maximalen Winkelgeschwindigkeit (ω_{\max}) während der Transferbewegung STS ($p = 0.03$) sowie der Rumpfdrehung bei der Transferbewegung TTS ($p = 0.01$).

Die übrigen Bewegungsparameter zeigten keine geschlechtsspezifisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 7: Vergleich der Bewegungsdaten und der MDS-UPDRS-III Werte zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung sowie der Differenz zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung in Abhängigkeit vom Geschlecht der Probanden

Baseline-Untersuchung	Weiblich (n=236)	Männlich (n=227)	p-Wert
Sit-to-Stand: Dauer [Sek.]	2 (0)	2 (0)	0.89
Sit-to-Stand: ω_{\max} [Grad/Sek.]	147 (55)	114 (32)	<0.0001
Sit-to-Stand: Rumpfdrehung [Grad]	41 (8)	37 (7)	<0.0001
Turn-to-Sit: Dauer [Sek.]	4 (1)	4 (1)	0.78
Turn-to-Sit: ω_{\max} [Grad/Sek.]	192 (35)	179 (32)	<0.0001
Turn-to-Sit: Rumpfdrehung [Grad]	24 (8)	23 (7)	0.58
MDS-UPDRS-III (0-132)	1 (1)	1 (2)	0.12
Differenz zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung	Weiblich (n=236)	Männlich (n=227)	p-Wert
Sit-to-Stand: Dauer [Sek.]	0 (0)	0 (0)	0.12
Sit-to-Stand: ω_{\max} [Grad/Sek.]	7 (79)	-5 (37)	0.03
Sit-to-Stand: Rumpfdrehung [Grad]	-2 (9)	-2 (7)	0.33
Turn-to-Sit: Dauer [Sek.]	0 (1)	0 (1)	0.20
Turn-to-Sit: ω_{\max} [Grad/Sek.]	-7 (32)	-7 (28)	0.96

Turn-to-Sit: Rumpfdrehung [Grad]	0 (8)	-2 (6)	0.01
MDS-UPDRS-III (0-132)	1 (3)	1 (4)	0.12

Die Werte sind dargestellt mit Mittelwert (Standardabweichung). Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des t-Tests bzw. des Wilcoxon-Tests. P-Werte < 0.05 werden als signifikant betrachtet und sind fett geruckt. MDS-UPDRS-III - Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale Teil III: "motorische Untersuchung"; ω_{max} - maximale Winkelgeschwindigkeit.

4. Diskussion

Das IPS ist eine progressiv verlaufende Erkrankung, bei der bereits Jahre oder sogar Jahrzehnte vor der klinischen Diagnosestellung neurodegenerative Prozesse nachgewiesen werden konnten. Die Früherkennung anhand bestimmter Symptome bzw. Marker, schon während der prodromalen Phase, könnte zum besseren Verständnis der Erkrankung beitragen und eine Chance für neuroprotektive und individuelle Therapieinterventionen bieten. Daher liegt der Schwerpunkt der aktuellen Parkinson-Forschung auf der Detektion spezifischer Parameter bzw. Marker, die das Potential besitzen, Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko (HK) von gesunden Personen zu unterscheiden.

Die Prodromalphase ist durch das Auftreten bestimmter motorischer und nicht-motorischer Symptome sowie Krankheiten charakterisiert (Postuma & Berg 2016; Schrag et al. 2015). Defizite der Motorik und Bewegung, bspw. bei Transferbewegungen, können hierbei durch den Einsatz inertialer Sensorsysteme erfasst werden (Van Uem et al. 2016).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Transferbewegungen „Aufstehen“ (STS) und „Hinsetzen“ (TTS) anhand von Bewegungsparametern zweier prospektiv angelegter Studien (die longitudinale TREND-Studie und die COEN-Querschnittsstudie), die mittels des iTUG-Tests erhoben wurden, hinsichtlich ihres Potentials als PM des IPS quantitativ untersucht. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der MDS-UPDRS-III analysiert und bezüglich der Eignung als Frühmarker mit den Resultaten der quantitativen Bewegungsanalyse verglichen. Abgesehen von der Parkinson- und Kontrollkohorte wurden die untersuchten Gruppen anhand der Anzahl der diagnostizierten Prodromalmarker (0/1 bzw. 2/3) eingeteilt. Somit konnten unterschiedliche Risikopopulationen verglichen und ein möglicher „Parkinson-gerichteter“ Progress dargestellt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Potential von ausgewählten, quantitativen Bewegungsparametern als Frühmarker des IPS untersucht und auf diese Weise

zur Selektion von Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko beigetragen werden.

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung der Bewegungsparameter und der MDS-UPDRS-III Werte zwischen IPS-Patienten und Kontrollen diskutiert und in den aktuellen Forschungskontext eingeordnet. Anschließend folgt die Diskussion der Untersuchung der Bewegungsparameter und des MDS-UPDRS-III in Risikopopulationen für das IPS im 2-Jahresverlauf. Im letzten Abschnitt der Diskussion sollen die Einflüsse bestimmter klinischer und demographischer Parameter auf die Durchführung der ausgewählten Transferbewegungen erörtert werden.

4.1. Vergleich ausgewählter Bewegungsparameter zwischen Parkinsonpatienten und einer Kontrollkohorte

Bei der Analyse der Transferbewegungen STS und TTS unterschieden sich die IPS-Patienten gegenüber den alters- und geschlechts-gematchten Kontrollen in allen untersuchten Bewegungsparametern. IPS-Patienten benötigten für die Durchführung der Bewegungen signifikant mehr Zeit und wiesen signifikant verringerte Werte bei den Parametern maximale Winkelgeschwindigkeit sowie Rumpfdrehung auf.

Bislang gibt es nur wenige Arbeiten, welche die Transferbewegungen STS und TTS mittels inertialer Sensorsysteme quantitativ untersucht und hinsichtlich ihres Potentials als PM bewertet haben. Frühere Studien von Mak und Kollegen (2005) sowie Buckley und Kollegen (2008) konnten bei der Messung der STS-Bewegung mittels videobasierter Aufzeichnungssysteme und sensorischer Bodenmatten zeigen, dass IPS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen eine signifikant verlangsamte Bewegungsausführung aufwiesen und dementsprechend mehr Zeit für die STS- bzw. TTS-Bewegung benötigten (Buckley, Pitsikoulis & Hass 2008; Mak & Hui-Chan 2005). Eine weitere Arbeitsgruppe konnte diese Beobachtung auch bei der TTS-Bewegung bestätigen (Salarian et al. 2010). Die Befunde decken sich mit den

Untersuchungsergebnissen der vorliegenden Arbeit. Die Dauer der Bewegungsausführung scheint somit möglicherweise ein geeigneter Parameter zur Differenzierung zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu sein. Allerdings lieferten mehrere Studien auch gegenteilige Ergebnisse und zeigten keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Dauer für die Transferbewegungen STS bzw. TTS (Inkster & Eng 2004; Ramsey, Miszko & Horvat 2004; Weiss et al. 2010; Zijlstra et al. 2012). Diese widersprüchlichen Resultate können möglicherweise auf ein milderes Krankheitsstadium (H&Y; MDS-UPDRS) sowie die medikamentöse Einstellung der IPS-Patienten zurückgeführt werden. Die IPS-Patienten der vorliegenden Arbeit wiesen MDS-UPDRS-III Wert von 25 ± 11 auf, Hoehn und Yahr Werte von 2.1 ± 0.5 , waren im Mittel 67 ± 8 Jahre alt und wurden im Off-Zustand gemessen. In der von Weiss und Kollegen (2010) durchgeführten Studie hatte die rekrutierte Parkinsonkohorte hingegen mittlere UPDRS-III Werte von 19.1 ± 8.3 , Hoehn und Yahr Werte von 2.7 ± 0.7 , ein Durchschnittsalter von 66.8 ± 5.9 Jahren und befand sich zum Messzeitpunkt im On-Zustand (Weiss et al. 2010). Die Relevanz der Unterscheidung zwischen On- und Off-Zustand bei der quantitativen Erfassung von Transferbewegungen verdeutlichte eine Arbeit von Inkster und Kollegen (2004), bei der IPS-Patienten im Off-Zustand signifikant mehr Zeit für die STS-Bewegung benötigten als IPS-Patienten im On-Zustand und gesunde Kontrollen, die Dauer von IPS-Patienten im On-Zustand sowie Kontrollen war nahezu identisch (1.86 vs. 1.89) (Inkster & Eng 2004).

Neben der Dauer der Transferbewegungen STS und TTS wurden in der vorliegenden Arbeit die Parameter maximale Winkelgeschwindigkeit und Rumpfdrehung analysiert. Die Parkinsonkohorte wies hierbei sowohl bei der STS-Bewegung als auch bei der TTS-Bewegung eine signifikant verringerte maximale Winkelgeschwindigkeit sowie Rumpfdrehung auf. Eine Vorarbeit von Van Uem und Kollegen (2016), bei der 28 IPS-Patienten und 20 alters- und geschlechts-gematchten Kontrollpersonen mittels eines tragbaren Sensors im Lendenwirbelbereich quantitativ untersucht wurden, konnte zeigen, dass IPS-Patienten sowohl in der Flexions- sowie Extensionsphase der STS-Bewegung als auch in der Flexionsphase der TTS-Bewegung eine signifikant verringerte

maximale Winkelgeschwindigkeit aufwiesen (Van Uem et al. 2016). Zijlstra und Kollegen (2012) detektierten ebenfalls eine signifikant reduzierte maximale Winkelgeschwindigkeit in der Extensionsphase der STS-Bewegung sowie in der Flexionsphase der TTS-Bewegung (Zijlstra et al. 2012). Die Unterteilung der Transferbewegung in Flexions- und Extensionsphase ist hierbei durch die Verwendung eines unterschiedlichen Sensorsystems mit nur einem tragbaren Sensor bedingt. Der Parameter Rumpfdrehung bzw. der Bewegungsumfang des Rumpfes während der Transferbewegungen STS und TTS wurde ebenfalls in früheren Studien untersucht. Van Uem und Kollegen (2016) konnten bspw. eine signifikant eingeschränkte Rumpfdrehung bei IPS-Patienten während der Flexions- und Extensionsphase der TTS-Bewegung feststellen (Van Uem et al. 2016). Die Bewegungsverarmung und -verlangsamung von IPS-Patienten, insbesondere bei den Transferbewegungen STS und TTS, wurde in der Fachliteratur bereits mehrfach beschrieben und belegt (Inkster & Eng 2004; Mak et al. 2003; Weiss et al. 2010; Zampieri et al. 2010). Die signifikanten Unterschiede in der Bewegungsausführung der Transferbewegungen STS und TTS deuten darauf hin, dass IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen unterschiedliche Bewegungsstrategien anwenden. Es ist anzunehmen, dass diese Bewegungsstrategien auf die beim IPS typischerweise auftretenden motorischen Kardinalsymptome Bradykinese und Rigor zurückzuführen sind. Eine weitere Erklärung für die reduzierte Winkelgeschwindigkeit und die eingeschränkte Rumpfdrehung ist möglicherweise die bei IPS-Patienten beobachtete defizitäre Rekrutierung von Muskelkraft sowie Ko-Kontraktionen der Unterschenkelmuskulatur (M. soleus und M. tibialis anterior), welche eine verringerte Beschleunigungskraft zur Folge haben können (Bishop et al. 2005; Wierzbicka et al. 1991). Die Beeinträchtigung des Gleichgewichts- und Stabilitätsempfindens (Crenna et al. 2007) sowie die eingeschränkte axiale Flexibilität der Wirbelsäule (Huxham et al. 2008) sind weitere Faktoren, die bei IPS-Patienten zu Schwierigkeiten bei Drehbewegungen führen können. Die verminderte Rumpfdrehung kann durch die übermäßige Flexion des Rumpfes (*exaggerated flexion strategy*), welche IPS-Patienten eine größere Stabilität und

Sicherheit bei der Bewegungsausführung verleiht, erklärt werden (Van Uem et al. 2016).

Einige Vorarbeiten zeigten jedoch im Vergleich zur vorliegenden Arbeit abweichende Ergebnisse. Studien von Salarian und Kollegen (2010) sowie Zampieri und Kollegen (2010) untersuchten die einzelnen Teilkomponenten des iTUG-Tests (STS, Gang, Drehbewegung, TTS) bei einer Parkinson- und Kontrollkohorte mit Hilfe von 5 bzw. 7 tragbaren Sensoren, dabei zeigten sich bei den IPS-Patienten keine signifikant verringerten Werte der maximalen Winkelgeschwindigkeit bei der STS-Bewegung sowie der Rumpfdrehung bei der STS- und TTS-Bewegung (Salarian et al. 2010; Zampieri et al. 2010). Darüber hinaus fanden Nikfekar und Kollegen (2002) bei der quantitativen Messung der STS-Bewegung sogar eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöhte maximale Winkelgeschwindigkeit während der Hüftflexion bei IPS-Patienten (Nikfekar et al. 2002). Die in diesen Vorarbeiten untersuchten IPS-Patienten befanden sich jedoch nur in einem milden Krankheitsstadium (UPDRS-III Werte 20.0 ± 9.4 bzw. 14.6 ; Hoehn und Yahr Werte 1.6 ± 0.5 bzw. 1.75 , Durchschnittsalter 60.4 ± 8.5 Jahre bzw. 56 Jahre). Dies lässt vermuten, dass IPS-Patienten ihre motorischen Defizite im frühen Krankheitsstadium mit Hilfe spezieller Bewegungsstrategien (bspw. *exaggerated flexion strategy*) möglicherweise kompensieren können. Pathologische Bewegungsauffälligkeiten bei der STS-Bewegung scheinen daher erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium aufzutreten (Salarian et al. 2010).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass IPS-Patienten Defizite bei der Ausführung der Transferbewegungen STS und TTS aufzeigen und diese mittels eines tragbaren Sensorsystems objektiv und quantitativ erfasst werden können. Der iTUG-Test stellt hierbei ein probates Mittel zur Differenzierung zwischen IPS-Patienten und gesunden Personen dar (Palmerini et al. 2013). Aufgrund der meist jahrelangen Prodromalphase ist es denkbar, dass die motorischen Auffälligkeiten bei der STS- bzw. TTS-Bewegung bereits Jahre vor der klinischen Diagnose auftreten und somit zur Früherkennung von IPS beitragen könnten.

4.2. Untersuchung ausgewählter Bewegungsparameter sowie des MDS-UPDRS-III in Risikopopulationen für die Parkinsonerkrankung im 2-Jahresverlauf

Die Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen, wie bspw. Morbus Parkinson, anhand spezifischer Biomarker ist Gegenstand aktueller Forschung. Biomarker sind definiert als objektiv messbare Charakteristika einer Erkrankung, die als Indikator normaler bzw. pathologischer Prozesse oder pharmakologischer Reaktionen auf therapeutische Interventionen bewertet werden (Atkinson et al. 2001). Die Identifikation sensitiver und spezifischer Biomarker zur Selektion von Risikopopulationen ist von großer Bedeutung, da sie die Grundlage für die Anwendung frühzeitiger neuroprotektiver Therapieinterventionen bildet (D. Berg et al. 2013; Wu, Le & Jankovic 2011). Die motorische Untersuchung mit Hilfe von Ratingskalen (MDS-UPDRS) oder tragbaren Sensorsystemen scheint hierbei ein vielversprechender Ansatz zu sein (Gerlach et al. 2012; Maetzler & Hausdorff 2012; R. B. Postuma et al. 2012).

Mehrere Vorarbeiten konnten zeigen, dass motorische Defizite bzw. Bewegungseinschränkungen bereits während der prodromalen Phase des IPS auftreten können und somit möglicherweise potentielle Früh- bzw. Biomarker darstellen (Chen et al. 2014; Hasmann et al. 2014; Mirelman et al. 2016; Schrag et al. 2015). Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit das Potential der Transferbewegungen STS und TTS sowie der MDS-UPDRS-III als PM des IPS untersucht und miteinander verglichen. Aufbauend auf den Ergebnissen der vergleichenden Untersuchung der Transferbewegungen STS und TTS zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollen wurde hierzu die Dynamik der Bewegungsparameter sowie der MDS-UPDRS-III Werte im 2-Jahresverlauf analysiert. Die Parameter der STS- bzw. TTS-Bewegung sowie die Ergebnisse der MDS-UPDRS-III wurden dabei zu zwei unterschiedlichen Messzeitpunkten (Baseline- und Follow-up-Untersuchung) zwischen zwei Risikopopulationen (NK und HK) für das IPS verglichen. Zur besseren Beurteilung der Progredienz wurde zusätzlich die Differenz der Parameter von

STS und TTS sowie der MDS-UPDRS-III Werte zwischen den beiden Messungen untersucht.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass IPS-Patienten bereits während der Prodromalphase des IPS Defizite bei der Ausführung der Transferbewegungen STS und TTS aufweisen. Hierbei scheint der Parameter *maximale Winkelgeschwindigkeit bei der TTS-Bewegung* ($TTS: \omega_{max}$) das größte Potential als Verlaufparameter in der prodromalen Phase des IPS zu haben. Das Auftreten von MPS, die Defizite bei den Transferbewegungen STS und TTS in der präklinischen Phase des IPS miteinschließen, wurde zuvor in mehreren Studien untersucht (Lerche et al. 2015; Lerche, Hobert, et al. 2014; Louis & Bennett 2007; Postuma & Berg 2016). Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse sind allerdings aktuell noch weitgehend Forschungsgegenstand. Eine multifaktorielle Genese, bei der die Abnahme der nigrostriatalen Aktivität durch den sukzessiven Untergang dopaminergener Neurone einen wichtigen Faktor darstellt, ist sehr wahrscheinlich (Louis & Bennett 2007). Diese Annahme wird durch die pathologisch veränderten Bewegungsparameter bei IPS-Patienten sowie die starke Assoziation mit den motorischen Kardinalsymptomen des IPS bekräftigt (Gerlach et al. 2012). Zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Korrelate der MPS, speziell der Defizite bei den Transferbewegungen STS und TTS, sollten jedoch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Frühere Studien konnten bereits zeigen, dass Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für das IPS motorische Auffälligkeiten aufweisen (Buhmann et al. 2005; Mirelman et al. 2011; R. B. Postuma et al. 2012). Mirelman und Kollegen (2011) führten bei 25 gesunden LRRK2-Mutationsträgern, welche nachweislich ein erhöhtes Risiko an IPS zu erkranken hatten (Ozelius, Senthil & Saunders-Pullman, R S 2006), eine quantitative Bewegungsanalyse mittels eines tragbaren Accelerometers durch. Hierbei zeigte sich beim Vergleich der LRRK2-Mutationsträgern mit Nicht-Mutationsträgern ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Variabilität der Schrittzeit (Mirelman et al. 2011). Eine Vorarbeit von Postuma und Kollegen (2012) konnte zeigen, dass bei Patienten mit klinisch diagnostizierter REM-Schlafstörung bereits mehrere

Jahre vor der klinischen Diagnose des IPS motorische Defizite nachweisbar sind (R. B. Postuma et al. 2012). Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden der vorliegenden Arbeit überein und deuten darauf hin, dass die Erfassung motorischer Parameter einen möglichen Ansatz zur Differenzierung zwischen Risikopopulationen und gesunden Personen darstellen könnte. Die Sensitivität und Spezifität, insbesondere des Parameters $TTS: \omega_{max}$, muss in nachfolgenden longitudinalen Studien allerdings weiter untersucht werden.

Eines der meistverwendeten Messinstrumente zur klinischen Beurteilung der motorischen Dysfunktion bei IPS-Patienten ist der MDS-UPDRS. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der motorischen Untersuchung (Teil III) analog der Daten der quantitativen Bewegungsmessung untersucht. Hierbei erzielte die HK sowohl bei der Baseline-Untersuchung als auch bei der Follow-up-Untersuchung signifikant höhere MDS-UPDRS-III Werte. Der Vergleich der Differenz zwischen den beiden Messungen ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied. Die MDS-UPDRS-III Werte scheinen sich somit auf *konstitutioneller* Ebene zwischen den untersuchten Risikokohorten zu unterscheiden. *Konstitutionelle Marker* bezeichnen unveränderliche Merkmale, welche mit einem bestimmten Erkrankungsrisiko assoziiert sind und eine Aussage über die Erkrankungswahrscheinlichkeit erlauben. Dementsprechend nimmt die Wahrscheinlichkeit an IPS zu erkranken mit steigenden MDS-UPDRS-III Werten zu. Dies konnte eine Vorarbeit von Postuma und Kollegen (2012), bei der Patienten mit idiopathischer RBD untersucht wurden, ebenfalls nachweisen (R. B. Postuma et al. 2012). Der Parameter $TTS: \omega_{max}$, dessen Veränderung im 2-Jahresverlauf einen Trend zur Signifikanz zeigt (s. Tabelle 4B), kann hingegen am ehesten gemäß der Definition eines *State Markers* interpretiert werden. Dieser Marker spiegelt den Krankheitsverlauf wieder und dient daher der Verlaufsbeobachtung.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl die MDS-UPDRS-III als auch die quantitative Bewegungsanalyse mittels tragbaren Sensoren vielversprechende diagnostische Methoden zur Erfassung motorischer Dysfunktionen darstellen. Ein einheitlicher Konsens, welches das optimale diagnostische Verfahren

darstellt, existiert bislang noch nicht (Postuma & Berg 2016). Die motorische Untersuchung mittels MDS-UPDRS gestaltet sich im Vergleich zur quantitativen Bewegungsmessung mittels tragbaren Sensoren schwieriger, da sie von einem qualifizierten Untersucher (bspw. Neurologen) durchgeführt werden sollte und Störfaktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten zu berücksichtigen sind (Keezer, Wolfson & Postuma 2016; Postuma & Berg 2016). Zudem stellten Haaxma und Kollegen (2008) fest, dass die Erfassung von MPS mittels UPDRS die Detektionsrate von Risikopersonen für IPS nicht zuverlässig steigern konnte (Haaxma et al. 2008). Die quantitative Bewegungsanalyse mittels inertialer Sensorsysteme stellt hingegen eine objektive, einfach durchzuführende und preiswerte Alternative dar, welche den Fokus auf die motorischen Kardinalsymptome des IPS legt (Gerlach et al. 2012). Die Verwendung tragbarer Sensoren verbessert darüber hinaus die diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung motorischer Defizite in der Prodromalphase des IPS (Maetzler & Hausdorff 2012; A Weiss et al. 2011). Die quantitative Bewegungsanalyse scheint daher eine vielversprechende Option zur Diagnose von motorischen Symptomen/Defiziten bei IPS-Patienten zu sein.

Die vorgestellten Ergebnisse, lassen den Schluss zu, dass die quantitative Untersuchung der Transferbewegungen STS und TTS mittels inertialer Sensorsysteme möglicherweise zur Früherkennung des IPS beitragen kann. Der Parameter $TTS: \omega_{max}$ scheint dabei das größte Potential als PM zu haben. Die Sensitivität und Spezifität dieses Markers sollte in zukünftigen longitudinalen Studien überprüft werden.

4.3. Untersuchung des Einflusses von demographischen und klinischen Parametern auf die ausgewählten Bewegungsparameter

Neben den, für die motorischen Defizite primär ursächlichen neurodegenerativen Prozessen des IPS, beeinflussen möglicherweise weitere klinische und demographische Parameter die Ausführung der Transferbewegungen STS und TTS. Zur Quantifizierung dieser Einflüsse wurden ausgewählte Bewegungsparameter in Abhängigkeit von den

vorliegenden nicht-motorischen PM, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie dem Alter der Probanden untersucht.

Beim IPS werden sowohl motorische als auch nicht-motorische PM unterschieden (Postuma & Berg 2016; Schrag et al. 2015). Frühere Studien konnten bereits zeigen, dass die nicht-motorischen PM Hyposmie, RBD und Depression mit dem Auftreten prodromaler motorischer Defizite assoziiert sind (Lord et al. 2013; Postuma & Montplaisir 2006; S., P. & I. 2014; Siderowf et al. 2012). Daten der TREND-Studie weisen zusätzlich daraufhin, dass eine steigende Anzahl nicht-motorischer PM mit der Zunahme subtiler motorischer Veränderungen korreliert (Gaenslen et al. 2014). In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Veränderungen des Bewegungsparameters $TTS: \omega_{max}$, welcher sich bei der vorherigen Untersuchung im 2-Jahresverlauf als aussichtsreicher Marker des prodromalen IPS herausbildete, innerhalb von Gruppen mit einer 2 PM-Konstellation verglichen. Es zeigte sich ein Trend zur Signifikanz bei Fehlen von Depression in der 2 PM-Konstellation. Dies deutet darauf hin, dass die Konstellation „Hyposmie + RBD“ sehr wahrscheinlich die „gefährlichste“ Konstellation für eine Progression des Markers $TTS: \omega_{max}$ darstellt. Im Umkehrschluss stellt eine 2 PM-Konstellation mit Depression keine wirklich „gefährliche“ Konstellation für eine Progression des Markers $TTS: \omega_{max}$, und somit, nach dieser Beurteilung und Berücksichtigung dieses spezifischen TTS-Wertes, auch kein erhöhtes Risiko an IPS zu erkranken, dar. Voraussetzung ist, dass $TTS \omega_{max}$ tatsächlich prodromales IPS detektiert. In mehreren Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass der PM RBD mit einem durchschnittlichen relativen Risiko von 50 mit dem höchsten Erkrankungsrisiko assoziiert ist, gefolgt von Hyposmie mit einem relativen Risiko von 5 sowie Depression mit einem relativen Risiko von 1.8 (Fang et al. 2010; Gustafsson, Nordström & Nordström 2015; Iranzo et al. 2014; Mahlkecht et al. 2015; Postuma et al. 2009; Postuma, Gagnon, et al. 2015; Postuma & Berg 2016; Schrag et al. 2015; Siderowf et al. 2012; Wing et al. 2012). Das deutet darauf hin, dass die „Parkinson-gerichtete“ Verschlechterung des Parameters $TTS: \omega_{max}$ möglicherweise tatsächlich mit dem Risikograd für das IPS korreliert. Die PM-Konstellation mit dem höchsten Erkrankungsrisiko scheint gleichzeitig die

„gefährlichste“ Konstellation für die Progression des Parameters $TTS: \omega_{max}$ zu sein. Die deutlichste Progression bei Probanden mit einer 2 PM-Konstellation mit RBD und Hyposmie scheint das Ergebnis der vorherigen Untersuchung im 2-Jahresverlauf zu bestätigen, wonach genau dieser Parameter ein vielversprechender Marker zur Detektion des prodromalen IPS zu sein scheint.

Dem IPS geht eine mehrere Jahre andauernde Prodromalphase mit motorischen und nicht-motorischen Auffälligkeiten voraus (DeKosky & Marek 2003; Stern & Siderowf 2010). Bereits 2-5 Jahre vor der klinischen Diagnosestellung konnte bei IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine steigende Inzidenz der motorischen Symptome, wie bspw. Tremor, Rigor oder Gleichgewichtsstörungen festgestellt werden (Schrag et al. 2015). Bei diagnostizierten IPS-Patienten geht die zunehmende Progression des IPS mit einer Verschlechterung der motorischen Defizite einher (Alves et al. 2005; Poewe & Mahlknecht 2009). Mit der Fragestellung, ob diese Progredienz bereits in der Prodromalphase bei den Transferbewegungen STS und TTS nachzuweisen ist, wurden in der vorliegenden Arbeit die Bewegungsdaten und MDS-UPDRS-III Werte der Baseline-Untersuchung dreier Probanden, die nach der Baseline-Untersuchung ein IPS entwickelt haben, mit den Daten der Kontroll- bzw. Parkinsonkohorte verglichen. Hierbei zeigte sich kein eindeutiges Muster. Es konnte somit keine eindeutige Korrelation zwischen der Krankheitsprogredienz und der Progression der Bewegungsparameter der Transferbewegungen STS und TTS sowie der MDS-UPDRS-III Werte nachgewiesen werden. Die geringe Probandenzahl dieser Untersuchung (3) mindert allerdings die Aussagekraft des Befundes. Des Weiteren ist möglicherweise der Zeitraum vor der Diagnosestellung zu kurz, um eindeutige Aussagen über die Progression der Transferbewegungen STS und TTS treffen zu können. Eine Vorarbeit von Postuma und Kollegen (2012) dokumentierte eine Progression des Ergebnisses des iTUG-Tests sowie der UPDRS-III Werte während der Prodromalphase des IPS, bereits bis zu 10 Jahre vor der klinischen Diagnose konnten hierbei die ersten motorischen Defizite detektiert werden (R. B. Postuma et al. 2012). Eine mögliche Progression der Transferbewegungen STS und TTS während der prodromalen Phase muss

daher in weiteren Studien mit größerer Studienpopulation und längerem Untersuchungszeitraum nochmals geprüft werden.

Die grundlegenden Merkmale Alter und Geschlecht zählen zu den prognostischen Markern des IPS und können die Progression motorischer Symptome begünstigen (Szewczyk-Krolikowski et al. 2014). Eine Vorarbeit von Velseboer und Kollegen (2013) zeigte bereits, dass das männliche Geschlecht ein Hauptfaktor für die Zunahme motorischer Defizite bei IPS-Patienten ist (Velseboer et al. 2013). Allerdings liegen auch ältere Arbeiten vor, die keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Progredienz der motorischen Symptome nachweisen konnten (Jankovic & Kapadia 2001; Louis et al. 1999). Diese Variabilität der Untersuchungsergebnisse ist möglicherweise auf unterschiedliche methodische Ansätze zurückzuführen. Die Relevanz des Geschlechts als prognostischer Marker sowie die Korrelation mit der Verschlechterung motorischer Symptome ist somit nicht eindeutig geklärt (Marras, Rochon & Lang 2002). In dieser Arbeit wurden die Bewegungsparameter der Transferbewegungen STS und TTS zwischen männlichen und weiblichen Risikopatienten für das IPS verglichen. Das Ergebnis der Untersuchung der Bewegungsdaten und der MDS-UPDRS-III Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht der Probanden ist insbesondere beim Vergleich Baseline- zu Follow-up-Untersuchung und dem Parameter $TTS: \omega_{max}$ interessant. Die Daten deuten darauf hin, dass die Progredienz von $TTS: \omega_{max}$ v.a. für das männliche Geschlecht relevant sein dürfte. Das männliche Geschlecht gilt als Risikofaktor für IPS, da Männer im Vergleich zu Frauen ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko haben (Baba et al. 2005; Pringsheim et al. 2014; Savica et al. 2016). Die geschlechtsspezifische Untersuchung scheint somit ebenfalls das Potential des Markers $TTS: \omega_{max}$ als Selektionsparameter von Hochrisikopersonen für das IPS zu unterstreichen.

4.4. Limitationen

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist der Untersuchungszeitraum. Die longitudinale Untersuchung der Bewegungsparameter im 2-Jahresverlauf ist

möglicherweise zu kurz gewählt, um eindeutige Veränderungen der Transferbewegungen STS und TTS nachzuweisen. Dies ist jedoch dem komplexen Studiendesign geschuldet und die Limitation wird sich durch die Fortführung der TREND-Studie und der damit möglich werdenden weiterführenden Berechnungen von selbst „aufheben“. Dennoch konnte mit Hilfe des longitudinalen Studiendesigns eine signifikante Veränderung des Parameters $TTS: \omega_{max}$ festgestellt werden, was auf eine mögliche Progression der Transferbewegung TTS während der Prodromalphase des IPS hindeutet. Allerdings sollten die Hypothesen dieser Arbeit durch prospektive longitudinale Folgestudien mit längerem Untersuchungszeitraum bestätigt werden. Dabei könnte man untersuchen, welche Probanden der Risikokohorten tatsächlich an IPS erkranken und wie sich deren Bewegungsparameter im weiteren Krankheitsverlauf verhalten. Nur so lässt sich abschätzen, ob die quantitative Erfassung der Transferbewegungen STS und TTS, insbesondere des Parameters $TTS: \omega_{max}$ zur Selektion von Risikopersonen für das IPS geeignet ist.

4.5. Ausblick

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, ergänzend zu den Resultaten mehrerer Vorarbeiten (Maetzler & Hausdorff 2012; Mancini et al. 2012; Visser et al. 2007; A. Weiss et al. 2011; Zampieri et al. 2010), dass die quantitative Untersuchung der Motorik einen vielversprechenden Ansatz zur (Früh-)Erkennung des IPS darstellt. IPS-Patienten zeigen bereits in der Prodromalphase der Erkrankung subtile motorische Auffälligkeiten, die mit Hilfe von tragbaren Sensorsystemen detektiert werden können (Lerche, Hobert, et al. 2014; Schneider et al. 2012). Hierbei kommen klinische Tests, wie bspw. der iTUG-Test zum Einsatz. Die quantitative Bewegungsanalyse in der prodromalen Phase ermöglicht ein besseres Verständnis der neurodegenerativen Prozesse und der Krankheitsprogression des IPS. Dies eröffnet neue Perspektiven für die Früherkennung und konsekutiv für frühzeitige therapeutische Interventionsstrategien. Daher könnte die quantitative Analyse von Bewegungsabläufen, wie den Transferbewegungen STS und TTS, ein zukunftssträchtiges Diagnoseverfahren sein und wäre eine lohnenswerte Aufgabe für zukünftige Untersuchungen. Hierbei sollten, wie hier bereits erfolgt, auch nicht-motorische PM und RM des IPS berücksichtigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erfassung motorischer Defizite mit Hilfe tragbarer Sensoren ein potentiell Verfahren zur Detektion von Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko für das IPS ist und somit perspektivisch im Rahmen eines Biomarker-Panels eingesetzt werden kann.

5. Zusammenfassung

Infolge des demographischen Wandels -eine zunehmend älter werdende Bevölkerung- steigt die Prävalenz des IPS, sodass diese Erkrankung immer mehr in den Fokus der Wissenschaft rückt und an Bedeutung zunimmt. Insbesondere die mehrere Jahre vor der klinischen Diagnose beginnende Prodromalphase, in der bereits motorische bzw. nicht-motorische Symptome auftreten, ist Gegenstand aktueller Forschung. Die Früherkennung des IPS stellt eine Chance für frühzeitige neuroprotektive Therapieansätze dar. In mehreren früheren Studien konnte gezeigt werden, dass sich während der prodromalen Phase schon milde motorische Defizite, wie bspw. Gangbildveränderungen oder Transferstörungen manifestieren (Louis & Bennett 2007; Maetzler & Hausdorff 2012; R. B. Postuma et al. 2012; Postuma & Berg 2016).

Die vorliegende Arbeit soll durch die Untersuchung des Potentials geringer quantitativ gemessener Veränderungen der Transferbewegungen STS und TTS zur Selektion von Risikopersonen zur Früherkennung des IPS beitragen. Hierzu wurden 113 IPS-Patienten, 113 alters- und geschlechts-gematchte gesunde Kontrollen sowie 463 Risikopatienten mittels iTUG-Test quantitativ untersucht und die aufgezeichneten Bewegungsparameter der Transferbewegungen STS und TTS anschließend analysiert. Die Risikopatienten wurden dabei anhand der Anzahl der vorliegenden, nicht-motorischen PM Hyposmie, RBD und Depression in eine Hochrisiko-Kohorte (2/3 PM) sowie eine Niedrigrisiko-Kohorte (0/1 PM) eingeteilt. Im ersten Schritt wurden die Transferbewegungen zwischen den IPS-Patienten und den gesunden Kontrollen verglichen, basierend hierauf wurde im Anschluss die Progression der Bewegungsparameter im 2-Jahresverlauf sowie der Einfluss weiterer klinischer und demographischer Parameter untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass IPS-Patienten deutliche Defizite bei der Ausführung der Transferbewegungen STS und TTS aufweisen, wobei die „Parkinson-gerichtete“ Verschlechterung einzelner Bewegungsparameter bereits während der prodromalen

Krankheitsphase detektiert werden kann. Bei der Untersuchung der Transferbewegungen im 2-Jahresverlauf zeigen Hochrisikopersonen gegenüber Niedrigrisikopersonen bei der Transferbewegung TTS eine stärkere Abnahme der maximalen Winkelgeschwindigkeit. Die Untersuchung weiterer demographischer und klinischer Parameter hat gezeigt, dass die Kombination der PM RBD und Hyposmie sehr wahrscheinlich die „gefährlichste“ Konstellation für die Progression des Parameters $TTS: \omega_{max}$ ist. Außerdem deuten die Daten der geschlechtsspezifischen Untersuchung darauf hin, dass die Progredienz von $TTS: \omega_{max}$ insbesondere für das männliche Geschlecht relevant sein dürfte. Die quantitative Messung des Parameters $TTS: \omega_{max}$ scheint somit ein vielversprechender Parameter zur Früherkennung des IPS zu sein, welcher möglicherweise als Bestandteil eines Biomarker-Panels verwendet werden könnte. Zuvor bedarf es zur Bestätigung dieser Ergebnisse sowie der Berechnung von Sensitivität und Spezifität allerdings weiterer Untersuchungen. Hierbei scheint sich v.a. die quantitative Bewegungsanalyse mittels inertialer Sensorsysteme als Messmethode zu eignen, da sie unseren Ergebnissen zufolge sensitiver gegenüber Veränderungen zu sein scheint. Im Vergleich zum MDS-UPDRS stellt sie eine objektive, einfach durchzuführende und preiswerte Alternative dar, welche den Fokus auf die motorischen Kardinalsymptome des IPS legt (Gerlach et al. 2012). Die Verwendung tragbarer Sensoren verbessert darüber hinaus die diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung motorischer Defizite in der Prodromalphase des IPS (Maetzler & Hausdorff 2012; A Weiss et al. 2011).

6. Literaturverzeichnis

- Alves, G., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D. & Larsen, J.P. 2005, 'Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: A population-based study', *Neurology*.
- American Academy of Sleep Medicine 2014, *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 3rd edition, Diagnostic Coding Manual*, vol. 281.
- Aminian, K., Najafi, B., Büla, C., Leyvraz, P.F. & Robert, P. 2002, 'Spatio-temporal parameters of gait measured by an ambulatory system using miniature gyroscopes', *Journal of Biomechanics*, vol. 35, no. 5, pp. 689–99.
- Andrews, C.J., Burke, D. & Lance, J.W. 1972, 'The response to muscle stretch and shortening in parkinsonian rigidity', *Brain*, vol. 95, no. 4, pp. 795–812.
- Ascherio, A. & Schwarzschild, M.A. 2016, 'The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention', *The Lancet Neurology*, Elsevier, pp. 1257–72.
- Ashburn, A., Stack, E., Ballinger, C., Fazakarley, L. & Fitton, C. 2008, 'The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of Falls Diaries to facilitate reporting', *Disability and Rehabilitation*, vol. 30, no. 16, pp. 1205–12.
- Atkinson, A.J., Colburn, W.A., DeGruttola, V.G., DeMets, D.L., Downing, G.J., Hoth, D.F., Oates, J.A., Peck, C.C., Schooley, R.T., Spilker, B.A., Woodcock, J. & Zeger, S.L. 2001, 'Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework', *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Wiley-Blackwell, pp. 89–95.
- Baba, Y., Putzke, J.D., Whaley, N.R., Wszolek, Z.K. & Uitti, R.J. 2005, 'Gender and the Parkinson's disease phenotype', *Journal of Neurology*, vol. 252, no. 10, pp. 1201–5.
- Baldereschi, M., Di Carlo, A., Rocca, W.A., Vanni, P., Maggi, S., Perissinotto, E., Grigoletto, F., Amaducci, L. & Inzitari, D. 2000, 'Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging.', *Neurology*, vol. 55, no. 9, pp. 1358–63.
- Bech, P., Rasmussen, N.A., Olsen, L.R., Noerholm, V. & Abildgaard, W. 2001, 'The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity', *Journal of Affective Disorders*, vol. 66, no. 2–3, pp. 159–64.
- Beckley, D.J., Bloem, B.R., van Dijk, J.G., Roos, R.A. & Remler, M.P. 1991, 'Electrophysiological correlates of postural instability in Parkinson's

- disease.', *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 81, no. 4, pp. 263–8.
- Berardelli, A. 2001, 'Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease', *Brain*, vol. 124, no. 11, pp. 2131–46.
- Berg, D. 2012, 'Is pre-motor diagnosis possible? The European experience', *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 18 Suppl 1, pp. S195-8.
- Berg, D., Godau, J., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt-Scarfone, I., Lerche, S., Stockner, H., Gaenslen, A., Mahlknecht, P., Huber, H., Surlijes, K., Klenk, J., Fassbender, K., Maetzler, W. & Poewe, W. 2013, 'The PRIPS study: Screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease', *European Journal of Neurology*, vol. 20, no. 1, pp. 102–8.
- Berg, D., Godau, J. & Walter, U. 2008, 'Transcranial sonography in movement disorders', *The Lancet Neurology*, vol. 7, no. 11, pp. 1044–55.
- Berg, D., Lang, A.E., Postuma, R.B., Maetzler, W., Deuschl, G., Gasser, T., Siderowf, A., Schapira, A.H., Oertel, W., Obeso, J.A., Olanow, C.W., Poewe, W. & Stern, M. 2013, 'Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities', *Lancet Neurol*, vol. 12, no. 5, pp. 514–24.
- Berg, D., Postuma, R.B., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A.E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C.W., Poewe, W., Stern, M. & Deuschl, G. 2015, 'MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease', *Movement Disorders*, pp. 1600–11.
- Berg, D., Postuma, R.B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G.M., Hardy, J., Lang, A.E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C.W., Poewe, W., Stern, M. & Deuschl, G. 2014, 'Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease', *Mov Disord*, vol. 29, no. 4, pp. 454–62.
- Berg, D., Roggendorf, W., Schröder, U., Klein, R., Tatschner, T., Benz, P., Tucha, O., Preier, M., Lange, K.W., Reiners, K., Gerlach, M. & Becker, G. 2002, 'Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury.', *Archives of neurology*, vol. 59, no. 6, pp. 999–1005.
- Berg, D., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt, I., Schweitzer, K., Stockner, H., Wollenweber, F., Gaenslen, A., Mahlknecht, P., Spiegel, J., Godau, J., Huber, H., Surlijes, K., Kiechl, S., Bentele, M., Gasperi, A., Schubert, T., Hiry, T., Probst, M., Schneider, V., Klenk, J., Sawires, M., Willeit, J., Maetzler, W., Fassbender, K., Gasser, T. & Poewe, W. 2011, 'Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons', *Arch Neurol*, vol. 68, no. 7, pp. 932–7.

- Berg, D., Siefker, C. & Becker, G. 2001, 'Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings.', *Journal of neurology*, vol. 248, no. 8, pp. 684–9.
- Bhatt, T., Yang, F., Mak, M.K.Y., Hui-Chan, C.W.-Y. & Pai, Y.-C. 2013, 'Effect of Externally Cued Training on Dynamic Stability Control During the Sit-to-Stand Task in People With Parkinson Disease', *Physical Therapy*, vol. 93, no. 4, pp. 492–503.
- Bishop, M., Brunt, D., Pathare, N., Ko, M. & Marjama-Lyons, J. 2005, 'Changes in distal muscle timing may contribute to slowness during sit to stand in Parkinsons disease', *Clinical Biomechanics*, vol. 20, no. 1, pp. 112–7.
- Bloem, B.R., Grimbergen, Y.A., Cramer, M., Willemsen, M. & Zwinderman, A.H. 2001, 'Prospective assessment of falls in Parkinson's disease', *J Neurol*, vol. 248, no. 11, pp. 950–8.
- Bloem, B.R., Hausdorff, J.M., Visser, J.E. & Giladi, N. 2004, 'Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena', *Movement Disorders*, pp. 871–84.
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Ferman, T.J., Lin, S.C., Benarroch, E.E., Schmeichel, A.M., Ahlskog, J.E., Caselli, R.J., Jacobson, S., Sabbagh, M., Adler, C., Woodruff, B., Beach, T.G., Iranzo, A., Gelpi, E., Santamaria, J., Tolosa, E., Singer, C., Mash, D.C., Luca, C., Arnulf, I., Duyckaerts, C., Schenck, C.H., Mahowald, M.W., Dauvilliers, Y., Graff-Radford, N.R., Wszolek, Z.K., Parisi, J.E., Dugger, B., Murray, M.E. & Dickson, D.W. 2013, 'Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder', *Sleep Medicine*, vol. 14, no. 8, pp. 754–62.
- Bohnen, N.I., Studenski, S.A., Constantine, G.M. & Moore, R.Y. 2008, 'Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study', *Eur J Neurol*, vol. 15, no. 7, pp. 685–91.
- Bower, J.H., Grossardt, B.R., Maraganore, D.M., Ahlskog, J.E., Colligan, R.C., Geda, Y.E., Therneau, T.M. & Rocca, W.A. 2010, 'Anxious personality predicts an increased risk of parkinson's disease', *Movement Disorders*, vol. 25, no. 13, pp. 2105–13.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H. & Braak, E. 2003, 'Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease', *Neurobiology of Aging*, vol. 24, no. 2, pp. 197–211.
- Brod, M., Mendelsohn, G.A. & Roberts, B. 1998, 'Patients' experiences of Parkinson's disease.', *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, vol. 53, no. 4, pp. P213-22.
- Buckley, T.A., Pitsikoulis, C. & Hass, C.J. 2008, 'Dynamic postural stability during sit-to-walk transitions in Parkinson disease patients', *Mov Disord*,

vol. 23, no. 9, pp. 1274–80.

- Buhmann, C., Binkofski, F., Klein, C., Büchel, C., Van Eimeren, T., Erdmann, C., Hedrich, K., Kasten, M., Hagenah, J., Deuschl, G., Pramstaller, P.P. & Siebner, H.R. 2005, 'Motor reorganization in asymptomatic carriers of a single mutant Parkin allele: A human model for presymptomatic parkinsonism', *Brain*, vol. 128, no. 10, pp. 2281–90.
- van der Burg, J.C.E., van Wegen, E.E.H., Rietberg, M.B., Kwakkel, G. & van Dieën, J.H. 2006, 'Postural control of the trunk during unstable sitting in Parkinson's disease', *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 12, no. 8, pp. 492–8.
- Von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K. & Dodel, R. 2005, 'Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe', *European Neuropsychopharmacology*, vol. 15, no. 4, pp. 473–90.
- Chaudhuri, K.R. & Schapira, A.H. 2009, 'Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment', *The Lancet Neurology*, pp. 464–74.
- Chen, T.-Z., Xu, G.-J., Zhou, G.-A., Wang, J.-R., Chan, P. & Du, Y.-F. 2014, 'Postural sway in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A potential marker of prodromal Parkinson's disease', *Brain Research*, vol. 1559, pp. 26–32.
- Collier, T.J., Kanaan, N.M. & Kordower, J.H. 2011, 'Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates', *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 12, no. 6, pp. 359–66.
- Corrigan, F.M., Murray, L., Wyatt, C.L. & Shore, R.F. 1998, 'Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease.', *Experimental neurology*, vol. 150, no. 2, pp. 339–42.
- Crawford, P. & Zimmerman, E.E. 2011, 'Differentiation and diagnosis of tremor', *American Family Physician*, vol. 83, no. 6, pp. 697–702.
- Crenna, P., Carpinella, I., Rabuffetti, M., Calabrese, E., Mazzoleni, P., Nemni, R. & Ferrarin, M. 2007, 'The association between impaired turning and normal straight walking in Parkinson's disease', *Gait and Posture*, vol. 26, no. 2, pp. 172–8.
- Crouse, J.J., Phillips, J.R., Jahanshahi, M. & Moustafa, A.A. 2016, 'Postural instability and falls in Parkinson's disease', *Reviews in the Neurosciences*, pp. 549–55.
- DeKosky, S.T. & Marek, K. 2003, 'Looking Backward to Move Forward: Early Detection of Neurodegenerative Disorders', *Science*.
- Delwaide, P.J., Pepin, J.L. & De Noordhout, A.M. 1991, 'Short-latency

- autogenic inhibition in patients with parkinsonian rigidity', *Annals of Neurology*, vol. 30, no. 1, pp. 83–9.
- Dengler, R., Wolf, W., Schubert, M. & Struppler, A. 1986, 'Discharge pattern of single motor units in basal ganglia disorders.', *Neurology*, vol. 36, no. 8, pp. 1061–6.
- Deuschl, G., Bain, P. & Brin, M. 1998, 'Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee.', *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 13 Suppl 3, no. S3, pp. 2–23.
- Dickson, D.W. 2017, 'Neuropathology of Parkinson disease', *Parkinsonism and Related Disorders*.
- Doty, R.L., Shaman, P. & Dann, M. 1984, 'Development of the university of pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function', *Physiology and Behavior*, vol. 32, no. 3, pp. 489–502.
- Drey, M., Hasmann, S.E., Krenovsky, J.P., Hobert, M.A., Straub, S., Elshehabi, M., von Thaler, A.K., Fallgatter, A.J., Eschweiler, G.W., Suenkel, U., Berg, D. & Maetzler, W. 2017, 'Associations between early markers of Parkinson's disease and sarcopenia', *Frontiers in Aging Neuroscience*.
- Dubois, B., Schrag, A., Lang, A.E., Lewitt, P.A., Jankovic, J., Olanow, C.W., Lees, A., Rascol, O., Hilten, B. Van, Holloway, R., Nyenhuis, D., Dodel, R., Kulisevsky, J., Leurgans, S., Teresi, J. & Lapelle, N. 2008, 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale.', *Movement Disorder Society*, pp. 738–50.
- Elbaz, A., Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Ahlskog, J.E., Schaid, D.J. & Rocca, W.A. 2002, 'Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease', *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 55, no. 1, pp. 25–31.
- Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S. & Moisan, F. 2016, 'Epidemiology of Parkinson's disease', *Revue neurologique*, pp. 14–26.
- Fahn, S. & Elton, R. 1987, 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale', *Recent developments in Parkinson's disease*, pp. 153–63.
- Fang, F., Xu, Q., Park, Y., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., Kamel, F. & Chen, H. 2010, 'Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health Study.', *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 25, no. 9, pp. 1157–62.
- Fernandez, H.H. 2015, '2015 Update on Parkinson disease', *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 82, no. 9, pp. 563–8.

- Francois, J.G., Vingerhoets, Schulzer, M., Calne, D.B. & Snow, B.J. 1997, 'Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion?', *Annals of Neurology*, vol. 41, no. 1, pp. 58–64.
- Frank, J.S., Horak, F.B. & Nutt, J. 2000, 'Centrally initiated postural adjustments in parkinsonian patients on and off levodopa.', *Journal of Neurophysiology*, vol. 84, no. 5, pp. 2440–8.
- Gaenslen, A., Wurster, I., Brockmann, K., Huber, H., Godau, J., Faust, B., Lerche, S., Eschweiler, G.W., Maetzler, W. & Berg, D. 2014, 'Prodromal features for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study', *Eur J Neurol*, vol. 21, no. 5, pp. 766–72.
- Gaines, A.D. 2010, 'Anosmia and hyposmia', *Allergy and Asthma Proceedings*, pp. 185–9.
- Gasser, T. 2007, 'Update on the genetics of Parkinson's disease', *Movement Disorders*.
- Gerlach, M., Maetzler, W., Broich, K., Hampel, H., Rems, L., Reum, T., Riederer, P., Stoffler, A., Streffer, J. & Berg, D. 2012, 'Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics', *J Neural Transm (Vienna)*, vol. 119, no. 1, pp. 39–52.
- Giansanti, D. & Maccioni, G. 2006, 'Physiological motion monitoring: a wearable device and adaptative algorithm for sit-to-stand timing detection', *Physiological Measurement*, vol. 27, no. 8, pp. 713–23.
- Gibbons, C.H. & Freeman, R. 2015, 'Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study.', *Neurology*, vol. 85, no. 16, pp. 1362–7.
- Goetz, C.G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Stern, M.B., Tilley, B.C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., Van Hilten, J.J. & LaPelle, N. 2007, 'Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan', *Movement Disorders*, vol. 22, no. 1, pp. 41–7.
- Goetz, C.G., Stebbins, G.T. & Tilley, B.C. 2012, 'Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores', *Movement Disorders*, vol. 27, no. 10, pp. 1239–42.
- Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A.,

- Teresi, J.A., van Hilten, J.J., LaPelle, N., Agarwal, P., Athar, S., Bordelan, Y., Bronte-Stewart, H.M., Camicioli, R., Chou, K., Cole, W., Dalvi, A., Delgado, H., Diamond, A., Dick, J.P., Duda, J., Eible, R.J., Evans, C., Evidente, V.G., Fernandez, H.H., Fox, S., Friedman, J.H., Fross, R.D., Gallagher, D., Goetz, C.G., Hall, D., Hermanowicz, N., Hinson, V., Horn, S., Hurtig, H., Kang, U.J., Kleiner-Fisman, G., Klepitskaya, O., Kompoliti, K., Lai, E.C., Leehey, M.L., Leroi, I., Lyons, K.E., McClain, T., Metzger, S.W., Miyasaki, J., Morgan, J.C., Nance, M., Nemeth, J., Pahwa, R., Parashos, S.A., Schneider, J.S.J.S., Schrag, A., Sethi, K., Shulman, L.M., Siderowf, A., Silverdale, M., Simuni, T., Stacy, M., Stern, M.B., Stewart, R.M., Sullivan, K., Swope, D.M., Wadia, P.M., Walker, R.W., Walker, R., Weiner, W.J., Wiener, J., Wilkinson, J., Wojcieszek, J.M., Wolfrath, S., Wooten, F., Wu, A., Zesiewicz, T.A. & Zweig, R.M. 2008, 'Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results', *Movement Disorders*, vol. 23, no. 15, pp. 2129–70.
- Gustafsson, H., Nordström, A. & Nordström, P. 2015, 'Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study', *Neurology*, vol. 84, pp. 2422–9.
- Haaxma, C.A., Bloem, B.R., Borm, G.F. & Horstink, M.W.I.M. 2008, 'Comparison of a timed motor test battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's disease', *Movement Disorders*, vol. 23, no. 12, pp. 1707–17.
- Hallett, M. 2012, 'Parkinson's disease tremor: pathophysiology', *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 18, pp. S85–6.
- Hallett, M. 2014, 'Tremor: Pathophysiology', *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 20, no. SUPPL.1, pp. S85–6.
- Hansen, C., Sanchez-Ferro, A. & Maetzler, W. 2018, 'How Mobile Health Technology and Electronic Health Records Will Change Care of Patients with Parkinson's Disease.', *Journal of Parkinson's disease*, vol. 8, no. s1, pp. S41–5.
- Hasmann, S.E., Berg, D., Hobert, M.A., Weiss, D., Lindemann, U., Streffer, J., Liepelt-Scarfone, I. & Maetzler, W. 2014, 'Instrumented functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson's disease from controls', *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 6, no. OCT.
- Hawkes, C.H., Shephard, B.C. & Daniel, S.E. 1997, 'Olfactory dysfunction in Parkinson's disease.', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 62, no. 5, pp. 436–46.
- Heinzel, S., Roeben, B., Ben-Shlomo, Y., Lerche, S., Alves, G., Barone, P., Behnke, S., Berendse, H.W., Bloem, B.R., Burn, D., Dodel, R., Grosset, D.G., Hu, M., Kasten, M., Krüger, R., Moccia, M., Mollenhauer, B., Oertel, W., Suenkel, U., Walter, U., Wirdefeldt, K., Liepelt-Scarfone, I., Maetzler,

- W. & Berg, D. 2016, 'Prodromal markers in Parkinson's disease: Limitations in longitudinal studies and lessons learned', *Frontiers in Aging Neuroscience*.
- Herman, T., Weiss, A., Brozgol, M., Giladi, N. & Hausdorff, J.M. 2014, 'Identifying axial and cognitive correlates in patients with Parkinson's disease motor subtype using the instrumented Timed Up and Go', *Experimental Brain Research*.
- Hernandez, D.G., Reed, X. & Singleton, A.B. 2016, 'Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance', *Journal of Neurochemistry*, pp. 59–74.
- Hobert, M.A., Maetzler, W., Aminian, K. & Chiari, L. 2014, 'Technical and clinical view on ambulatory assessment in Parkinson's disease', *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 130, no. 3, pp. 139–47.
- Hobert, M.A., Niebler, R., Meyer, S.I., Brockmann, K., Becker, C., Huber, H., Gaenslen, A., Godau, J., Eschweiler, G.W., Berg, D. & Maetzler, W. 2011, 'Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study', *PLoS One*, vol. 6, no. 11, p. e27831.
- Horak, F.B., Nutt, J.G. & Nashner, L.M. 1992, 'Postural inflexibility in parkinsonian subjects', *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 111, no. 1, pp. 46–58.
- Hoskovcová, M., Dusek, P., Sieger, T., Brozová, H., Zárubová, K., Bezdicek, O., Sprdlik, O., Jech, R., Stochl, J., Roth, J. & Ruzicka, E. 2015, 'Predicting falls in Parkinson disease: What is the value of instrumented testing in off medication state?', *PLoS ONE*, vol. 10, no. 10.
- Huang, X., Mahoney, J.M., Lewis, M.M., Guangwei Du, Piazza, S.J. & Cusumano, J.P. 2012, 'Both coordination and symmetry of arm swing are reduced in Parkinson's disease', *Gait and Posture*, vol. 35, no. 3, pp. 373–7.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. & Lees, A.J. 1992, 'Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 55, no. 3, pp. 181–4.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H. & Mackay-Sim, A. 2007, 'Normative data for the "Sniffin" Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects", *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 264, no. 3, pp. 237–43.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E. & Kobal, G. 1997, "Sniffin' sticks'. Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold', *Chemical*

Senses, vol. 22, no. 1, pp. 39–52.

Hutchinson, E.B., Riley, P.O. & Krebs, D.E. 1994, 'A Dynamic Analysis of the Joint Forces and Torques During Rising from a Chair', *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 2, no. 2, pp. 49–56.

Huxham, F., Baker, R., Morris, M.E. & Iansek, R. 2008, 'Head and trunk rotation during walking turns in Parkinson's disease', *Movement Disorders*, vol. 23, no. 10, pp. 1391–7.

Inkster, L.M. & Eng, J.J. 2004, 'Postural control during a sit-to-stand task in individuals with mild Parkinson's disease', *Experimental Brain Research*, vol. 154, no. 1, pp. 33–8.

Inkster, L.M., Eng, J.J., MacIntyre, D.L. & Stoessl, A.J. 2003, 'Leg muscle strength is reduced in Parkinson's disease and relates to the ability to rise from a chair', *Mov Disord*, vol. 18, no. 2, pp. 157–62.

Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J.L., Valldeoriola, F., Gelpi, E., Vilaseca, I., Sánchez-Valle, R., Lladó, A., Gaig, C. & Santamaría, J. 2014, 'Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Study in 174 patients', *PLoS ONE*, vol. 9, no. 2.

Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J.L., Valldeoriola, F., Serradell, M., Sanchez-Valle, R., Vilaseca, I., Lomeña, F., Vilas, D., LLadó, A., Gaig, C. & Santamaria, J. 2013, 'Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study', *The Lancet Neurology*, vol. 12, no. 5, pp. 443–53.

Ishihara, L. & Brayne, C. 2006, 'A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease', *Acta Neurol Scand*, vol. 113, no. 4, pp. 211–20.

Jankovic, J. 2015, 'Gait disorders', *Neurologic Clinics*, vol. 33, no. 1, pp. 249–68.

Jankovic, J. & Kapadia, A.S. 2001, 'Functional decline in Parkinson disease', *Archives of Neurology*.

Janssen, W.G.M., Bussmann, J.B.J., Horemans, H.L.D. & Stam, H.J. 2008, 'Validity of accelerometry in assessing the duration of the sit-to-stand movement', *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 46, no. 9, pp. 879–87.

Kalia, L. V & Lang, A.E. 2015, 'Parkinson's disease', *The Lancet*, vol. 386, no. 9996, pp. 896–912.

Keezer, M.R., Wolfson, C. & Postuma, R.B. 2016, 'Age, Gender, Comorbidity, and the MDS-UPDRS: Results from a Population-Based Study',

Neuroepidemiology, vol. 46, no. 3, pp. 222–7.

- Kim, S.D., Allen, N.E., Canning, C.G. & Fung, V.S.C. 2013, 'Postural instability in patients with Parkinson's disease: Epidemiology, pathophysiology and management', *CNS Drugs*, vol. 27, no. 2, pp. 97–112.
- Köllensperger, M., Geser, F., Seppi, K., Stampfer-Kountchev, M., Sawires, M., Scherfler, C., Boesch, S., Mueller, J., Koukouni, V., Quinn, N., Pellecchia, M.T., Barone, P., Schimke, N., Dodel, R., Oertel, W., Dupont, E., Østergaard, K., Daniels, C., Deuschl, G., Gurevich, T., Giladi, N., Coelho, M., Sampaio, C., Nilsson, C., Widner, H., Del Sorbo, F., Albanese, A., Cardozo, A., Tolosa, E., Abele, M., Klockgether, T., Kamm, C., Gasser, T., Djaldetti, R., Colosimo, C., Meco, G., Schrag, A., Poewe, W. & Wenning, G.K. 2008, 'Red flags for multiple system atrophy', *Movement Disorders*, vol. 23, no. 8, pp. 1093–9.
- Lanovaz, J.L., Oates, A.R., Treen, T.T., Unger, J. & Musselman, K.E. 2017, 'Validation of a commercial inertial sensor system for spatiotemporal gait measurements in children', *Gait and Posture*, vol. 51, pp. 14–9.
- De Lau, L.M.L., Giesbergen, P.C.L.M., De Rijk, M.C., Hofman, ; A, Koudstaal, P.J. & Breteler, M.M.B. 2004, 'Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population The Rotterdam Study', *Neurology*, vol. 63, no. 7, pp. 1240–4.
- De Lau, L.M.L., Verbaan, D., Marinus, J. & van Hilten, J.J. 2014, 'Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features', *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 20, no. 6, pp. 613–6.
- Laurie King, M.M., King, L., Salarian, A., Holstrom, L., McNames, J. & Horak, F.B. 2013, 'Mobility Lab to Assess Balance and Gait with Synchronized Body-worn Sensors', *Journal of Bioengineering and Biomedical Sciences*.
- Leentjens, A.F.G., Van den Akker, M., Metsemakers, J.F.M., Lousberg, R. & Verhey, F.R.J. 2003, 'Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: A register study', *Movement Disorders*, vol. 18, no. 4, pp. 414–8.
- Lerche, S., Brockmann, K., Wurster, I., Gaenslen, A., Roeben, B., Holz, D., Eschweiler, G.W., Maetzler, W. & Berg, D. 2015, 'Reasons for mild parkinsonian signs - Which constellation may indicate neurodegeneration?', *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 21, no. 2, pp. 126–30.
- Lerche, S., Hobert, M., Brockmann, K., Wurster, I., Gaenslen, A., Hasmann, S., Eschweiler, G.W., Maetzler, W. & Berg, D. 2014, 'Mild parkinsonian signs in the elderly--is there an association with PD? Crossectional findings in 992 individuals', *PLoS One*, vol. 9, no. 3, p. e92878.
- Lerche, S., Seppi, K., Behnke, S., Liepelt-Scarfone, I., Godau, J., Mahlke, P., Gaenslen, A., Brockmann, K., Srujijes, K., Huber, H., Wurster, I., Stockner, H., Kiechl, S., Willeit, J., Gasperi, A., Fassbender, K., Poewe, W.

- & Berg, D. 2014, 'Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease', *J Neurol*, vol. 261, no. 1, pp. 180–7.
- Liepelt, I., Behnke, S., Schweitzer, K., Wolf, B., Godau, J., Wollenweber, F., Dillmann, U., Gaenslen, A., Di Santo, A., Maetzler, W. & Berg, D. 2011, 'Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population', *Neurobiology of Aging*, vol. 32, no. 9, pp. 1599–606.
- Lin, C.-H., Lin, J.-W., Liu, Y.-C., Chang, C.-H. & Wu, R.-M. 2014, 'Risk of Parkinson's disease following severe constipation: a nationwide population-based cohort study.', *Parkinsonism & related disorders*, vol. 20, no. 12, pp. 1371–5.
- Lindenbach, D. & Bishop, C. 2013, 'Critical involvement of the motor cortex in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, pp. 2737–50.
- Lord, S., Galna, B., Coleman, S., Burn, D. & Rochester, L. 2013, 'Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease', *Movement Disorders*, vol. 28, no. 5, pp. 634–9.
- Louis, E.D. & Bennett, D.A. 2007, 'Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept', *Mov Disord*, vol. 22, no. 12, pp. 1681–8.
- Louis, E.D., Tang, M.X., Cote, L., Alfaro, B., Mejia, H. & Marder, K. 1999, 'Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease.', *Archives of Neurology*.
- Macleod, A.D., Taylor, K.S.M. & Counsell, C.E. 2014, 'Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis', *Movement Disorders*, vol. 29, no. 13, pp. 1615–22.
- Maetzler, W., Domingos, J., Srulijes, K., Ferreira, J.J. & Bloem, B.R. 2013, 'Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease', *Mov Disord*, vol. 28, no. 12, pp. 1628–37.
- Maetzler, W. & Hausdorff, J.M. 2012, 'Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease', *Mov Disord*, vol. 27, no. 5, pp. 627–33.
- Maetzler, W., Mancini, M., Liepelt-Scarfone, I., Muller, K., Becker, C., van Lummel, R.C., Ainsworth, E., Hobert, M., Streffer, J., Berg, D. & Chiari, L. 2012, 'Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease', *PLoS One*, vol. 7, no. 3, p. e32240.
- Maetzler, W., Nieuwhof, F., Hasmann, S.E. & Bloem, B.R. 2013, 'Emerging therapies for gait disability and balance impairment: promises and pitfalls', *Mov Disord*, vol. 28, no. 11, pp. 1576–86.
- Magrinelli, F., Picelli, A., Tocco, P., Federico, A., Roncari, L., Smania, N., Zanette, G. & Tamburin, S. 2016, 'Pathophysiology of Motor Dysfunction in

Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation', *Parkinson's Disease*.

- Mahlknecht, P., Iranzo, A., Högl, B., Frauscher, B., Müller, C., Santamaría, J., Tolosa, E., Serradell, M., Mitterling, T., Gschliesser, V., Goebel, G., Brugger, F., Scherfler, C., Poewe, W. & Seppi, K. 2015, 'Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD', *Neurology*, vol. 84, no. 7, pp. 654–8.
- Mahowald, M.W. & Schenck, C.H. 2013, 'REM sleep behaviour disorder: A marker of synucleinopathy', *The Lancet Neurology*, pp. 417–9.
- Mak, M.K. & Hui-Chan, C.W. 2002, 'Switching of movement direction is central to parkinsonian bradykinesia in sit-to-stand', *Mov Disord*, vol. 17, no. 6, pp. 1188–95.
- Mak, M.K., Levin, O., Mizrahi, J. & Hui-Chan, C.W. 2003, 'Joint torques during sit-to-stand in healthy subjects and people with Parkinson's disease', *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, vol. 18, no. 3, pp. 197–206.
- Mak, M.K.Y. & Hui-Chan, C.W.Y. 2005, 'The speed of sit-to-stand can be modulated in Parkinson's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 4, pp. 780–9.
- Mancini, M., Carlson-Kuhta, P., Zampieri, C., Nutt, J.G., Chiari, L. & Horak, F.B. 2012, 'Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease: A pilot longitudinal study', *Gait and Posture*, vol. 36, no. 3, pp. 471–6.
- Mancini, M., Rocchi, L., Horak, F.B. & Chiari, L. 2008, 'Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability', *Clinical Biomechanics*, vol. 23, no. 4, pp. 450–8.
- Marder, K., Levy, G., Louis, E.D., Mejia-Santana, H., Cote, L., Andrews, H., Harris, J., Waters, C., Ford, B., Frucht, S., Fahn, S. & Ottman, R. 2003, 'Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease', *Annals of Neurology*, vol. 54, no. 4, pp. 507–13.
- Marras, C., Rochon, P. & Lang, A.E. 2002, 'Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: A systematic review', *Archives of Neurology*.
- Marschollek, M., Nemitz, G., Gietzelt, M., Wolf, K.H., Meyer zu Schwabedissen, H. & Haux, R. 2009, 'Predicting in-patient falls in a geriatric clinic', *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, vol. 42, no. 4, pp. 317–22.
- Martinez-Martin, P., Gil-Nagel, A., Gracia, L.M., Balseiro Gomez, J., Martinez-Sarries, J., Bermejo, F., Jimenez-Rojas, M.C., Maranon, E., Grau Veciana, J.M., Roig Arnall, C., Bruna, O., Junque Plaja, C., Gimenez-Roldan, S. & Burguera, J.A. 1994, 'Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure', *Movement Disorders*, vol. 9, no. 1, pp. 76–83.

- Meles, S.K., Teune, L.K., de Jong, B.M., Dierckx, R.A. & Leenders, K.L. 2017, 'Metabolic Imaging in Parkinson Disease', *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 58, no. 1, pp. 23–8.
- Mirelman, A., Bernad-Elazari, H., Thaler, A., Giladi-Yacobi, E., Gurevich, T., Gana-Weisz, M., Saunders-Pullman, R., Raymond, D., Doan, N., Bressman, S.B., Marder, K.S., Alcalay, R.N., Rao, A.K., Berg, D., Brockmann, K., Aasly, J., Waro, B.J., Tolosa, E., Vilas, D., Pont-Sunyer, C., Orr-Urtreger, A., Hausdorff, J.M. & Giladi, N. 2016, 'Arm swing as a potential new prodromal marker of Parkinson's disease', *Movement Disorders*, vol. 31, no. 10, pp. 1527–34.
- Mirelman, A., Gurevich, T., Giladi, N., Bar-Shira, A., Orr-Urtreger, A. & Hausdorff, J.M. 2011, 'Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation', *Ann Neurol*, vol. 69, no. 1, pp. 193–7.
- Morris, S., Morris, M.E. & Iansek, R. 2001, 'Reliability of measurements obtained with the Timed 'Up & Go' test in people with Parkinson disease', *Phys Ther*, vol. 81, no. 2, pp. 810–8.
- Motility, O.F. 1925, 'THE Croonian Lectures ON SOME DISORDERS OF MOTILITY AND OF MUSCLE TONE', *The Lancet*, vol. 206, no. 5314, pp. 1–10.
- Munton, J.S., Ellis, M.I., Chamberlain, M.A. & Wright, V. 1981, 'An investigation into the problems of easy chairs used by the arthritic and the elderly', *Rheumatology*, vol. 20, no. 3, pp. 164–73.
- Najafi, B., Aminian, K., Loew, F., Blanc, Y. & Robert, P.A. 2002, 'Measurement of stand-sit and sit-stand transitions using a miniature gyroscope and its application in fall risk evaluation in the elderly', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, no. 8, pp. 843–51.
- Nalls, M.A., Plagnol, V., Hernandez, D.G., Sharma, M., Sheerin, U.M., Saad, M., Simón-Sánchez, J., Schulte, C., Lesage, S., Sveinbjörnsdóttir, S., Stefánsson, K., Martínez, M., Hardy, J., Heutink, P., Brice, A., Gasser, T., Singleton, A.B. & Wood, N.W. 2011, 'Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: A meta-analysis of genome-wide association studies', *The Lancet*.
- Nerius, M., Fink, A. & Doblhammer, G. 2016, 'Parkinson's disease in Germany: Prevalence and incidence based on health claims data', *Acta Neurologica Scandinavica*, no. September, pp. 1–7.
- Nguyen, T., Brown, L.S., Logan, R., O'Suilleabhain, P., Dewey, R., Quiceno, M. & Khemani, P. 2017, 'Instrumented gait and balance analyses in progressive supranuclear palsy and mild cognitive impairment compared with parkinson disease', *Neurology*.
- Nieuwboer, A., De Weerd, W., Dom, R. & Lesaffre, E. 1998, 'A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients.', *Disability and*

- rehabilitation*, vol. 20, no. 4, pp. 142–50.
- Nikfekar, E., Kerr, K., Attfeld, S. & Playford, D.E. 2002, 'Trunk movement in Parkinson's disease during rising from seated position', *Movement Disorders*, pp. 274–82.
- Noyce, A.J., Bestwick, J.P., Silveira-Moriyama, L., Hawkes, C.H., Giovannoni, G., Lees, A.J. & Schrag, A. 2012, 'Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease', *Annals of Neurology*, pp. 893–901.
- Nutt, J.G., Bloem, B.R., Giladi, N., Hallett, M., Horak, F.B. & Nieuwboer, A. 2011, 'Freezing of gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon', *The Lancet Neurology*, pp. 734–44.
- Okuma, Y. 2014, 'Practical approach to freezing of gait in Parkinson's disease.', *Practical neurology*, vol. 14, no. 4, pp. 222–30.
- Ozelius, L.J., Senthil, G. & Saunders-Pullman, R S, et al 2006, 'LRRK2 G2019S as a Cause of Parkinson ' s Disease in Ashkenazi Jews', *The New England journal of medicine*, vol. 354, no. 4, pp. 6–7.
- Palmerini, L., Mellone, S., Avanzolini, G., Valzania, F. & Chiari, L. 2013, 'Quantification of motor impairment in Parkinson's disease using an instrumented timed up and go test', *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, vol. 21, no. 4, pp. 664–73.
- Pickering, R.M., Grimbergen, Y.A.M., Rigney, U., Ashburn, A., Mazibrada, G., Wood, B., Gray, P., Kerr, G. & Bloem, B.R. 2007, 'A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease', *Movement Disorders*, vol. 22, no. 13, pp. 1892–900.
- Pirker, W. & Katzenschlager, R. 2017, 'Gait disorders in adults and the elderly: A clinical guide', *Wiener Klinische Wochenschrift*, vol. 129, no. 3–4, pp. 81–95.
- Plouvier, A.O.A., Hameleers, R.J.M.G., Van Den Heuvel, E.A.J., Bor, H.H., Olde Hartman, T.C., Bloem, B.R., Van Weel, C. & Lagro-Janssen, A.L.M. 2014, 'Prodromal symptoms and early detection of Parkinson's disease in general practice: A nested case-control study', *Family Practice*, vol. 31, no. 4.
- Podsiadlo, D. & Richardson, S. 1991, 'The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons', *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 39, no. 2, pp. 142–8.
- Poewe, W. & Mahlknecht, P. 2009, 'The clinical progression of Parkinson's disease', *Parkinsonism & related disorders*, vol. 15S, pp. S28–32.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., Halliday, G.M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E. & Lang, A.E. 2017, 'Parkinson disease', *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 3, p. 17013.
- Ponsen, M.M., Stoffers, D., Booij, J., Van Eck-Smit, B.L.F., Wolters, E.C. &

- Berendse, H.W. 2004, 'Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease', *Annals of Neurology*, vol. 56, no. 2, pp. 173–81.
- Postuma, R.B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D.J., Hawkes, C.H., Oertel, W. & Ziemssen, T. 2012, 'Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease', *Movement Disorders*, vol. 27, no. 5, pp. 617–26.
- Postuma, R.B. & Berg, D. 2016, 'Advances in markers of prodromal Parkinson disease.', *Nature reviews. Neurology*, vol. 12, no. 11, pp. 622–34.
- Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B.R., Adler, C.H. & Deuschl, G. 2015, 'MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease', *Movement Disorders*, pp. 1591–601.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Bertrand, J.A., Génier Marchand, D. & Montplaisir, J.Y. 2015, 'Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials', *Neurology*, vol. 84, no. 11, pp. 1104–13.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F. & Montplaisir, J. 2010, 'Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 81, no. 9, pp. 1008–13.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M., Fantini, M.L., Massicotte-Marquez, J. & Montplaisir, J. 2009, 'Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder', *Neurology*, vol. 72, no. 15, pp. 1296–300.
- Postuma, R.B., Iranzo, A., Hogg, B., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Manni, R., Miyamoto, T., Oertel, W., Dauvilliers, Y., Ju, Y. El, Puligheddu, M., Sonka, K., Pelletier, A., Santamaria, J., Frauscher, B., Leu-Semenescu, S., Zucconi, M., Terzaghi, M., Miyamoto, M., Unger, M.M., Carlander, B., Fantini, M.L. & Montplaisir, J.Y. 2015, 'Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter study', *Annals of Neurology*, vol. 77, no. 5, pp. 830–9.
- Postuma, R.B., Lang, A.E., Gagnon, J.F., Pelletier, A. & Montplaisir, J.Y. 2012, 'How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder', *Brain*, vol. 135, no. 6, pp. 1860–70.
- Postuma, R.B. & Montplaisir, J. 2006, 'Potential early markers of Parkinson's disease in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder', *Lancet Neurol*, vol. 5, no. 7, pp. 552–3.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A. & Steeves, T.D.L. 2014, 'The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.', *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 29, no.

13, pp. 1583–90.

- Ramsey, V.K., Miszko, T.A. & Horvat, M. 2004, 'Muscle activation and force production in Parkinson's patients during sit to stand transfers', *Clinical Biomechanics*, vol. 19, no. 4, pp. 377–84.
- Reeve, A., Simcox, E. & Turnbull, D. 2014, 'Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor?', *Ageing Research Reviews*, pp. 19–30.
- Ressner, P., Školoudík, D., Hlušík, P. & Kaňovský, P. 2007, 'Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease', *Journal of Neuroimaging*, vol. 17, no. 2, pp. 164–7.
- Rodriguez-Oroz, M.C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E. & Obeso, J.A. 2009, 'Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms', *The Lancet Neurology*, pp. 1128–39.
- Ross, G.W., Abbott, R.D., Petrovitch, H., Tanner, C.M. & White, L.R. 2012, 'Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience', *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 18, pp. S199–202.
- Ross, G.W., Petrovitch, H., Abbott, R.D., Tanner, C.M., Popper, J., Masaki, K., Launer, L. & White, L.R. 2008, 'Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease', *Ann Neurol*, vol. 63, no. 2, pp. 167–73.
- S., K., M., M., M., G., J., P., E., P., J., D., S., B., B., R., J., P., C., S., L., R. & A., N. 2014, 'European physiotherapy guideline for Parkinson's disease: Development & implementation', *Movement Disorders*, vol. 29, p. S537.
- S., M., P., K. & I., B. 2014, 'Instrumented gait and balance measures are associated with cognition and depressive symptoms in Parkinson's disease', *Movement Disorders*.
- Salarian, A., Horak, F.B., Zampieri, C., Carlson-Kuhta, P., Nutt, J.G. & Aminian, K. 2010, 'iTUG, a sensitive and reliable measure of mobility', *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, vol. 18, no. 3, pp. 303–10.
- Salarian, A., Russmann, H., Vingerhoets, F.J.G., Dehollain, C., Blanc, Y., Burkhard, P.R. & Aminian, K. 2004, 'Gait assessment in Parkinson's disease: Toward an ambulatory system for long-term monitoring', *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 8, pp. 1434–43.
- Sánchez-Ferro, Á., Elshehabi, M., Godinho, C., Salkovic, D., Hobert, M.A., Domingos, J., van Uem, J.M.T., Ferreira, J.J. & Maetzler, W. 2016, 'New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review', *Movement Disorders*, vol. 31, no. 9, pp. 1283–92.
- Santamaria, J., Tolosa, E. & Valles, A. 1986, 'Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism', *Neurology*,

vol. 36, no. 8, p. 1130–3.

- Savica, R., Grossardt, B.R., Bower, J.H., Ahlskog, J.E. & Rocca, W.A. 2016, 'Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease', *JAMA Neurology*, vol. 73, no. 8, p. 981.
- Scarborough, D.M., McGibbon, C.A. & Krebs, D.E. 2007, 'Chair rise strategies in older adults with functional limitations', *The Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 44, no. 1, p. 33.
- Schaafsma, J.D., Balash, Y., Gurevich, T., Bartels, A.L., Hausdorff, J.M. & Giladi, N. 2003, 'Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease', *European Journal of Neurology*, vol. 10, no. 4, pp. 391–8.
- Schapira, A.H. & Jenner, P. 2011, 'Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease', *Movement Disorders*, pp. 1049–55.
- Schenkman, M., Berger, R.A., Riley, P.O., Mann, R.W. & Hodge, W.A. 1990, 'Whole-body movements during rising to standing from sitting.', *Physical therapy*, vol. 70, no. 10, pp. 638-48; discussion 648-51.
- Schneider, S.A., Drude, L., Kasten, M., Klein, C. & Hagenah, J. 2012, 'A study of subtle motor signs in early Parkinson's disease', *Movement Disorders*, vol. 27, no. 12, pp. 1563–6.
- Schrag, a, Jahanshahi, M. & Quinn, N. 2000, 'How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population.', *Movement Disorders*, vol. 15, no. 6, pp. 1112–8.
- Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A. & Petersen, I. 2015, 'Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study', *The Lancet Neurology*, vol. 14, no. 1, pp. 57–64.
- Schultz, A.B., Alexander, N.B. & Ashton-Miller, J.A. 1992, 'Biomechanical analyses of rising from a chair', *Journal of Biomechanics*, vol. 25, no. 12, pp. 1383–91.
- Sellbach, A.N., Boyle, R.S., Silburn, P.A. & Mellick, G.D. 2006, 'Parkinson's disease and family history', *Parkinsonism and Related Disorders*, pp. 399–409.
- Shany, T., Redmond, S.J., Narayanan, M.R. & Lovell, N.H. 2012, 'Sensors-based wearable systems for monitoring of human movement and falls', *IEEE Sensors Journal*, vol. 12, no. 3, pp. 658–70.
- Siderowf, A., Jennings, D., Eberly, S., Oakes, D., Hawkins, K.A., Ascherio, A., Stern, M.B., Marek, K. & Investigators, P. 2012, 'Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study', *Mov Disord*, vol. 27, no. 3, pp. 406–12.
- Stern, M.B., Lang, A. & Poewe, W. 2012, 'Toward a redefinition of Parkinson's

- disease', *Movement Disorders*, pp. 54–60.
- Stern, M.B. & Siderowf, A. 2010, 'Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted?', *Mov Disord*, vol. 25 Suppl 1, pp. S89-93.
- Stevens-Lapsley, J., Kluger, B.M. & Schenkman, M. 2012, 'Quadriceps muscle weakness, activation deficits, and fatigue with parkinson Disease', *Neurorehabilitation and Neural Repair*, vol. 26, no. 5, pp. 533–41.
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schäfer, S., Möller, J.C., Heinzel-Gutenbrunner, M. & Oertel, W.H. 2007, 'The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument.', *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 22, no. 16, pp. 2386–93.
- Stoessl, A.J. 2007, 'Positron emission tomography in premotor Parkinson's disease', *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 13, pp. S421–4.
- Szewczyk-Krolukowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Wade-Martins, R., Talbot, K., Ben-Shlomo, Y. & Hu, M.T.M. 2014, 'The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: Initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort', *Parkinsonism and Related Disorders*.
- Van Uem, J.M.T., Walgaard, S., Ainsworth, E., Hasmann, S.E., Heger, T., Nussbaum, S., Hobert, M.A., Micó-amigo, E.M., Van Lummel, R.C., Berg, D. & Maetzler, W. 2016, 'Quantitative timed-up-and-go parameters in relation to cognitive parameters and health-related quality of life in mild-to-moderate Parkinson's disease', *PLoS ONE*, vol. 11, no. 4, pp. 1–15.
- Velseboer, D.C., Broeders, M., Post, B., Van Geloven, N., Speelman, J.D., Schmand, B., De Haan, R.J. & De Bie, R.M.A. 2013, 'Prognostic factors of motor impairment, disability, and quality of life in newly diagnosed PD', *Neurology*.
- Velseboer, D.C., de Haan, R.J., Wieling, W., Goldstein, D.S. & de Bie, R.M.A. 2011, 'Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis', *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 17, no. 10, pp. 724–9.
- De Virgilio, A., Greco, A., Fabbrini, G., Inghilleri, M., Rizzo, M.I., Gallo, A., Conte, M., Rosato, C., Ciniglio Appiani, M. & de Vincentiis, M. 2016, 'Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation', *Autoimmunity Reviews*, Elsevier, pp. 1005–11.
- Visser, J.E., Voermans, N.C., Nijhuis, L.B.O., van der Eijk, M., Nijk, R., Munneke, M. & Bloem, B.R. 2007, 'Quantification of trunk rotations during turning and walking in Parkinson's disease', *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, no. 7, pp. 1602–6.
- Weiss, A., Herman, T., Plotnik, M., Brozgol, M., Giladi, N. & Hausdorff, J.M. 2011, 'An instrumented timed up and go: The added value of an

- accelerometer for identifying fall risk in idiopathic fallers', *Physiological Measurement*, vol. 32, no. 12, pp. 2003–18.
- Weiss, A., Herman, T., Plotnik, M., Brozgol, M., Maidan, I., Giladi, N., Gurevich, T. & Hausdorff, J.M. 2010, 'Can an accelerometer enhance the utility of the Timed Up & Go Test when evaluating patients with Parkinson's disease?', *Medical Engineering and Physics*, vol. 32, no. 2, pp. 119–25.
- Weiss, A., Mirelman, A., Giladi, N., Barnes, L.L., Bennett, D.A., Buchman, A.S. & Hausdorff, J.M. 2016, 'Transition Between the Timed up and Go Turn to Sit Subtasks: Is Timing Everything?', *Journal of the American Medical Directors Association*, vol. 17, no. 9, p. 864.e9-864.e15.
- Weiss, A., Sharifi, S., Plotnik, M., van Vugt, J.P., Giladi, N. & Hausdorff, J.M. 2011, 'Toward automated, at-home assessment of mobility among patients with Parkinson disease, using a body-worn accelerometer', *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 25, no. 9, pp. 810–8.
- Weisskopf, M.G., Chen, H., Schwarzschild, M.A., Kawachi, I. & Ascherio, A. 2003, 'Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease', *Movement Disorders*, vol. 18, no. 6, pp. 646–51.
- Wierzbicka, M.M., Wiegner, A.W., Logigian, E.L. & Young, R.R. 1991, 'Abnormal most-rapid isometric contractions in patients with Parkinson's disease', *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 54, no. 3, pp. 210–6.
- Wilson, R.S., Schneider, J.A., Bienias, J.L., Evans, D.A. & Bennett, D.A. 2003, 'Parkinsonianlike signs and risk of incident alzheimer disease in older persons', *Archives of Neurology*, vol. 60, no. 4, pp. 539–44.
- Wing, Y.K., Li, S.X., Mok, V., Lam, S.P., Tsoh, J., Chan, A., Yu, M.W.M., Lau, C.Y.K., Zhang, J. & Ho, C.K.W. 2012, 'Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 83, no. 4, pp. 470–2.
- Wolters, E.C. & Braak, H. 2006, 'Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations.', *Journal of neural transmission. Supplementum*, no. 70, pp. 309–19.
- Wong, S.L., Gilmour, H. & Ramage-Morin, P.L. 2014, 'Parkinson's disease: Prevalence, diagnosis and impact', *Health Reports*, vol. 25, no. 11, pp. 10–4.
- Wood, B.H., Bilclough, J.A., Bowron, A. & Walker, R.W. 2002, 'Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: A prospective multidisciplinary study', *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 72, no. 6, pp. 721–5.
- World Health Organization 1992, 'The ICD-10 Classification of Mental and

- Behavioural Disorders', *International Classification*, vol. 10, pp. 1–267.
- Wu, Y., Le, W. & Jankovic, J. 2011, 'Preclinical biomarkers of parkinson disease', *Archives of Neurology*, pp. 22–30.
- Yang, W.-C., Hsu, W.-L., Wu, R.-M., Lu, T.-W. & Lin, K.-H. 2016, 'Motion analysis of axial rotation and gait stability during turning in people with Parkinson's disease', *Gait & Posture*, vol. 44, pp. 83–8.
- Yilmaz, R., Strafella, A.P., Bernard, A., Schulte, C., van den Heuvel, L., Schneiderhan-Marra, N., Knorpp, T., Joos, T.O., Leypoldt, F., Geritz, J., Hansen, C., Heinzl, S., Apel, A., Gasser, T., Lang, A.E., Berg, D., Maetzler, W. & Marras, C. 2018, 'Serum Inflammatory Profile for the Discrimination of Clinical Subtypes in Parkinson's Disease.', *Frontiers in neurology*, vol. 9, p. 1123.
- Zach, H., Walter, U., Liepelt-Scarfone, I. & Maetzler, W. 2017, 'Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms: Neue Kriterien', *Nervenarzt*, vol. 88, no. 4, pp. 356–64.
- Zampieri, C., Salarian, A., Carlson-Kuhta, P., Aminian, K., Nutt, J.G. & Horak, F.B. 2010, 'The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 81, no. 2, pp. 171–6.
- Zampieri, C., Salarian, A., Carlson-Kuhta, P., Nutt, J.G. & Horak, F.B. 2011, 'Assessing mobility at home in people with early Parkinson's disease using an instrumented Timed Up and Go test', *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 17, no. 4, pp. 277–80.
- Zijlstra, A., Mancini, M., Lindemann, U., Chiari, L. & Zijlstra, W. 2012, 'Sit-stand and stand-sit transitions in older adults and patients with Parkinson's disease: Event detection based on motion sensors versus force plates', *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, vol. 9, no. 1.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Der Promovend David Rieger führte von April bis November 2016 die quantitative Bewegungsanalyse bei ca. 300-400 Probanden der dritten Follow-up-Untersuchung der TREND-Studie in Tübingen durch. Des Weiteren entwickelte der Promovend unter Anleitung des Doktorvaters Prof. Dr. W. Maetzler und des Betreuers Herrn Morad Elshehabi selbständig die hier vorgestellten Arbeitshypothesen, erhob selbständig die Literatur, wertete mit Unterstützung von Herrn Elshehabi und Herrn Maetzler die in der vorliegenden Doktorarbeit verwendeten Bewegungsparameter des iTUG-Tests der zweiten und dritten Follow-up-Untersuchung der TREND-Studie sowie der COEN-Studie selbständig aus, und entwickelte die hier vorliegende Arbeit inklusive der Diskussion selbständig.

Im Rahmen meiner Doktorarbeit ist eine Arbeit über Armschwung bei der TREND-Kohorte entstanden, wo ich mit Datenaustausch und Input zur Diskussion mitwirken durfte.

Sci Rep. 2018 Aug 24;8(1):12803. doi: 10.1038/s41598-018-31151-9.

Arm swing asymmetry in overground walking.

Killeen T¹, Elshehabi M^{2,3,4}, Filli L⁵, Hobert MA^{2,3,4}, Hansen C², Rieger D^{3,4}, Brockmann K^{3,4}, Nussbaum S^{3,4}, Zörner B⁶, Bolliger M⁶, Curt A⁶, Berg D^{2,3,4}, Maetzler W^{2,3,4}.

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

Tübingen, den

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die mir bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit unterstützend zur Seite standen. Ohne sie wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Ganz besonders gilt dieser Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Walter Maetzler, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen und mich während der Bearbeitung meiner Dissertation ausgezeichnet betreut hat. Ein besonderer Dank gebührt außerdem meinem Betreuer Morad Elshehabi für die uneingeschränkte und substantielle Unterstützung, welche maßgeblich dazu beigetragen hat, dass diese Doktorarbeit in dieser Form vorliegt.

Des Weiteren möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe für die freundliche Zusammenarbeit, bspw. während meines 5-wöchigen Forschungsaufenthalts in der Klinik für Neurologie in Kiel, bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und liebevoll unterstützt haben.